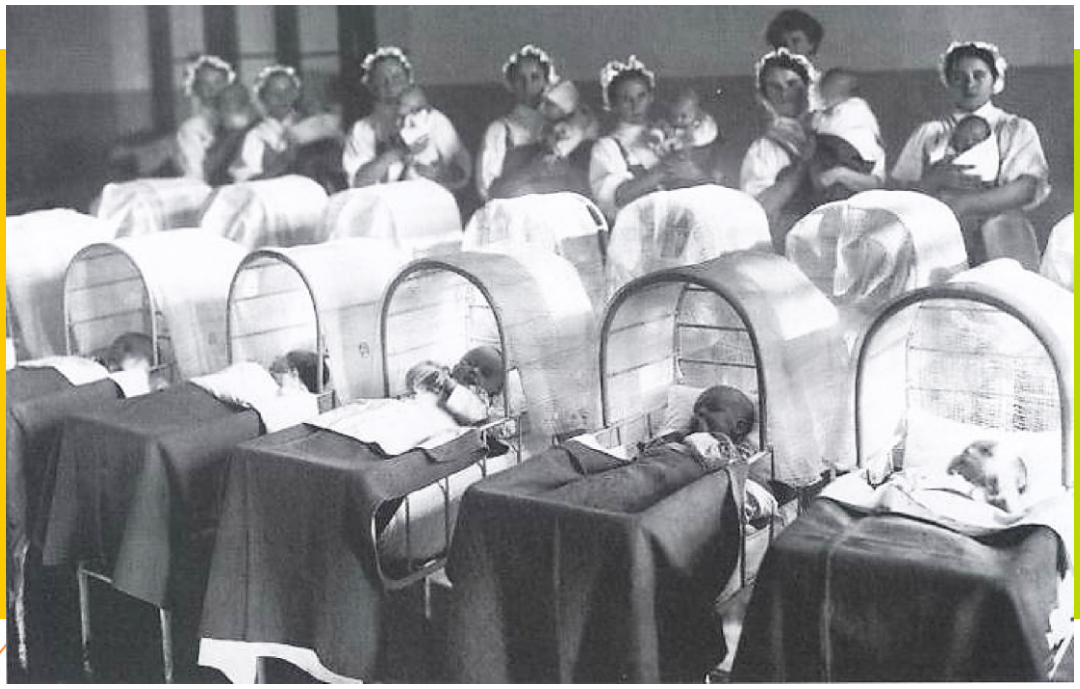
73. évfolyam - **2022/6. szám**

# Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8 kreditpont

## FÜL-ORR-GÉGÉSZET


- A rhinosinusitisek orbitalis szövődményei
- A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma
- Hallásjavítás implantációs hallókészülékekkel gyermekkorban
- Archasadékok és társuló arcfejlődési rendellenességek
- Otitis media update

- Az 1-es típusú diabetes mellitus és anorexia nervosa együttes előfordulása
- A gyermekkori prezentációs diabeteses ketoacidosis a COVID-19-járvány idején
- A perinatalis stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű vizsgálattal
- Hasi terime ritka oka gyermekkorban
- Immunmoduláció spinalis muscularis atrophia génpótló terápiája során


www.gyermekorvostarsasag.hu

# Gyermekgyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP


*„Minden tudósnak számolni kell azzal a nagy valószínűséggel bekövetkező lehetőséggel, hogy munkája rövid időn belül túlhaladottá válik mások korszerűbb módszereket alkalmazó, pontosabb megfigyelései által. Így élete és munkássága lassan elhalványul, és feledésbe merül”.*
Wilhelm Conrad Röntgen


**A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA**



FŐSZERKESZTŐ
**Kovács Gábor**

FELELŐS SZERKESZTŐ
**Mogyorósy Gábor** az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
**Gárdos László** az MGYT elnöke

Az Orr-fül-gégészet tematikus cikkeit szerkesztette: **Katona Gábor**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Cholnoky Péter
Cserháti Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
Kálmán Mihály
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
Kovács Tamás
Machay Tamás
Madácsy László
Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oroszlán György
Orvos Hajnalka
Péter Ferenc
Pintér Sándor
Reusz György
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó Attila
Szabó László
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

| | |
|---|---|
| Ablonczy László | ablonczyl@gmail.com |
| Balajthy András | andras.balajthy@med.unideb.hu |
| Cseh Áron | cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu |
| Dezsőfi Antal | dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu |
| Erhardt Éva | erhardt.eva@pte.hu |
| Fogarasi András | fog.andras@gmail.com |
| Halász Zita | halaszzita@gmail.com |
| Harangi Ferenc | harangi.ferenc@tmkorhaz.hu |
| Hollódy Katalin | hollody.katalin@pte.hu |
| Kálmán Attila | kalman.attila@med.semmelweis-univ.hu |
| Katona Gábor | katonagabor@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@med.semmelweis-univ.hu |
| Kovács Márta | kovacsm1011@gmail.com |
| Kovács Tamás | kovacst@med.unideb.hu |
| Kriván Gergely | krivang@hu.inter.net |
| Laki István | gyermektudo@gmail.com |
| Mikos Borbála | borbala.mikos@gmail.com |
| Mogyorósy Gábor | mogyoros@dote.hu |
| Nemes Éva | enemes@dote.hu |
| Nyul Zoltán | nyul.zoltan@pte.hu |
| Pászthy Bea | drpaszthybea@gmail.com |
| Szabó Miklós | szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu |
| Szabó Tamás | szabotamas@med.unideb.hu |
| Tajti Zsanett | tajti.zsanett@med.u-szeged.hu |
| Tálosi Gyula | talosigy@gmail.hu |
| Tory Kálmán | tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu |
| Trethon András | trethona@gmail.com |
| Ujhelyi Enikő | eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu |



A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

**Kiadó:** Semmelweis Kiadó Kft.
**Igazgató:** Táncos László dr.

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

Telefon: 210-4403

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu

www. semmelweiskiado.hu

**Szerkesztő:** Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20-221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.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@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

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

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

**Terjesztés:** A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (10 000 Ft, nyugdíjasoknak 3000 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 20 000 Ft/év. Megrendelhető az MGYT-nél.



*© Semmelweis Kiadó, 2014-2022*
*Minden jog fenntartva.*


HU-ISSN 0017-5900


*CÍMLAPKÉP: KITETT GYERMEKEK EURÓPÁBAN, A LELENCHÁZAK IV. (LÁSD 471. OLDAL):*
*A szentpétervári császári árvaház ápolási osztályának tanulói egy csendes órában. Fotó: historymed.ru*

## VISSZAEMLÉKEZÉS

Korányi György 100 éves
*Szabó László dr., Harmath György dr., Boross Gábor dr., Körmendiné Pók Zsófia* 399

## KUTATÓI LABORSAROK

A fibroblastok funkcionális vizsgálata – IV. rész: Az ECM-termelés mérése
*Veres-Székely Apor dr., Szebeni Beáta dr., Pap Domonkos dr., Bokrossy Péter, Lévai Eszter dr., Szász Csenge dr., Szabó J. Attila dr., Vannay Ádám dr.* 402

## FÜL-ORR-GÉGÉSZET

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A rhinosinusitisek orbitalis szövődményei
*Sultész Monika dr., Katona Gábor dr.* 406
*Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis*

A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma jelentősége, diagnosztikája, kezelése
*Benedek Pálma dr.* 412
*Significance, diagnosis and treatment of paediatric obstructive sleep apnoea syndrome*

Hallásjavítás implantációs hallókészülékekkel gyermekkorban
*Katona Gábor dr.* 418
*Hearing treatment with implantable hearing instruments*

Archasadékok és társuló arcfejlődési rendellenességek komplex ellátása a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Fül-orr-gégegyógyászati Osztályán
*Csákányi Zsuzsanna dr., Katona Gábor dr.* 424
*Complex care of facial cleft anomalies in ENT Department of Heim Pál National Pediatric Institute*

Otitis media update
*Csákányi Zsuzsanna dr.* 432
*Otitis media update*

***

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Az 1-es típusú diabetes mellitus és anorexia nervosa együttes előfordulása
*Máté Orsolya, Ábrahám Ildikó dr., Cserép Melinda, Grundmann Lilla dr., Lendvai Zsófia dr., Tóth-Heyn Péter dr., Pászthy Bea dr.* 443
*Anorexia nervosa in adolescents with type 1 diabetes*

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A gyermekkori prezentációs diabeteses ketoacidosis a COVID-19-járvány idején
*Vatamány-Einbeck Adrienn dr., Érdi Júlia dr., Nyírő Ágota, Herczeg Vivien dr., Luczay Andrea dr., Körner Anna dr., Tóth-Heyn Péter dr.* 446
*The childhood presentation diabetic ketoacidosis during the COVID-19 epidemic*

A perinatalis stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű vizsgálattal
*Vojcek Eszter dr., Seri István dr.* 452
*Perinatal stroke in the Central-Hungarian region: a population-based study*

## ESETISMERTETÉSEK

Hasi terime ritka oka gyermekkorban
*Fang-Tóbiás Adrienn dr., Mona Tamás dr.* 459
*Abdominal space is a rare cause in childhood*

Immunmoduláció spinalis muscularis atrophia génpótló terápiája során
*Mikos Borbála dr., Schunk Cecília dr., Balázsfi Réka dr., Dezsőfi-Gottl Antal dr., Bányász Edina dr., Jakus Rita dr., Fogarasi András dr., Velkey György János dr.* 464
Immunomodulation in gene replacement therapy for spinal muscular atrophy

## KÉPZŐMŰVÉSZET

Kitett gyermekek Európában, a lelencházak IV. Lelencházak a cári orosz birodalomban
*Harmat György dr.* 471

## TALLÓZÓ

A gyermekkorban előforduló táplálási és étkezési zavarok gyakorisága és a betegutak fontossága francia mintán *(Józsa Tamás)* 445

# Korányi György 100 éves

**Szabó László dr.[1,2,3], Harmath György dr.[1,3], Boross Gábor dr.[1,4], Körmendiné Pók Zsófia[2]**

[1]Magyar Gyermekorvosok Társasága

[2]Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

[3]Családgondozási Módszertani Tanszék, Egészségtudományi Kar, Semmelweis Egyetem

[4] Péterfy Sándor utcai Kórház RI, PIC II - Koraszülött Osztály

1922. július 3-án született, Nagybátonyban (Nógrád megye). Édesapja körorvos és a Salgótarjáni Rimamurány-Salgótarján Vasmű orvosa volt, az első világháborúban többszörösen kitüntetett katonaorvos. Számára kisgyerek korától fogva egyértelmű volt, hogy édesapja hivatását fogja folytatni. Amikor a harmincas évek végén nyilvánvalóvá vált, hogy a zsidótörvények miatt nem fog tudni egyetemre menni, akkor a gimnáziumban megtanult olaszul, mert az olasz orvosi egyetemeken befogadtak magyarországi zsidó hallgatókat. Azonban a világháború ezt a tervet is keresztülhúzta. A Szt. István Gimnáziumban érettségizett, és ezután a győri textilipari technikumba iratkozott be. Mire végzett, be kellett vonulnia munkaszolgálatra. 1945 márciusában a flekktífuszt alig túlélve ért haza, szűkebb családjából senki nem élte túl a deportálást. Mindezek a tragédiák még inkább ösztönözték arra, hogy beteljesítse saját és szülei álmát, hogy megszerezze az orvosi hivatáshoz szükséges diplomát. A Pázmány Péter Tudományegyetem 1945 tavaszán keresztfélévet indított a nagyszámban bevonult fiatal és a Budapest ostroma miatt elmaradt tanítás pótlására, és ő erre az évfolyamra iratkozott be, három szemesztert teljesítve, még 1945-ben. Még az egyetem alatt ismerte meg leendő feleségét, *Groszberg Judit*ot, akivel együtt kezdték munkájukat a Szabolcs utcai Kórház Gyermekosztályán 1950-ben. Egyetlen gyermeke, *László* 1954-ben született.

A Szabolcs utcai Kórház, később Orvostovábbképző Intézet Gyermekosztályán volt adjunktus. Főnöke: *Dr. Steiner Béla* professzor volt. Kollégái többek között *Holló János* és *Nábrádi János* volt.

1965-ben osztályvezetővé nevezték ki a Péterfy Sándor utcai kórház Gyermekosztályára.

Rengeteget olvasott szakirodalmat, több nyelven beszélt. A szakirodalomból napra kész volt.

Szakirodalmi ismereteit felhasználva arra törekedett, hogy osztálya legyen az első, ahol egy-egy új módszert vezettek be, s amelyet elsőként mutathatott be a hazai szakirodalomban.

Széleskörű szakmai ismeretségeit felhasználva igyekezett megszerezni a korszerű gyógyszereket, eszközöket az osztálya számára. A Péterfy Kórház gyermekosztálya az ő vezetése alatt Budapest egyik legjobb gyermekosztálya lett. Sok fiatal orvos szeretett volna ide kerülni, és sok fiatal orvos vált itt szakorvossá. Az *1. ábrán* a Képes Újságban 1969-ben megjelent cikk látható *Korai társbérlet* címmel, mely bemutatja a korszerű osztályt.

Korányi sok munkát fektetett a képzésbe és a továbbképzésbe. Hetenként kötelező folyóirat-referálót tartott, és elvárta kollégáitól, hogy ismerjék, olvassák a kurrens orvosi folyóiratokat, és referálják azok

KORAI TÁRS–BÉRLET

A Péterfy Sándor utcai kórház legnodernebb szárnyának harmadik emeletének folyosójára nyílnak a korszülött osztály hófehérre lakkozott ajtói. Mindegyiken felirat: BELÉPNI TILOS! Az ideérkező betegek persze még aligha tudnak olvasni. Azokat a picinyt „strébereket" hozzák ide, akik túlságos igyekezettel siettek a világra jönni. Egy emeletet feljebb működik a szülőotthon, és a korszülés után a gyereket rögtön ide szállítják. Más szülőotthonban, egy-egy korszülés alkalmával elkezdődik a telefonálgatás: hol volna hely a babszemnyi bakák elhelyezésére? Itt házon belül van a megoldás.

Nálunk igen magas a korszülöttek száma. Minden tizedik magyar csecsemő korszülöttként jön a világra. Ez a többi országokhoz képest háromszoros arány. De elsősorban azért van, mert hazánkban — a világon a leghumánusabb törvény szerint — minden olyan átszülött, akin az alapvető életjelenségek felfedezhetők (szívmukódás, lélegzés), súlyára és állapotára való tekintet nélkül élőnek számít, és teljes apparátussal harcolnak megmaradásáért.

A Péterfy Sándor utcai kórház korszülött osztályán négy inkubátor szolgál pót-anyaméh gyanánt a hamar kiléptetőtáltalmak. Ezekben elnek a gyakran még egy kilónál is kisebb súlyú újszülöttek, amíg meg nem kétszerezik súlyukat. Több, és sokkal jobb műszerre lenne szükség, több nővérre, orvosra, nagyobb helyre!

Bán Ilona — az első magyar gyermekorvosnő — az első világháború előtt félnevelt egy hatszázgrammos gyermeket. Modern fekszerelésék nélkül. Persze ez csak egy sikeres vetélten, történelmi érdekesség.

A mai eredmények sem kevésbé sikeresek. Tulajdonképpen valami meghatóan felszabadultságot kellene éreznünk, amikor belépünk a kis helyiségbe, amelynek minden berendezése négy inkubátor, és bennük négy újszülött. Fehér köpenyben, arcunk elé tett gézszalaggal és fertőtlenített gumikalucsnikban állunk az üvegdobozok előtt. Mégis a megháló felszabadultság helyett szorongás fogja el az embert. Aligemberinyi élőlények fekszenek a steril lepedőkön, esetleszt, éppen hogy lélegzenek, műanyagvezetékkel a fejükben. Szegény, szomorú, ráncos Babszem Jankók.

Dr. Korányi György, az osztály főorvosa mondja:

— A korszülés okát pontosan nem ismerjük. Nagyon nehéz körvonalazni, hogy mi idézi elő. A túl korán kivett szülési szabadság, a szociális körülmények, a kellő felvilágosítás hiánya, az orvosi ellátás milyensége, a dohányzás, az ital, és még rengeteg más tényező játszik itt közbe.

Ezek az előidézők azonban nemzetközileg. A világon mindenütt előfordulnak. Mégis, mi az a magyar specialitás, amely a nagyon helyes törvényen túl is sok korszülés magyarázatát adja?

A főorvos erre így felel:

— *Egyéni* véleményem szerint pszichoszocio-szexuális magyarázata van. Pszichiatriaig, lélektanilag az, hogy egyes anyák nem lőcdnek elégge a terhességgel. Vannak, akik arra is gondolnak, hogy a hatodik-hetedik hónapban elvetélhetnek. Szexuálisan: nemcsak a megfelelő felvilágosítás hiányáról gondolok, hanem azokra a fiatal anyákra, akik érzelmileg nem megalapozott házasságot kötöttek és idegenkednek párjaiktól. Ám a szociológiai okok adják a speciálisan magyar jelenségek zömét; az anyák gyakran túltápláltak, kevesebb mozognak, szinte a munkahelyről mennek a szülőszobába. A rossz lakásviszonyok is nagy szerepet játszhatnak.

Az egyik inkubátorban fekvő újszülött alig egy kiló súlyú. A többiek is mind kevesebbet nyomnak másfél kilónál. Meleg van. Az inkubátorokban állandóan harmine-harminczot fok körüli hőmérsékletet kell tartani, és a bebiséget is jól kell fűteni. Nem csak az alacsony testsúllyal születtek kerülnek ide. Ha a csecsemő valamilyen betegséggel jön a világra, akkor steril körülmények közötti kezelést igényel.

Sokkal több a rászoruló, mint ahány inkubátor van. Sajnos előfordul, hogy ha például ikrek születnek, a két csecsemőt egy inkubátorba teszik. Ezek a picik nagyon korán kötöznek egyik „társbérletből" a másikba. Nemcsak a picinyeknek szűk a hely, hanem az orvosoknak, ápolónőknek is. Lelkiismeretesek, szívesen csinálják, hiszen minden egyes, az életnek megmentett gyerek nagy örömet jelent mindannyiunknak.

A hétszázötven grammnál kisebb súllyal születőknek szinte semmi esélyük az életben maradásra. Az egy-másfél kilóval születtekneek már több mint halvan százalékuk, míg a másfél-két kilóval világra jöttek nyolcvan-nyolcvanát számlálnak fel. Ez a két kilogrammnál nagyobb súllyal születők, szinte már normálisnak mondhatók.

Egy inkubátor ára megfelel egy Trabant árának. Egy Trabant a napnak csak néhány órájára áll működik, az ugyanolyan értékű — vagy inkább lényegés tekintve sokkal értékesebb — inkubátor azonban a nap mind a huszonnégy órájára at dolgozik.

Es megmenti sok-sok csecsemő életét.

Hajduska János

6

A csecsemőt fején vékony műanyagcső kiyezik. Ez vezet le a gyomrukba, ahová feczkendővel juttatják be a tápláléket

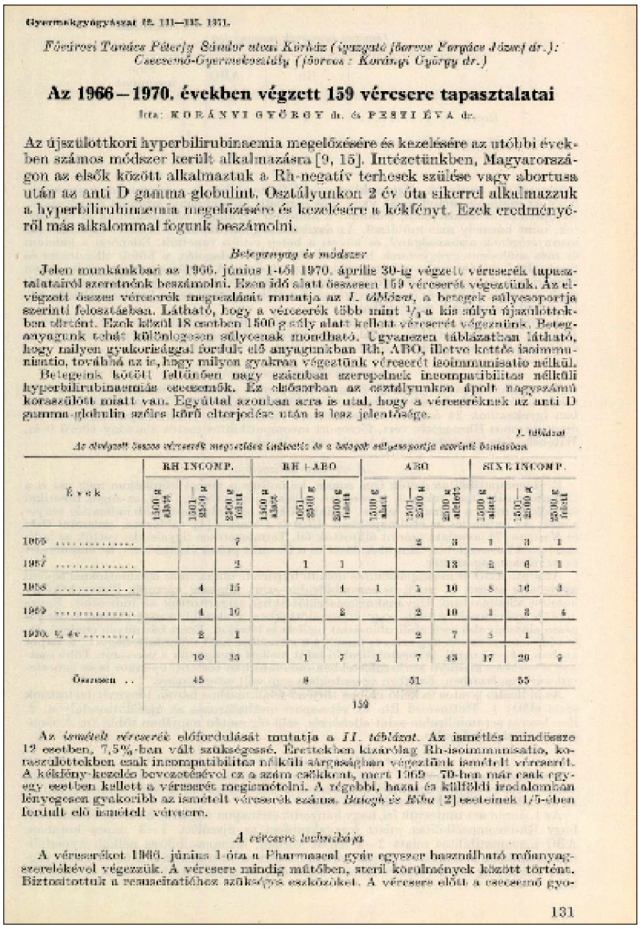
Ez az újszülött alig éri el az egy kilót. Inkubátorban nevelik, steril körülmények között, nagy gonddal és hozzáértéssel

Dr. Korányi György, a Péterfy Sándor utcai kórház korszülött osztályának vezető főorvosa

(Révész Tamás felvétele)

Hazafelé...

**1. ábra:** Képes Újság 1969 Korai társbérlet címmel mutatja be a korszerű osztályt



Gyermekgyógyászat 22. 111—115. 1971.

*Fővárosi Tanács Péterfy Sándor utcai Kórház (igazgató főorvos Fargáce József dr.): Csecsemő-Gyermekosztály (főorvos: Korányi György dr.)*

**Az 1966—1970. években végzett 159 vércsere tapasztalatai**

Írta: KORÁNYI GYÖRGY dr. és PESZTI ÉVA dr.

Az újszülöttkori hyperbilirubinaemia megelőzésére és kezelésére az utóbbi években számos módszer került alkalmazásra [9, 15]. Intézetünkben, Magyarországon az elsők között alkalmaztuk a Rh-negatív terhesek szülése vagy abortusa után az anti D gamma-globulint. Osztályunkon 2 év óta sikerrel alkalmazzuk a hyperbilirubinaemia megelőzésére és kezelésére a kékfényt. Ezek eredményéről más alkalommal fogunk beszámolni.

*Beteganyag és módszer*

Jelen munkánkban az 1966. június 1-től 1970. április 30-ig végzett vércserék tapasztalatairól szeretnénk beszámolni. Ezen idő alatt összesen 159 vércserét végeztünk. Az elvégzett összes vércserék megoszlását mutatja az *I. táblázat*, a betegek súlycsoportja szerinti felosztásban. Látható, hogy a vércserék több mint $^1/_3$-a kis súlyú újszülöttekben történt. Ezek közül 18 esetben 1500 g súly alatt kellett vércserét végezniünk. Betegeinkben tehát különösen súlyosnak mondható. Ugyanezen táblázatban látható, hogy milyen gyakorisággal fordult elő anyagunkban Rh, ABO, illetve kettős inszomnunitás, továbbá az is, hogy milyen gyakran végeztünk vércserét isoimmunisatio nélkül.

Betegeink között feltűnően nagy számban szerepelnek inkompatibilitás nélküli hyperbilirubinaemiás csecsemők. Ez alkalmban az osztályunkon épült nagyszámú koraszülött miatt van. Egyúttal szomban arra is utal, hogy a vérescseréknek az anti D gamma-globulin szűrés körül elterjedése után is lesz jelentősége.

*I. táblázat*

*Az elvégzett összes vércserék megoszlása indicatio és a betegek súlycsoportja szerinti bontásban*

| Évek | RH INCOMP. | | | RH + ABO | | | ABO | | | SINE INCOMP. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1500 g alatt | 1501—2500 g | 2500 g felett | 1500 g alatt | 1501—2500 g | 2500 g felett | 1500 g alatt | 1501—2500 g | 2500 g felett | 1500 g alatt | 1501—2500 g | 2500 g felett |
| 1966 | | | 7 | | | | | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| 1967 | | | 2 | | 1 | 1 | | | 13 | 2 | 6 | 1 |
| 1968 | | 4 | 15 | | | 1 | 1 | 1 | 10 | 8 | 16 | 3 |
| 1969 | | 4 | 16 | | | 2 | | 2 | 10 | 1 | 3 | 4 |
| 1970. 5 hó | | 2 | 1 | | | | | 2 | 7 | 5 | 1 | |
| | | 10 | 33 | | 1 | 7 | 1 | 7 | 43 | 17 | 29 | 9 |
| Összesen .. | 45 | | | 8 | | | 51 | | | 55 | | |
| | 159 | | | | | | | | | | | |

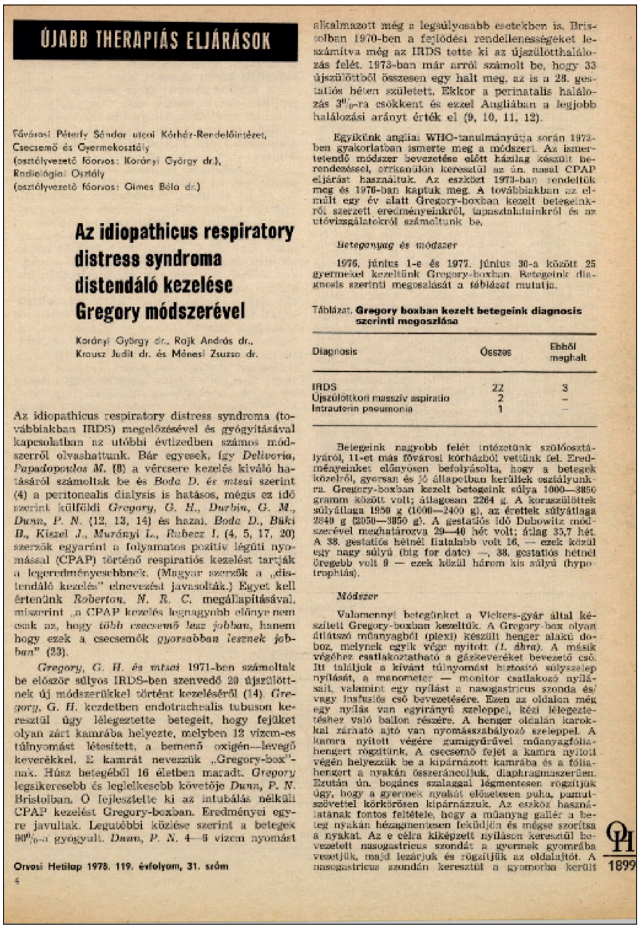
Az *ismételt vércserék* előfordulását mutatja a *II. táblázat*. Az ismétlés mindössze 12 esetben, 7,5%-ban vált szükségessé. Ezeknek kizárólag Rh-isoimmunisatio, koraszülöttekben csak inkompatibilitás nélküli sárgaságban végeztünk ismételt vércserét. A kékfény kezelés bevezetésével ez a szám csökkent, mert 1969—70-ben már csak egy-egy esetben kellett a vércserét megismételni. A régebbi, hazai és külföldi irodalomban lényegesen gyakoribb az ismételt vércserék száma. *Balogh és Bíró* [2] eseteinek 1/5-ében fordult elő ismételt vércsere.

*A vércsere technikája*

A vérusarokat 1966. június 1-óta a Pharmaseal gyár egyszer használható műanyagszerelékével végezzük. A vércsere mindig műtőben, steril körülmények között történt. Biztosítottuk a resuscitatíthoz szükséges eszközöket. A vércsere előtt a csecsemő gyo-

131

**2. ábra:** Gyermekgyógyászat 1971. *Az 1966–1970 években végzett 159 vércsere tapasztalatiról beszámoló* első oldala.



ÚJABB THERAPIÁS ELJÁRÁSOK

Fővárosi Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Csecsemő és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Korányi György dr.), Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Gimes Béla dr.)

**Az idiopathicus respiratory distress syndroma distendáló kezelése Gregory módszerével**

Korányi György dr., Rojik András dr., Krausz Judit dr. és Mónesi Zsuzsa dr.

Az idiopathicus respiratory distress syndroma (továbbiakban IRDS) megelőzésével és gyógyításával kapcsolatban az utóbbi évtizedben számos módszerről olvashattunk. Bár egyesek, így *Deliveria, Papadopoulos M.* (8) a vércsere kezelés kiváló hatásáról számoltak be és *Bode D. és mtsai* szerint (4) a peritonealis dialysis is hatásos, mégis ez idő szerint külföldi *Gregory, G. H., Durbin, G. M., Dunn, P. N.* (12, 13, 14) és hazai. *Bode D., Bíró B., Kiszel J., Murányi L., Rubecz I.* (4, 5, 17, 20) szerzők egyaránt a folyamatos pozitív légúti nyomással (CPAP) történő respiratiós kezelést tartják a legeredményesebbnek. (Magyar szerzők a „distendáló kezelés" elnevezést javasolták.) Egyet kell értenünk *Roberton, N. R. C.* megállapításával, miszerint „a CPAP kezelés legnagyobb előnye nem csak az, hogy *több csecsemőt lesz jobban*, hanem hogy ezek a csecsemők *gyorsabban lesznek jobban*" (33).

*Gregory, G. H. és mtsai* 1971-ben számoltak be először súlyos IRDS-ben szenvedő 20 újszülöttnek új módszerűkkel történt kezeléséről (14). *Gregory, G. H.* kezdetben endotrachealis tubuson keresztül úgy lélegeztette betegeit, hogy fejüket olyan zárt kamrába helyezte, melyben 12 vizem-es túlnyomást létesített, a bemenő oxigén—levegő keverékkel. E kamrát nevezték „Gregory-box"-nak. Húsz betegéből 16 életben maradt. *Gregory* legsikeresebb és legtelecsebb követője *Dunn, P. N.* Bristolban. Ő fejlesztette ki az intubálás nélküli CPAP kezelést Gregory-boxban. Eredményei egyre javultak. Legutóbbi közlése szerint a betegek 90%-a gyógyult. *Dunn, P. N.* 4—6 vizem nyomást alkalmazott még a legsúlyosabb esetekben is. Brisztolban 1970-ben a fejlődési rendellenességeket leszámítva még az IRDS tette ki az újszülöttháláozás felét. 1973-ban már arról számolt be, hogy 33 újszülöttből összesen egy halt meg, az is a 28. gestatiós héten született. Ekkor a perinatalis halálozás 3%-ra csökkent és ezzel Angliában a legjobb halálozási arányt érték el (9, 10, 11, 12).

Egyikünk angliai WHO-tanulmányútja során 1972-ben gyakorlatban ismerte meg a módszert. Az ismertetendő módszer bevezetése előtt házilag készült berendezéssel, orrkanülön keresztül az ún. nasal CPAP eljárást használtuk. Az eszközt 1973-ban rendeltük meg és 1976-ban kaptuk meg. A továbbiakban az elmúlt egy év alatt Gregory-boxban kezelt betegeinkről, szerzett eredményeinkről, tapasztalatainkról és az utóvizsgálatokról számoltunk be.

*Beteganyag és módszer*

1976. június 1-e és 1977. június 30-a között 25 gyermeket kezeltünk Gregory-boxban. Betegeink diagnosis szerinti megoszlását a táblázat mutatja.

Táblázat. **Gregory boxban kezelt betegeink diagnosis szerinti megoszlása**

| Diagnosis | Összes | Ebből meghalt |
|---|---|---|
| IRDS | 22 | 3 |
| Újszülöttkori massziv aspiratio | 2 | – |
| Intrauterin pneumonia | 1 | – |

Betegeink nagyobb felét intézetünk szülőosztályáról, 11-et más fővárosi kórházból vettünk fel. Eredményeinket előnyösen befolyásolta, hogy a betegek közelről, gyorsan és ½ állapotban kerültek osztályunkra. Gregory-boxban kezelt betegeink súlya 1000—3850 gramm között volt; átlagosan 2264 g. A koraszülöttek súlyátlaga 1950 g (1000—2400 g), az érettek súlyátlaga 2840 g (2050—3950 g). A gestatiós idő Dubowitz módszerével meghatározva 29—40 hét volt; átlag 35,7 hét. A 38. gestatiós hétnél fiatalabb volt 16, — ezek közül egy nagy súlyú (big for date) —, 38. gestatiós hétnél öregebb volt 9 — ezek közül három kis súlyú (hypotrophiás).

*Módszer*

Valamennyi betegünket a Vickers-gyár által készített Gregory-boxban kezeltük. A Gregory-box olyan átlátszó műanyagból (plexi) készült henger alakú doboz, melynek egyik vége nyitott (*1. ábra*). A másik végéhez csatlakoztatható a gázkeveréket bevezető cső. Itt találjuk a kívánt túlnyomást biztosító súlyszelep nyílását, a manometer — monitor csatlakozó nyílását, valamint egy nyílást a nasogastricus szonda és/vagy infusios cső bevezetésére. Ezen az oldalon még egy nyílás van egyirányú szeleppel, kézi lélegeztetéshez való ballon részére. A henger oldalán karokkal zárható ajtó van nyomásszabályozó szeleppel. A kamra nyitott végére gumigyűrűvel műanyagfóliahengert rögzítünk. A csecsemő fejét a kamra nyitott végén helyezzük be a kipárnázott kamrába és a fóliahengert a nyakán összerántjuk, diaphragmaszerűen. Ezután ún. bogáncs szalaggal légmentesen rögzítjük úgy, hogy a gyermek nyakát előzetesen puha, pamutszövettel körkörösen kipárnázzuk. Az eszköz használatának fontos feltétele, hogy a műanyag galléc a beteg nyakán hézagmentesen feküdjön és mégse szorítsa a nyakat. Az e célra kiképzett nyílason keresztül bevezetett nasogastricus szondát a gyermek gyomorba vezetjük, majd lezárjuk és rögzítjük az oldalatót. A nasogastricus szondán keresztül a gyomorba került

Orvosi Hetilap 1978. 119. évfolyam, 31. szám

4

1899

**3. ábra:** Orvosi Hetilap 1978; 119(31):1899-1903. *Az idiopathicus resporaty distress syndroma distendáló kezelése Gregory módszerével* című cikk első oldala

érdekesebb cikkeit. A *2. ábrán* a Gyermekgyógyászatban 1971-ben megjelent cikk első oldala látható. Az 1966–1970 években végzett 159 vércsere tapasztalatiról számolnak be.

A hetvenes években már sokat utazott nyugati országokba, rokoni és szakmai kapcsolatait kihasználva. Ezekről részletesen beszámolt, ismeretségeket szerzett, kapcsolatait kihasználva külföldi konzultációs lehetőségeket teremtett. Előfordult, hogy olyan laboratóriumi vizsgálatokat is igénybe tudtak venni külföldön, melyeket hazánkban akkor még nem végeztek.

Egy zsíranyagcsere tárolási betegségben szenvedő (Niemann–Pick) gyermek kivizsgálása során májbiopsziás anyagot küldtek londoni laborba (Great Ormon Street Hospital) folyékony nitrogénben, termoszban, egy Malév gép légiutas-kísérő segítségével. (Ma már ez lehetetlen lenne!)

Sokszor hozott eszközöket vagy kapott postán ajándékba modern, hazánkban még nem ismert eszközöket (Gregory box) melyeket az osztályon tudtak kipróbálni, hasznosítani. Erről cikkük is jelent meg az Orvosi Hetilapban 1978-ban *(3. ábra)*.

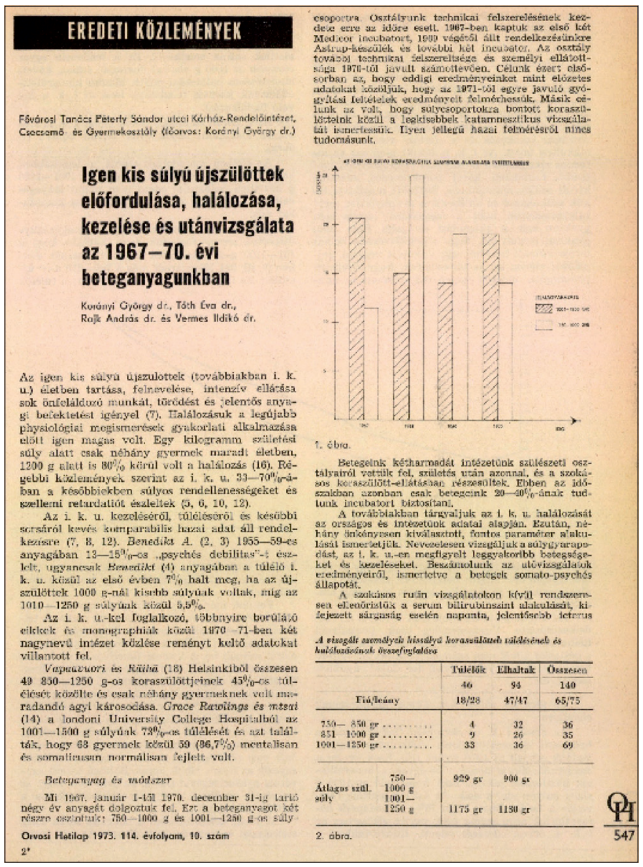
A 70-es években kezdődött el a hazai gyermekgyógyászat átalakulása. A gyermekhalálozás és a késői csecsemőhalálozás csökkenésével egyre feltűnőbbé vált a korai perinatalis halálozás magas szintje az európai országokéhoz viszonyítva. A statisztikai vizsgálatok kimutatták, hogy ennek legnagyobb részét a kis súllyal születettek, a koraszülöttek és a méhen belül sorvadt csecsemők teszik ki. Az alacsony születési súllyal születés okainak vizsgálata pedig a terhesség gondozásának és a szülések körüli (perinatalis) tevékenységek felé irányította a figyelmet. Korányi főorvos tanulmányútjain megfigyelhette ezt a tendenciát, és jó érzékkel felismerte, hogy osztályán is ezt kell intenzívebben fejleszteni. Sokakat megelőzve nagy jelentőséget tulajdonított a koraszülöttek utánvizsgálatának.

A hatvanas évek végétől az utánvizsgálatokat gyermekorvosok mellett gyógypedagógusok, gyógytornászok végezték a Péterfy Sándor utcai Kórház Gyermekosztályán.

A *4. ábrán* az Orvosi Hetilapban 1973-ban megjelent *„Igen kis súlyú újszülöttek előfordulása, halálozása, kezelése és utánvizsgálata az 1967–70. évi beteganyagunkban"* című cikk első oldala látható.

Osztályán ekkor már javában gyakorolták az intenzív perinatológiát. Nem kis nehézségek során sikerült beszereznie intenzív inkubátorokat, monitorokat, lélegeztetőgépeket, automata infúziós fecskendőket, egyszerhasználatos vércsereszerelékeket.

Részletesen foglalkozott az újszülöttkori fertőzésekkel. Cikkek és tanulmányok után jelent meg két kiadásban is az *Újszülöttkori fertőzések* című monográfiája *(5. ábra)*.



EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Fővárosi Tanács Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Csecsemő- és Gyermekosztály (főorvos: Korányi György dr.)

**Igen kis súlyú újszülöttek előfordulása, halálozása, kezelése és utánvizsgálata az 1967—70. évi beteganyagunkban**

Korányi György dr., Tóth Éva dr., Rajk András dr. és Vermes Ildikó dr.

Az igen kis súlyú újszülöttek (továbbiakban i. k. u.) életben tartása, felnevelése, intenzív ellátása sok önfeláldozó munkát, türödést és jelentős anyagi befektetést igényel (7). Halálozásuk a legújabb physiológiai megismerések gyakorlati alkalmazása előtt igen magas volt. Egy kilogramm születési súly alatt csak néhány gyermek maradt életben, 1200 g alatt is 80% körül volt a halálozás (16). Régebbi közlemények szerint az i. k. u. 30—70%-ában a későbbiekben súlyos rendellenességeket és szellemi retardatiót észleltek (5, 6, 10, 12).

Az i. k. u. kezeléséről, túléléséről és későbbi sorsáról kevés komparabilis hazai adat áll rendelkezésre (7, 8, 12). *Benedikt A.* (2, 3) 1955—59-es anyagában 13—15%-os „psychés debilitas"-t észlelt, ugyanesak *Benedikt* (4) anyagában a túlélő i. k. u. közül az első évben 7% halt meg, ha az újszülöttek 1000 g-nál kisebb súlyúak voltak, míg az 1010—1250 g súlyúak közül 5,5%.

Az i. k. u.-kel foglalkozó, 45bbnyire borúlátó elektek és monographiák közül 1970—71-ben két nagynevű intézet közlése reményt keltő adatokat villantott fel.

*Vaquanturi* és *Kätlin* (18) Helsinkiből összesen 49 850—1250 g-os koraszülöttjeinek 45%-os túlélését közölte és csak néhány gyermeknek volt maradandó agyi károsodása. *Grace Ratcliffe* és *mtsai* (14) a londoni University College Hospitalból az 1001—1500 g súlyúak 73%-os túlélését és azt találták, hogy 68 gyermek közül 39 (86,7%) mentálisan és somatikusan normálisan fejlett volt.

*Betegeink és módszer*

Mi 1967. január 1-től 1970. december 31-ig tartó négy év anyagát dolgoztuk fel. Ezt a beteganyagot két részre osztottuk: 750—1000 g és 1001—1250 g-os súly-

1. ábra.

Betegeink kétharmadát intézetünk szülészeti osztályáról vettük fel, születés után azonnal, és a szokásos korszülött-ellátásban részesültek. Ebben az időszakban azonban csak betegeink 20—40%-ának tudtunk incubatort biztosítani.

A továbbiakban tárgyaljuk az i. k. u. halálozását az országos és intézetünk adatai alapján. Ezután, néhány ünkönyvson kiválasztott, fontos paraméter alakulását ismertetjük. Nevezetesen vizsgáljuk a utánvizsgálat, az i. k. u.-en megfigyelt leggyakoribb betegségeket és kezeléseket. Beszámolunk az utóvizsgálatok eredményeiről, ismertetve a betegek somato-psychés állapotát.

A szokásos rutin vizsgálatokon kívül rendszeresen elemeztünk a serum bilirubinszint alakulását, kiéjezett sárgaság esetén naponta, jelentősebb tetemes

*A vizsgált személyek túlélési korszakban és halálozásának összefoglalása*

| | Túlélők | Elhaltak | Összesen |
|---|---|---|---|
| | 46 | 94 | 140 |
| Fiú/lány | 18/28 | 47/47 | 65/75 |
| 750— 850 gr | 4 | 32 | 36 |
| 851 1000 gr | 9 | 26 | 35 |
| 1001—1250 gr | 33 | 36 | 69 |
| Átlagos szül. súly 750—1000 g | 929 gr | 900 gr | |
| Átlagos szül. súly 1001—1250 g | 1175 gr | 1130 gr | |

2. ábra.

Orvosi Hetilap 1973. 114. évfolyam, 10. szám 547

**4. ábra:** Orvosi Hetilapban 1973-ban megjelent *Igen kis súlyú újszülöttek előfordulása, halálozása, kezelése és után vizsgálata az 1967–70. évi beteganyagunkban* című cikk első oldala

1976-ban *Benjamin Spock* gyermekorvos látogatta meg az osztályt, és egy későbbi tájékoztatás szerint az akkor 73 éves orvosprofesszor minden munkatársat megtáncoltatott a Citadellán *(6. ábra)*.

**5. ábra:** Az *Újszülött kori fertőzések* c. könyv első kiadása és a második kiadása (Medicina Kiadó, 1982) címlapja

1979-ben az aktív publikációs munkájáért az Orvosi Hetilap Markusovszky-díjjal jutalmazta.
1980-ban hazánkban elsők közt hívta fel a figyelmet a B csoportú Streptococcusok növekvő szerepére a korai újszülöttkori fertőzésekben.
Aktívan vett rész a Magyar Gyermekorvosok Társasága munkájában is. Ennek elismerése volt 1981-ben a Bókay emlékérem.

A Magyar Hírlap 1998. március 26-án tette közzé: *„Fájdalommal és megrendültén tudatjuk, hogy DR. KORÁNYI GYÖRGY gyermekgyógyász, a tudományok kandidátusa, hosszú, súlyos betegség után életének 76. évében, március 24-én elhunyt."*

Azóta eltelt 24 év. Szakmai, tudományos és társadalmi munkájára mindig megtiszteltetéssel emlékeztünk. A 100 éves évforduló külön lehetőséget adott erre.

Kedves Gyuri! Köszönjük a gyermekekért, a gyermekgyógyászatért végzett munkádat.

*Laci, Gyuri, Gábor*

36 NÉPSZABADSÁG HÉTVÉGE 1998. MÁRCIUS 28., SZOMBAT

A Spock Szocialista Brigád

*A Péterfy utcai kórház Németh László brigádja egy kicsit irigykedett a konkurencia sikere láttán: Spock professzor a réla elnevezett brigád révén és orvos tagsával, régi levelező partnerével töltötte az egész napot. Ezte a Citadellában a 73 éves világhírű gyermekorvos minden egyes brigádtagot megtáncoltatott. Mindez 1976-ban történt. Másfél évre miatta meg egyszer eljött magyar barátaihoz. Aztán hosszú idő telt el, és a múlt héten érkezett a hír: Benjamin Spock elhunyt.*

Ismerőssel megtalálkoztam, 1969 óta még nem is volt szerencsénk, ami a brigádtagjainak kissé fájt. Ne tessen a cikkben megjelenőtak ellen nógyon, hacsak azért felbosodni fel, hogy annak megszívtbetűnő hiányoldása a fennálló szabályszt szerint csak „lemondó" aláírásokban jogosultak. Márpedig egy kerek és tökéletes szülő sem fog ugyanezzel annyi harmat hajlani, mint „utólszülőnek" mondott szó. A probléma végül magától megoldódott: a levelezőtársi és november 7-i ünnepségén négy megkapták a szocialista brigád címet.

Volt egy más gondjuk is—élő szerencsére ugyanis tíles volt brigádot alapozni. Ezért a brigád nevében dr. Korányi György, a kórházi főorvos—a vendégünk magyar kórházvezetőtársával—egy megelőző levelet ír. Spockmak, amelyet hamarosan megkaptunk s bemutatjuk olvasóinkat. Kérjük, ne ijedjenek meg az orosz betűk, hiszen válasza. Kérjük, ne ijedjenek meg az orosz betűk miatt, hogy az a szerb betűkkel a brigád felírtat, szépen beleegyezett nálunk. A levél tartalmaz ugyanígy egy ilyen szerb betűkkel írott válasz is. *„...eddig csak egyszer fordult elő velem ehhez hasonló. Nőhöny gyermekkori szülőt jutott, hogy ő az évfordulóra szívesen fogadja, és Spockhoz szórób hívta emmiatt. Ám az ő évfordulóhoz jóakarói és tanítványai szervezett kórjeleim volt (helyszín: az egyik szerb szerzetes-kolostor), hogy csak ezáltal hívta emmiatt. Ám az ő évfordulóhoz jóakarói és tanítványai hiányzó

# A fibroblastok funkcionális vizsgálata – IV. rész: Az ECM-termelés mérése

**Veres-Székely Apor dr.[1,2], Szebeni Beáta dr.[1,2], Pap Domonkos dr.[1,2], Bokrossy Péter[1], Lévai Eszter dr.[1], Szász Csenge dr.[1], Szabó J. Attila dr.[1,2], Vannay Ádám dr.[1,2]**

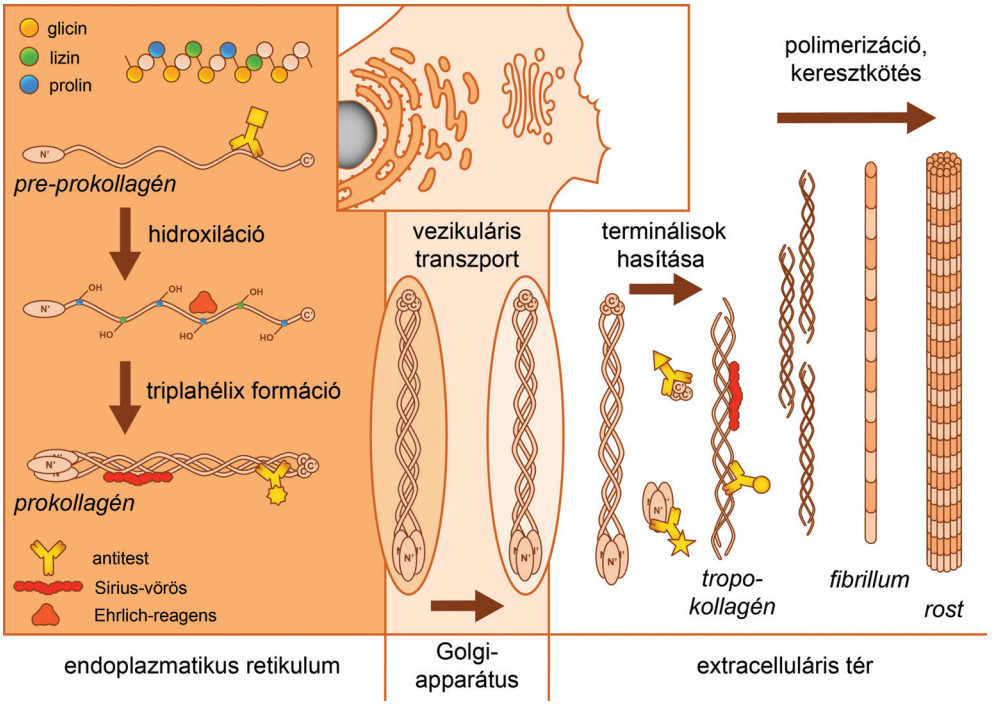
[1] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó J. Attila dr.)
[2] ELKH-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:
Veres-Székely Apor dr.
1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.
E-posta: veres-szekely.apor@med.semmelweis-univ.hu

Cikksorozatunk előző részeiben tárgyaltuk, milyen módszerek állnak rendelkezésünkre a szöveti átépülésben, hegesedésben központi szerepet játszó sejttípus, a fibroblastok migrációjának, proliferációjának nyomon követésére. Ezen folyamatoknak köszönhető, hogy a fibroblastok a sérülés helyére vándorolva, ott elszaporodva, az infiltrálódó immunsejtekkel közösen a kötőszövet sejtes állományát alkotva megkezdik a károsodott szövet átépítését. Ezen felül ez a sejttípus az elsődleges felelős a kötőszövet nemsejtes alkotóelemeinek, az extracelluláris mátrix (ECM) molekuláinak termeléséért is (1). Az ECM sokféle makromolekulából, így különböző fehérjékből, glüközaminoglikánokból, proteoglikánokból áll, melyek egy része oldott állapotban található, míg egy másik része erőteljes rosthálózatot alkot az extracelluláris térben. Az ECM összetétele a különböző szövettípusokban jelentős eltérést mutathat, a hegszövet elsődleges alkotói azonban szilárd struktúrát biztosító kollagénfehérjék (2, 3). Jelen cikkben a kollagéntermelés mértékének vizsgálatára alkalmas teszteket foglaljuk össze.

Ahhoz, hogy megértsük, milyen lehetőségek állnak rendelkezésre a kollagének detektálásához, érdemes röviden áttekinteni a fehérje átlagosnál összetettebb, többlépéses bioszintézisét (4). Napjainkban 44 kollagén α-láncot kódoló gént ismerünk, melyek 28 különböző típusú érett kollagén heteromer fehérjét alkotnak. Bár az egyes α-láncokat különböző gének kódolják, mégis jellemző rájuk a nagyfokú homológia: az mRNS-ről átíródó balmenetes polipeptidláncok minden harmadik építőeleme glicin, emellett sok (kb. 20–20%) prolin és lizin aminosav található szekvenciájukban. A transzlációt követően a pre-prokollagén α-láncok az endoplazmatikus retikulumba kerülnek, ahol különböző possztranszlációs módosulásokon esnek át. Ilyen folyamat a prolin és lizin aminosavak hidroxilációja, melyért a C-vitamin, mint kofaktor jelenlétében aktív prolin-, illetve lizin-hidroxiláz felelős (ennek a lépésnek a zavara áll a skorbutra jellemző kötőszöveti zavarok mögött). Mivel az emberi sejtek nem képesek C-vitamint előállítani, sejtes kísérleteknél külön figyelmet kell fordítani a tenyésztőtáp C-vitaminnal való szuplementációjára. A hidroxilált prolin és lizin aminosavaknak köszönhetően (további glikációs módosulásokat követően), a balmenetes α-láncok jobbmenetes triplahélixet alkotva kapcsolódnak egymáshoz, melyet prokollagénnek nevezünk. A prokollagén N- és C-terminálisán extenziós propeptidek „lógnak ki" a szoros hélix szerkezetből, melynek köszönhetően a prokollagén ebben a fázisában még vízben oldható. A kollagénfehérjék a transz-Golgi-rendszeren áthaladva végül az extracelluláris térbe kerülnek, ahol prokollagén-peptizádok lehasítják a N- és C-terminálisokat, létrehozva ezáltal a már vízben oldhatatlan tropokollagéneket, melyek a hasítást követően spontán polimerizációba kezdenek. Az extracelluláris térben található lizil-oxidáz segítségével az egymáshoz rendeződött kollagénfehérjék között erőteljes, hárompontos keresztkötés jön létre, létrehozva a stabil szerkezetű, nehezen bomló kollagénfibrillumokat, -rostokat, a szilárd kötőszövet legfőbb alkotóit.

A kollagéntermelés mérésére irányuló sejtes kísérleteknél két sajátosságra kell fokozott figyelmet fordítani. Az egyik tényező, hogy mivel a sejtvonalak fenntartásához nem esszenciális a C-vitamin je-

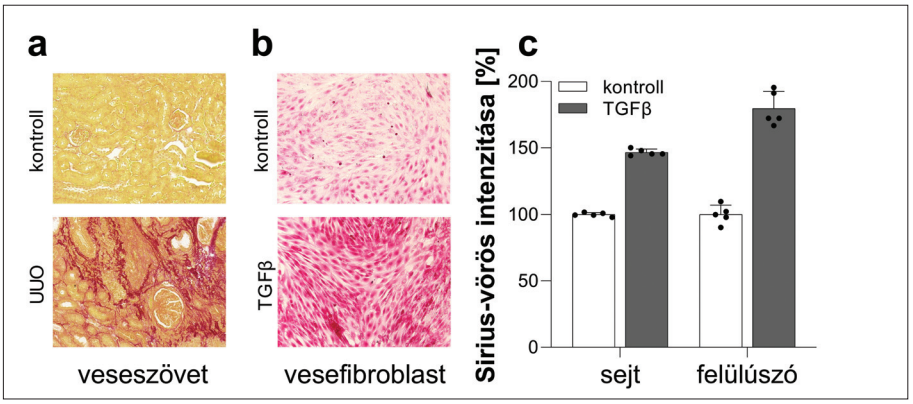



**1. ábra:** A kollagénfehérje bioszintézise. A kollagén egy többlépéses, összetett folyamaton keresztül válik végül a hegszövet fő alkotóját adó rostos fehérjévé, melyet számos intra- és extracelluláris enzim működése segít. A termelt fehérje többféle elven alapuló módszerrel detektálható. Számos, a kollagén különböző érési szakaszára jellemző szerketre specifikus antitest áll a kutatók rendelkezésére. A kollagén α-hélix-szálának egyik fő alkotója, a hidroxiprolin Ehrlich-reagens segítségével színreakcióban kimutatható. A pro-, illetve tropokollagén fázisra jellemző triplahélix szerkezetbe épül be a Sirius-vörös festék.

lenléte, ezért a standard sejttenyésztő tápok nem tartalmazzák összetevőként. Azonban ahogy azt az előző bekezdésben tárgyaltuk, a pre-prokollagén – prokollagén érési fázisban kulcsszerepet játszó prolin-, illetve lizin hidroxiláz enzim C-vitamin hiányában kimerül, ezért az a kísérletek során érdemes szubsztituesnként a sejtekhez adni (3). A másik nehézség abból adódik, hogy kísérletes körülmények között a fibroblastok egy sejttenyésztő lemez felületére egy rétegben kitapadva helyezkednek el, a növekedéshez szükséges táp pedig relatív nagy térfogatú oldatként van jelen körülöttük. Irodalmi adatok alapján a sejteket körülvevő tápoldatban felhíguló enzimeknek, illetve szubsztrátjuknak a prokollagéneknek akár hetekre is szüksége van a vízben oldhatatlan, érett kollagénrostok kialakításához. Ez az érési folyamat azonban jelentősen felgyorsítható nagy méretű (polimerizált), negatív töltésű makromolekulák hozzáadásával (pl. dextrán, dextrán-szulfát, ficoll). Ezek az anyagok a folyadékban nagy helyigénnyel bírnak, emiatt a többi oldatban levő molekula, például az egyes enzimek és szubsztrátjai molekuláris szinten közelebb kerülnek egymáshoz, növekszik a lokális koncentrációjuk, így felgyorsul az enzimatikus reakció. Ezt a jelenséget makromolekuláris zsúfoltságnak, térfogat-kizáró hatásnak hívjuk (5).

A kollagén tehát a sejten belül és a sejten kívül is megtalálható, mindkét térben változatos harmadlagos és negyedleges fehérjeszerkezettel. Ennek tudatában érdemes a különböző kollagéndetekciós eljárások közül a kísérlet kérdésfeltevése szempontjából a legmegfelelőbbet választani *(1. ábra)*. A következő bekezdésben ezen módszereket összegezzük.

Mivel fehérjetermészetű molekuláról beszélünk, kézenfekvő megoldás lehet valamilyen kollagénspecifikus antitest használata, mely segítségével mikroszkóppal láthatóvá, vagy ELISA, illetve immunoblot módszerrel kvantifikálhatóvá tehetjük a mennyiségét. Az antitest kiválasztása azonban odafigyelést igényel, hiszen több, mint 40 féle α-lánc, illetve közel 30 féle tripla-hélix kollagént ismerünk, melyek ráadásul egymással nagyfokú homológiát mutatnak (6, 7). Az egyes pre-pro-, illetve prokollagénre specifikus antitestek az intracelluláris fehérjéket képesek kimutatni, míg az érett kollagéntípusok ellen termelt antitestek kötőhelyeinek (epitopjainak) egy része a szoros rosthálózat miatt takarásban lehet. Emellett az immunoassay eljárások legnagyobb része (pl. Western blot, ELISA) oldott állapotú fehérjéket képes detektálni, ezért a mintaelőkészítés külön erőfeszítést igényel, hiszen a kollagénrostok feloldása csak erőteljes enzimatikus, savas, forralásos emésztési eljárásokkal érhető el. A fentiek mellett elérhetők a szabad, kollagén triplahélixről lehasított N- és C-terminális peptidekre specifikus antitestek is, melyeknek




**2. ábra:** A Sirius-vörös használata a kollagén kimutatására. Mikorszkópos felvétel Sirius-vörössel festett egészséges, illetve unilateralis ureterobstrukcióban (UUO) átesett egerek vesemetszetén (a), illetve kezeletlen és transzformáló növekedési faktorral (TGFβ) stimulált vesefibroblastokon (b). Sejtes kísérletek során a tárgylemezre letapadt sejtekhez bekötődött, illetve a sejtek felülúszójában aggregátumot képző Sirius-vörösfesték intenzitása fotometrálható, így a fibroblastok kollagéntermelése meghatározható (c).

használata az extracelluláris térben zajló kollagénérési folyamatok (prokollagén-tropokollagén átalakulás) dinamikájáról ad információt.

Ismert, főként szövetminták esetén használt, de *in vitro* kísérleteknél is alkalmazható eljárás a kollagén egyik fő alkotójának, a hidroxiprolinnak kolorimetrikus kimutatása (8). A reakció során a mintából savas hidrolízissel felszabadított hidroxiprolin aminosavak klóramin-T-, illetve Ehrlich-reagens jelenlétében színes terméket eredményeznek. A módszer hátránya, hogy mivel a kollagén egyik alkotóelemét mutatja ki, az összkollagén-mennyiségről ad információt, a különböző típusok között nem tud különbséget tenni, emellett a hidroxiprolin a kollagén mellett más fehérjékben, glikoproteinekben is nagy arányban van jelen (9). Emellett a mintaelőkészítés a 24 órán át tartó, tömény sósavban történő forralás, majd a tömény nátrium-hidroxidos semlegesítés nem tekinthető túlzottan felhasználóbarátnak.

Nagy népszerűségnek örvendenek a Sirius-vörösmolekulán, a már a ’60-as évek óta rutinszerűen használt szövettani festéken alapuló kollagénmeghatározási módszerek *(2. ábra)* (10). A Sirius-vörös hosszú, anionos molekulaszerkezetet mutat, amely nagy affinitással képes bekötődni a kollagénfehérjék triplahélix kationos közegébe. Egy *in vitro* rendszerben a sejttenyésztő lemezre növesztett, majd fixált sejtekhez adott festék savas közegben hozzákapcsolódik az intracelluláris prokollagénekhez, valamint a sejtekhez, illetve a lemez felületre tapadt tropokollagénekhez. A be nem kötődött festék lemosása után a bekötődött festék híg lúgoldattal eluálható, majd mikorplate olvasó segítségével mennyiségé meghatározható. Ezzel párhuzamosan a sejtekről eltávolított tápoldathoz adott Sirius-vörössel a felülúszóban levő tropokollagén aggregátumokat képez, melyek centrifugálással leülepíthetők, a fölösleges festék lemosható, majd a bekötődött festék eluálható, így mennyisége mérhető. Mindezeknek köszönhetően ezzel az egyszerű eljárással egyidejűleg sokrétű biológiai információ nyerhető (11).

Ezzel a cikkel sorozatunk végéhez értünk, melyben bemutattuk, hogy milyen mechanizmusok vezetnek a fibrotikus szövet felhalmozódásához, és melyek az ebben a folyamatban kulcsszerepet játszó sejttípusnak, a fibroblastoknak a legfőbb tulajdonságai. Összefoglaltuk, milyen molekuláris, illetve funkcionális vizsgálatok állnak rendelkezésünkre, hogy nyomon kövessük a fibroblastok vándorlását, szaporodását, illetve kollagénben dús ECM termelését. Bízunk benne, hogy cikksorozatunk segítségével sikerült klinikai szempontból is releváns módon bepillantást engednünk a fibosis alap- és alkalmazott kutatási vonatkozásaiba, módszertani kihívásaiba.

**Köszönetnyilvánítás**

A közlemény a TKP2021-EGA-24, STAI-KFI-2021, OTKA K142728, K125470, ELKH-PoC-2022-024 pályázatok, valamint a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-22-4-II kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

## Útravaló tudnivaló

- A hegszövet szilárd, rigid struktúrájáért elsősorban a kollagén fehérje a felelős, melynek elsődleges forrásai a fibroblastok.
- A kollagén bioszintézise egy összetett, soklépéses folyamat, melyet célszerű figyelembe venni a sejtes alapú kísérletek tervezésénél.
- A kollagén detekciója történhet alkotóelemeinek biokémiai reakción alapuló kimutatásával, a kollagén jellegzetes triplahélix szerkezetéhez kötődő aspecifikus festékmolekulával, illetve a különböző érési állapotban levő kollagénekre specifikus antitestek segítségével.

## Irodalom


1. Hinz, B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. Journal of Investigative Dermatology, 2007; 127(3):526-37.
2. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. Bioengineering, 2021; 8(5):63.
3. Chen CZ, Raghunath M. Focus on collagen: in vitro systems to study fibrogenesis and antifibrosis state of the art. Fibrogenesis & tissue repair, 2009; 2(1):1-10.
4. Onursal C, Dick E, Angelidis I, Schiller HB, Staab-Weijnitz CA. Collagen biosynthesis, processing, and maturation in lung ageing. Frontiers in Medicine, 2021; 8:593874.
5. Lareu RR, Subramhanya KH, Peng Y, Benny P, Chen C, Wang Z., ... Raghunath, M. Collagen matrix deposition is dramatically enhanced in vitro when crowded with charged macromolecules: the biological relevance of the excluded volume effect. FEBS letters, 2007; 581(14): 2709-14.
6. Li Y, Ho D, Meng H, Chan TR, An B, Yu H, ... Michael Yu S. Direct detection of collagenous proteins by fluorescently labeled collagen mimetic peptides. Bioconjugate chemistry, 2013; 24(1):9-16.
7. Iannarone VJ, Cruz GE, Hilliard BA, Barbe MF. The answer depends on the question: optimal conditions for western blot characterization of muscle collagen type 1 depends on desired isoform. Journal of Biological Methods, 2019; 6(3).
8. Woessner Jr. JF. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. Archives of biochemistry and biophysics, 1961; 93(2):440-7.
9. Liang R, You L, Dong F, Zhao X, Zhao, J. Identification of Hydroxyproline-Containing Proteins and Hydroxylation of Proline Residues in Rice. Frontiers in plant science, 2020; 11:1207.
10. Sweat F, Puchter H, Rosenthal SI. Sirius red F3BA as a stain for connective tissue. Archives of pathology, 1964; 78:69-72.
11. Walsh BJ, Thornton SC, Penny R, Breit SN (1992). Microplate reader-based quantitation of collagens. Analytical biochemistry, 1992; 203(2):187-90.


## Tesztkérdések

**1. Az alábbi kollagén építőelemek közül melyik aminosav hidroxilált formájának kimutatására alkalmas az Ehrlich-reagens?**
a) glicin
b) prolin
c) lizin
d) szerin

**2. Az alábbiak közül melyik kollagénérési folyamathoz szükséges a C-vitamin?**
a) hidroxiláció
b) vezikuláris transzport
c) C'- és N'-terminális peptidek hasítása
d) spontán polimerizált tropokollagének keresztkötése

**3. Az alábbi kollagénérési formák közül melyik kimutatására alkalmas a Sirius-vörös?**
a) intracelluláris prokollagén
b) extracelluláris tropokollagén
c) mindkettő
d) egyik sem

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


### Előzetes tájékoztató – „Válaszkész táplálás Akadémia"

címmel egynapos továbbképző tanfolyamot tartunk, ahol a kisgyermek és a szülő kölcsönösségén alapuló táplálás gyakorlatának legfontosabb szempontjait mutatjuk be.
**Képzésünk időpontja:** 2023. február 25.
A tanfolyamot a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (HOGYI), a Magyar Védőnők Egyesülete (MAVE), a Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége (MDOSZ), a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK) és a Magyar Gyógypedagógusok Egyesülete (MAGYE) közös összefogással szervezi.
Csecsemő és kisgyermekkori sajátosság, hogy a gyermek a szülővel való interakciók során táplálkozik, melynek minősége alapvetően meghatározza az evés folyamatát. Az evés központi jelentőségű kérdés a kora gyermekkori testi-lelki egészség és fejlődés szempontjából. Ugyanakkor szoros kapcsolatban van a családok működésével, valamint további tényezők együtthatásával is összefüggésbe hozható adott esetben. A téma több szakma összefogásával, multidiszciplináris megközelítésben kerül bemutatásra.
A képzésre várjuk a gyermekgyógyászat, gyermekgyógyászati szubspecialitások, klinikai pszichológusok, védőnők, dietetikusok, gyógytornászok, szakdolgozók, gyógypedagógusok és határterületek képviselőinek jelentkezését.

A tanfolyam hibrid formában kerül megrendezésre a HOGYI Czinner termében (1089 Budapest, Üllői út 86.), illetve online.
A tanfolyam térítésmentes.
Tervezett létszám: 1000 fő
A regisztrációhoz szükséges űrlap az alábbi linkre kattintva érhető el:
*https://docs.google.com/forms/d/19eezOjV9qHEL_M8nBsZuw0fg7muMnaUmhTu4tXM91eo/edit*
Utólagos akkreditáció folyamatban. A képzés programja a jelentkezők számára elérhető 2023. január 15 után.
További jelentkezéssel kapcsolatos kérdések esetén felvilágosítás a eva.rab@heimpalkorhaz.hu címen.

A szervezők nevében:

*dr. med. habil.* ***Mészner Zsófia*** PhD, igazgató - HOGYI Módszertani igazgatóság
***Tománé Mészáros Andrea*** védőnő - koordinátor
*Dr.* ***Scheuring Noémi*** PhD - szakmai koordinátor, szervező

# A rhinosinusitisek orbitalis szövődményei

**Sultész Monika dr., Katona Gábor dr.**
Fül-orr-gége Osztály, Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
(Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Sultész Monika dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: sultmon@gmail.com

*ÖSSZEFOGLALÁS Az orrmelléküreg-gyulladások orbitalis szövődményei minden életkorban előfordulhatnak, de leggyakrabban a gyermek populációt érintik. Progressziójuk súlyos, életveszélyes állapothoz vezethet, mint például a vakság, a sinus cavernosus thrombosis vagy a koponyaűri szövődmények. Ezért fontos a diagnózis mielőbbi megállapítása és az időben elkezdett, helyes kezelés. A kórlefolyást döntően befolyásolja, hogy a gyulladás az orbitaseptum előtt vagy mögött helyezkedik el. A postseptalis folyamatok veszélyesebbek, és többségük csak műtéti úton oldható meg. A diagnosztikát és a kezelést segíti a Chandler-féle felosztás, amelynek segítségével a betegséget stádiumokba lehet sorolni. Osztályunk tízéves beteganyagának retrospektív elemzésével szemléltetjük a szövődményes sinusitisek etiológiáját, tünettanát, diagnosztikáját, valamint a stádium besorolás meghatározását. Ez utóbbi szabja meg a gyógyszeres és műtéti ellátást.*

*KULCSSZAVAK rhinosinusitis, orbitalis szövődmény, orbitaseptum, Chandler-féle felosztás*

## Bevezetés

Gyermekkorban az orrnyálkahártya gyulladását többnyire az orrmelléküregek gyulladása is kíséri, ezért rhinosinusitisnek nevezzük. Az akut rhinosinusitis általában felső légúti fertőzés kapcsán alakul ki, amelyet leggyakrabban adenovírus, influenzavírus, rhinovírus és parainfluenzavírus okoz. A gyulladásos folyamat többnyire magától elmúlik. Egyes betegekben azonban a nyálkahártya-gyulladás a kivezető nyílások elzáródását, a mucociliaris rendszer működésének károsodását és a nyák mennyiségének és minőségének változását okozza. Bakteriális felülfertőződés alakulhat ki. Akut bakteriális rhinosinusitis esetén, ha a fertőzés túlterjed a sinonasalis egység határain, szövődmények jöhetnek létre, ezeket az *1. táblázat* szemlélteti.

Az orrmelléküreg eredetű orbitafertőzések tipikusan gyermekkori megbetegedések, amelyek az akut rhinosinusitisek 3–4%-át követően alakulnak ki (1), leggyakrabban a téli hónapokban fordulnak elő, és főként az ötévesnél fiatalabbakat érintik (2). Legtöbbször a rostasejtek felől terjed a gyulladás az orbitára. Noha az orbita valamennyi melléküreggel szoros anatómiai kapcsolatban van, csecsemőknél és kisdedeknél a rostasejtrendszer áll az első helyen az infekció tovavezetésében (lamina papiracea, idegek és erek átlépési pontjai, természetes csontdehiscenciák révén). A nyirokutakon és vénákon keresztüli terjedésnek kedvez:

- a fejlődésben lévő arckoponya bő nyirok- és vérellátása,
- több a billentyű nélküli véna.

**1. táblázat:** A sinusitisek szövődményeinek felosztása

| | |
|---|---|
| Lokális komplikációk | ■ orbitalis szövődmények<br>■ intracranialis szövődmények<br>■ mucokelék<br>■ osteomyelitisek |
| Távoli szövődmények: | ■ szepszis<br>■ toxikus sokk szindróma |

A betegség korai tüneteinek felismerése és a mielőbb elkezdett gyógyszeres és sebészi kezelés fontos a jó eredmény elérésének érdekében. Azonban a megfelelő kezelés ellenére sem zárható ki az orbitakomplikációk rapid progressziója nervus opitcus neuritist, sinus cavernosus thrombophlebitist vagy életet veszélyeztető inracranialis szövődményeket okozva.

Az orrmelléküregek közül csecsemő- és kisgyermekkorban az arcüregeknek és rostasejteknek van klinikai jelentősége. Az arcüregek és a rostasejtek a negyedik terhességi hónap folyamán kezdenek fejlődni, és bár kicsik, már születéskor megvannak. A homloküregek és az újszülöttben kis nyálkahártyatasakként meglévő iküregek az iskoláskortól kezdenek fejlődni. A homloküreg-gyulladások

nem gyakoriak, de veszélyesek lehetnek, mert a fertőzés innen könnyen az orbitára és a központi idegrendszerre terjedhet. Az ikköböl izolált gyulladása ritka; többnyire a többi melléküreg gyulladásával együtt fordul elő. Az ikköböl is forrása lehet a fertőzések központi idegrendszerre terjedésének. Ez a magyarázata, hogy az orbitalis szövődmények csecsemő- és kisdedkorban gyakoribbak, a koponyaűri szövődmények pedig a nagyobb gyermekeket veszélyeztetik.

Az orbitaseptum fontos anatómiai struktúra az orbitalis komplikációk felosztásában. A szemgödri szélt a szemhéjakkal köti össze, és mintegy visszatartja a szemüreg zsírszövetét az előeséstől. Kétoldali megerősítését és egyben összeköttetését a periorbitához a ligamentum palpebrale mediale és a raphe palpebralis lateralis szolgálja. A septum orbitale hatékony védőgát, mely megakadályozza, hogy a fertőzések a szemhéjak felől az orbitára terjedjenek. Az orbitalis komplikációkat az 1970-es években *Chandler és kollégái* (3) osztályozták először *(2. táblázat).*

Jelen közleményünk célja az akut rhinosinusitisek talaján kialakuló orbitalis szövődmények kórlefolyásának, diagnosztikájának és szakszerű kezelésének bemutatása osztályunk 10 éves beteganyagán keresztül (4).

## Anyag és módszer

Retrospektív tanulmányunkban 150 gyermek kórlapját tekintettük át, akiket 1997 és 2006 között szövődményes sinusitis miatt utaltak be osztályunkra. Az anamnézis részletes felvételét követően fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálatra került sor, ahol kiemelt jelentőséggel bírt az orr-endoszkópia flexibilis fiberoszkóppal. Ennek során áttekintettük a közös orrjáratokat, az osteomeatalis komplexet, a sphenoethmoidealis recessust, meghatároztuk a kóros váladékcsorgás kiindulási helyét. A szemhéjduzzanat (alsó és/vagy felső) véleményezésekor figyelembe vettük annak helyzetét, orrgyökhöz való viszonyát. Laboratóriumi vizsgálatok közül vérképet és a gyulladásra jellemző paramétereket (CRP,

**2. táblázat:** Orbitalis szövődmények *Chandler és mtsai* szerint (1970)

| Kategória | Diagnózis | Tünetek |
|---|---|---|
| | Periorbitalis (preseptalis) cellulitis | A szemhéjak és a periokuláris régió ödémája az orbitalis septum előtti területen. A bulbus nem nyomódik el, a szem mozgáskészsége szabályos, és a visus nem változik. |
| | Cellulitis orbitae (postseptalis) | A periocularis zsírszövet diffúz ödémája, a szemhéjak ödémás duzzanata, proptosis, chemosis, a szem mozgáskészsége változatlan vagy korlátozott, a visus megtartott, tályog nincs. |
| | Subperiostealis abscessus | A szemgolyó elnyomódik (legtöbbször caudalisan és lateralisan), a szemmozgások korlátozottak, protrusio bulbi, szemhéj-phlegmone, a visus rendszerint normális, de látásromlás is felléphet. |
| | Orbitaabscessus | Súlyos proptosis, teljes ophthalmoplegia, chemosis, exophthalmus, látásromlás, mely teljes vakséggá alakulhat, bulbus nyomásakor heves fájdalom. |
| | Sinus cavernosus thrombosis | Orbitafájdalom, chemosis, szepszis, ophthalmoplegia, phlebitis hátrafelé terjed a sinus cavernosusra. |

**3. táblázat:** Az orbitalis szövődmények kezelése

| Kategória | Diagnózis | Esetszám | | Alkalmazott terápia |
|---|---|---|---|---|
| I. | Preseptalis cellulitis | 126 | 55 | Highmore-öblítés + *iv.* antibiotikum |
| | | | 4 | FESS + *iv.* antibiotikum |
| | | | 67 | *iv.* antibiotikum |
| II. | Cellulitis orbitae | 9 | 3 | Highmore öblítés + *iv. antibiotikum* |
| | | | 6 | FESS + *iv.* antibiotikum |
| III. | Subperiostealis abscessus | 4 | | FESS + *iv. antibiotikum* |
| IV. | Abscessus orbitae | 11 | 5 | FESS + endoszkópos orbitotomia + *iv.* antibiotikum |
| | | | 5 | FESS + külső orbitotomia + *iv.* antibiotikum |
| | | | 1 | Moore-műtét + *iv.* antibiotikum |

süllyedés) vizsgáltuk. Azokban az esetekben, ahol képalkotó eljárás vált szükségessé kétirányú (axialis és coronalis) CT-felvételt, ha a beteg neurológiai állapota progrediált, akkor MRI-t alkalmaztunk. Minden orbitakomplikációnál szemészeti konzíliumot, neurológiai tünetek jelentkezésekor ideggyógyászati konzíliumot kértünk. A látást minden gyermeknél szorosan obszerváltuk. Sinusitisek komplikációi miatt végzett FESS (endoszkópos orrmelléküreg műtét; functional endoscopic sinus surgery) során a bakteriológiai mintavétel endoszkópos ellenőrzés mellett a középső orrkagyló alól, a processus uncinatus mellől direkt leszívással történt. Ha Highmore-punkciót végeztünk, az öblítőfolyadékot küldtük bakteriológiai vizsgálatra. Orbitakomplikáció miatt kezelt betegeink terápiáját a *3. táblázat* mutatja be.

## Eredmények

A leggyakoribb kórokozó *Streptococcus pneumoniae* volt. A 19,7%-ban előforduló koaguláznegatív Staphylococcusok az adott anatómiai régió hordozott baktériumai vagy kontaminált baktériumok. Az „egyéb" kategóriában szerepelnek a *Moraxella catarrhalis* és *Streptococcus pyogenes* baktériumok a többi kis mennyiségben kimutatott kórokozóval együtt *(4. táblázat).*

**4. táblázat:** Szövődményes eseteink bakteriológiai vizsgálati eredményei

| | % |
|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae* | 28,2 |
| *Staphylococcus aureus* | 21,5 |
| Koaguláz-negatív *Staphylococcus* | 19,7 |
| *Haemophilus influenzae* | 18,3 |
| Alfa-haemolizáló D-csoportú *Streptococcus* | 15,5 |
| Egyéb | 37,6 |
| Baktérium nem tenyészett ki | 29,0 |

150 orbitalis szövődmény miatt kezelt betegünk maradványtünet nélkül gyógyult. Mortalitás nem volt.

## Megbeszélés

Az elmúlt években az orbitakomplikációk incidenciája nagymértékben csökkent a széles spektrumú antibiotikumok megfelelő időben elkezdett alkalmazása miatt. Becslések szerint a gyermekgyógyászati kórházi felvételek közül 95 000 esetből csak 1 fordul elő sinusitis szövődménye miatt (5).

Attól függően, hogy a fertőzés az orbitaseptum előtti vagy mögötti területet érinti, a klinikai kép különböző. Az orbitaseptum mögötti gyulladásos folyamatok (orbitacellulitis, subperiostealis abscessus, orbitaabscessus, sinus cavernosus thrombosis) igen veszélyesek lehetnek, vakságot, életveszélyes állapotot okozhatnak.

A szövődményes rhinosinusitisre jellemző a szem körüli, orrgyökre kúszó lágyrészduzzanat, hyperaemia, láz, rossz általános állapot. Orbitaérintettségben ezek a tünetek fokozottan jelentkeznek. Postseptalis komplikációkban a megnövekedett intraorbitalis nyomás miatt proptosis, chemosis, ophthalmoplegia, diplopia, a látásélesség és a vörös-zöld érzékelés csökkenése tapasztalható.

Bár az orbitalis és periorbitalis cellulitisek hátterében 60–91%ban (6, 7) az orrmelléküregek betegsége áll, önmagában az orbita duzzanata nem csak erre a betegségcsoportra jellemző. A gyermekorvosoknak más súlyos állapothoz vezető kórképeket is figyelembe kell venni. A teljesség igénye nélkül ezek az alábbiak:

- dacryocystitis, dacryoadenitis,
- fogászati tályogok,
- rovarcsípések,
- maxillofacialis és orbitatraumák,
- idegentestek,
- tumorok,
- allergiás conjunctivitis, allergiás reakció,
- orbita pseudotumora,

- nekrotizáló fascitis,
- Graves-betegség,
- hematológiai betegségek (leukaemia, Burkitt-lymphoma).

Az orbitaszövődmények felosztására tanulmányunkban a Chandler-féle klasszifikációt alkalmaztuk. A vizsgált populációban a **praeseptalis cellulitis** *(Chandler I.)* bizonyult az akut sinusitisek leggyakoribb szövődményének (126 eset). Ebben a stádiumban a gyulladásos ödéma az orbitaseptum előtti területen helyezkedik el, így elhatárolódik az orbitatartalomtól. Az **orbitacellulitis** *(Chandler-II.)* az orbitatartalom gyulladása tályogképződés nélkül. Ebbe a két csoportba tartozó gyermekek többsége intravénás (iv.) antibiotikus kezelésre gyógyult. Néhány esetben azonban sebészi beavatkozásra volt szükség. Ennek indikációi a szakirodalom alapján az alábbiak (8):

- az I. és II. stádiumban lévő betegek állapota 24–48 órán át nem javul,
- látásromlás esetén azonnali beavatkozás indokolt,
- fokozódó proptosis, ophtalmoplegia,
- a CT-felvételen orbitatályog ábrázolódik.

A sebészi beavatkozás minden esetben magába kell foglalja a melléküregeket kitisztító FESS-t, amely infundibulotomiából és az elülső rostasejtek kitisztításából áll. A műtét további kiterjesztése (középső és hátsó rostasejtek, ikköböl) a betegség kiterjedésétől függ. Szövődményes esetekben a FESS-t nem helyettesíti, de segíthet a drenázs megindításában az arcüregöblítés, amelyet főként feldolgozásunk első periódusában alkalmaztunk.
**Subperiostealis tályog** *(1. és 2. ábra)* és az **orbitatályog** *(Chandler III-IV.)* álláspontunk szerint azonnali sebészi beavatkozást igényel. Tályog esetén, annak elhelyezkedésétől függően (lateralis, inferior, superior) külső feltárásból orbitotomiával egészítjük ki a FESS-t. Ha a CT-n medialis tályog ábrázolódik, az esetek többségében a FESS során endonasalis behatolásból megnyitható.
Bár a tanulmányunkban nem szereplő **sinus cavernosus thrombosist** *Chandler és munkatársai* az orbitaszövődményekhez sorolták *(2. táblázat)*, véleményünk szerint ez intracranialis komplikáció. Bármely orbitaszövődmény kialakulását követően terjedhet a fertőzés a vena ophthalmicán át a sinus cavernosusra. Hidegrázás, szem körüli fájdalom, fejfájás, tarkókötöttség, hányás, lázkiugrások, szeptikus állapot egészítik ki a *2. táblázatban* felsorolt tüneteket.
Tanulmányunkban és a *Chandler-féle* felosztásban sem szerepel a következő két kórkép, de súlyosságuk miatt fontos megemlíteni:

1. **Apex orbitae szindróma.** Ez a kórkép akkor alakul ki, ha a gyulladás a hátsó rostasejtekre vagy a sinus sphenoidalisra lokalizált. A hátsó bulbus régióba történő gennybetörés következtében kialakuló volumenszaporulat diffúz szemhéjduzzanat és masszív könnyezés mellett, protrusio bulbit és hirtelen látásromlást eredményez. Érintett lehet az ostium opticumon és fissura orbitalis superioron áthaladó összes képlet (II.–VI. agyideg). További szövődményként alakulhat ki a sinus cavernosus thrombosis és a meningitis.
2. **Retrobulbaris phlegmone** és a **retrobulbaris tályog**. Ez az orbitalis gyulladás legsúlyosabb stádiuma. A kórkép leggyakrabban az orrmelléküregek, elsősorban a rostasejtek, kevésbé az arc- és homloküreg, legritkábban az ikköböl gyulladásos megbetegedésének szövődményeként jelentkezik. Kezdetét heves tünetek jelzik. Nagyfokú szemhéjduzzanat, chemosis, exophthalmus, a szemgolyó mozgáskorlátozottsága, a bulbus nyomásakor jelentkező heves fájdalom és rendszerint magas láz keletkezik. A kép szeptikus lehet. Csecsemőknél, fiatal kisdedeknél görcsök, dyspepsia kísérheti. A gennyes folyamat az orbitatetőn az elülső koponyaárokba is áttörhet, aminek meningitis, sinus cavernosus thrombosis lehet a következménye (9).

Szövődményes eseteinkből kitenyésztett bakteriális spektrum megfelel a hasonló külföldi tanulmányok eredményeinek (8) (a *Moraxella catarrhalis* kis mennyiségű előfordulására nincs magyarázat). Ennek megfelelően béta-laktamáz-rezisztens nagy dózisú antibiotikumot vagy harmadik generációs cefalosporint alkalmazunk iv. nagy dózisban. Mivel növekszik az antibiotikum-rezisztens kórokozók száma, ha a megkezdett kezelés eredménye nem kielégítő, a tenyésztési lelet alapján folytatjuk a terápiát. Kiegészítő kezelésként mukolitikumok, analgetikumok, NSAID-ok, orrmosó, orröblítő kezelés, antihisztaminok, dekongesztánsok alkalmazhatók.
CT szükséges – amely a diagnosztikán kívül a műtét tervezéséhez is nélkülözhetetlen –, ha

- a periorbitalis oedema csökkenti a fizikális vizsgálhatóságot, ezért nem tudjuk megállapítani, hogy preseptális vagy postseptalis a folyamat,
- egyértelműen postseptális érintettségre utaló tünetek észlelhetők,
- vagy az I-II. stádiumban az alkalmazott kezelés ellenére a beteg állapota 24–48 órán belül nem javul.

Orbitaszövődmény gyanúja esetén azonnali szemészeti konzilium indokolt. A vizsgálatnak ki kell terjednie a szemgolyó mozgáskészségére, a visus és a szem fundusának megítélésére. A n. opticusra való ráterjedés maradandó látásromláshoz vezethet, ezért fontos a látás szoros obszervációja. Amennyiben súlyosabb szemészeti szövődmény

vagy intracranialis komplikáció merül fel, hemokultúra, esetleg lumbálpunkció szükséges.
Az antibiotikumok bevezetése előtt a rhinosinusitisek orbitalis szövődményei nem számítottak ritka betegségnek, gyakran súlyos állapothoz – beleértve a vakságot – vezettek. Napjainkban ezekben az esetekben elsősorban szisztémás antibiotikus kezelést alkalmazunk, sebészi beavatkozás csupán közleményünkben felsorolt stádiumokban szükséges. A minél hamarabbi diagnosztikához az új képalkotó eljárások és az orrendoszkópia, a szövődmények prognózisának és kezelésének megítélésében pedig a klasszifikáció segíti a sebészeket. Kiemelendő a szoros betegkövetés és a multidiszciplináris együttműködés jelentősége.

## Summary

**Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis**
Monika Sultész, Gábor Katona; Department of Otorhinolaryngology, Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

*Sinonasal-related orbital complications occur in every age group, but more often affect the pediatric population. These complications can result in devastating, life-threatening consequences, such as visual loss, sinus cavernosus thrombosis or intracranial complications, therefore these patients require prompt diagnosis and proper management. The progress of disease is decisively determined by the location of the infection, whether it is in front of the orbital septum or it is behind it. Posterior septal complications are particularly dangerous and most of them can be managed only surgically. The key to obtaining better diagnosis and treatment is the Chandler's Classification system, with the help of which the disease can be classified into subcategories. The authors review and summarize the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and appropriate management of each stage of orbital complications with the help of the case history of pediatric patients who were admitted to their ward because of complications of acute sinusitis in the past 10 years. The authors also report on their own therapeutic and surgical experience and standpoint concerning the examined group of children.*

*KEYWORDS rhinosinusitis, orbital complications, orbital septum, classification of Chandler*

## Irodalom

1. Giusan AO, Kubanova AA, Uzdenova RK: Rhinosinusogenic orbital complications: The prevalence and principles of treatment. Vestn Otorinolaringol. 2010; 4:64-7.
2. Hauser A, Fogarasi S: Periorbital and orbital cellulitis. Pediatr Rev. 2010; 31:242-9.
3. Chandler JR, Langenbrunner D.J, Stevens E.R: The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. Laryngoscope. 1970; 80:1414-28.
4. Sultész M, Csákányi Zs, Majoros T, Farkas Zs, Katona G: Az orrmelléküreg-gyulladások és szövődményeik előfordulása osztályunk tízéves beteganyagában (1997-2006) Fül-, Orr-, Gégegyógyászat. 2007; 53(4): 182-8.
5. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seventh Edition, 2021. Elsevier. Volume I. Part IV. Chapter 40. pp. 646-8.
6. Vairaktaris E, Moschos MM, Vassiliou S, et al: Orbital cellulitis, orbital subperiosteal and intraorbital abscess: Report of three cases and review of the literature. J. Craniomaxillofac Surg. 2009; 37:132-6.
7. Babar TF, Zama M, Khan MN, Khan MD: Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2009; 19:39-42.
8. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. Pediatrics. 2001; September. 108 (3):798-808.
9. Hirschberg J: A csecsemő- és gyermekkori retrobulbaris phlegmonékról. Gyermekgyógyászat. 1960; 11:250-3.

### Útravaló tudnivaló

- Kórházi felvétel és szoros megfigyelés szükséges a betegség kezdeti stádiumában is, mert fennáll a fertőzés intraorbitalis vagy intracranialis terjedésének lehetősége.
- Az orbitalis szövődmények kezelését a stádiumbesorolásnak megfelelően végezzük, ennek helyes értelmezését kívántuk bemutatni osztályunk beteganyagán keresztül.
- Az intravénás antibiotikus kezelést az orbitakomplikációk minden stádiumában azonnal el kell kezdeni, praeseptalis cellulitis és orbita cellulitis esetén gyógyulást eredményezhet.
- Subperiostealis tályog és orbitatályog tekintetében a FESS hatékonynak bizonyult, a műtét célja a drainage, az intraorbitalis nyomás csökkentése és a sinonasalis komplex feltágítása, tenyésztésre minta gyűjtése. Szükség esetén a műtétet külső feltárással egészíthetjük ki.
- Az eredményes gyógyítás érdekében együtt kell működnie a fül-orr-gégésznek, intenzív terápiás szakembernek, szemésznek, radiológusnak, gyermekorvosnak, infektológusnak és bizonyos esetekben az ideggyógyásznak, idegsebésznek.

## Tesztkérdések

**1. Mi az akut sinusitisek leggyakoribb szövődménye?**
a) subperiostealis abscessus
b) orbita cellulitis
c) praeseptalis cellulitis
d) asbcessus orbitae

**2. Az akut rhinosinusitisek hány százalékát követően alakulnak ki orrmelléküreg eredetű orbitafertőzések?**
a) 10–12%
b) 3–4%
c) 1–2%
d) 6–8%

**3. Melyik korosztályt érintik leginkább az orbitalis komplikációk?**
a) 6–10 éveseket
b) 10–14 évesket
c) 14–18 éveseket
d) 5 évesnél fiatalabbakat

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

## Átadták a hazai gyermekgyógyászat nívós díjait a Magyar Gyermekorvosok Társaságának kecskeméti Nagygyűlésén

A **Schoepf-Merei-emlékérmet** *dr. Nagy Anikó*, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet főigazgató főorvosának ítélték oda Schoepf-Merei Ágost emlékének ápolásán túl a gyermekgyógyászat, a gyermekegészségügy és a társasági élet területén kiemelkedő jelentőségű szakmai, szakmapolitikai munkássága elismeréseképpen.
**Bókay János-emlékérmet** vehetett át *dr. Mikos Borbála* csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápiás szakorvos, a budapesti Bethesda Gyermekkórház orvosigazgatója a gyermekgyógyászat, valamint általában a gyermekegészségügy és a társasági élet területén végzett munkája elismeréseként.
A 2019-ben elhunyt Oláh Éva, a gyermekgyógyászat kiemelkedő alakja, a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának volt igazgatója tiszteletére létrehozott **Oláh Éva-emléktollat** a Gyermekgyó- gyászat folyóiratban megjelent legjobb esetismertetés első szerzője kaphatja. Idén az elismerést *dr. Gács Éva* pulmonológus szakorvos, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet osztályvezető-helyettes főorvosa vehette át a *„Bronchitis plastica fibrinosa sikeres gyógyítása szívátültetéssel”* című közleményért. A cikk további szerzői: *dr. Simon Gábor, dr. Tóth G. Ágnes, dr. Kémenes Anna, dr. Lanszki Judit és dr. Ablonczy László.*
**Flesch Ármin-díjban** részesült *dr. Machay Tamás* neonatológus, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának professor emeritusa kimagasló gyógyító és tudományos munkájáért, valamint amiért különösen sokat tesz az elesettekért.
A fiatal gyermekorvosoknak kiírt **Petényi Géza-díjnak** idén két birtokosa is lett. Jelentkezni a gyermekegészségügy bármely területével foglalkozó, szakfolyóiratban 2020. július 1. és 2021. december 31. között megjelent, illetve megjelenésre már elfogadott, díjazásban vagy anyagi elismerésben még nem részesült közleménnyel lehetett, amelynek a pályázó első vagy egyetlen szerzője. Az elismeréssel *dr. Gaál Zsuzsanna*, a debreceni Gyermekgyógyászati Klinika csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvosa, továbbá *dr. Vojcek Eszter*, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika klinikai szakorvosa gazdagodott.

Fotó: Gyermekorvosi Hírmondó

# A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma jelentősége, diagnosztikája, kezelése

**Benedek Pálma dr.**
Fül-orr-gége Osztály, Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
(Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Benedek Pálma dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: dr.benedek.palma@gmail.com

*ÖSSZEFOGLALÁS A szerző ismerteti a gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma tünettanát, kivizsgálásának menetét, valamint a kezelési lehetőségeket. Felhívja a figyelmet a kórkép kezelése kapcsán felmerülő szövődményekre és azok elkerülési lehetőségeire.*

*KULCSSZAVAK obstruktív alvási apnoe szindróma, gyerek, horkolás, tonsillotomia, légsín terápia*

## Bevezetés

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) az alvásfüggő légzészavarok (SDB) legsúlyosabb formája.
Bár a horkolás, a légúti elzáródás és a hangulatváltozás gyermekkori összefüggéséről *Hill* már 1889-ben is beszámolt, sőt a tonsillectomia és adenotomia kedvező hatását is leírta, a kórkép szisztematikus vizsgálatát csak a poliszomnográfiás módszerek kifejlesztése tette lehetővé. A betegség multifaktoriális, alvás alatt jelentkező légzési rendellenesség, amely ismétlődő parciális (hypopnoe) és/vagy teljes (apnoe) felső légúti obstrukcióval jár, ami hypoxiát, hypercapniát és respiratorikus mikroébredéseket (arousal) eredményez. Ez az alvásfragmentáció és gázcsere-abnormalitás súlyos cardiovascularis, neurológiai és viselkedésbeli zavarokhoz vezethet (1).
A betegség patofiziológiája napjainkban sem teljesen tisztázott. A garat egy rugalmas cső, amelynek egyszerre össze kell hangolni a légzést, az evést és a beszédet (2).
Bármely faktor, ami csökkenti a garat méretét, illetve emeli a pharyngealis kollapszus lehetőségét, növeli az OSAS kialakulásának veszélyét. Az anatómiailag szűk légutak mellett a csökkent neuromuscularis tónus, valamint egyéb fakorok (genetikai, endokrinológiai, gyulladásos) együttállása szükséges a betegség kialakulásához. A garat lumenének mérete függ a csontstruktúrától (szűkebb A-P átmérő, kicsi mandibula és maxilla, gótikus szájpad, craniofacialis abnormalitások, choanalis atresia, septumdeviatio lehetnek hajlamosító tényezők), valamint az azt körülvevő szöveti faktoroktól, mint pl. a mandulák mérete, melyek elsődleges helyet foglalnak el az okok között, valamint a garatfalban felszaporodott zsírszövet tömege.
Az OSAS patofiziológiája kapcsán komplex kölcsönhatást találunk a légúti kollapszus és a neuromuscularis kompenzáció között. A fent említett anatómiai elváltozások jelenléte elengedhetetlen, de nem elégséges az alvásfüggő légzészavar kialakulásához. Ugyanolyan, akár súlyos fokú anatómiai elváltozás nem minden gyermeknél vezet OSAS kifejlődéséhez (3).
Valószínűsíthető, hogy a felső légúti neuromotoros funkció centrális szabályozása szenved zavart OSAS-os gyermekekben (4). A felnőttkori formával szemben jelentős különbség, hogy gyermekeknél az alvás fragmentálódása sokkal kevésbé jellemző. Ennek tulajdonítható, hogy gyermekkorban a nappali aluszékonyság, álmosság nem vezető tünete a betegségnek. A gyermekek ébredési küszöbe magasabb, mint a felnőtteké, akár fizikai ingerre, akár a hypercapniára. Rizikófaktor a gyermekkori OSAS szempontjából az obezitás, a craniofacialis malformációk, egyes szindrómák (Down, Treacher Collins, Apert, Crouzon, Prader–Willi), valamint a glikogéntárolási betegségek, a sarlósejtes anaemia, az achondroplasia jelenléte. Gondolni kell ún. late-onset laryngomalaciára is, ami eltér az újszülött- és csecsemőkorban látott kórképtől, mely önmagában is okozója lehet a súlyos gyermekkori OSAS-nak.

## Az obstruktív alvási apnoe szindróma tünetei

A légutak szűkülete, valamint az abnormális gázcsereváltozások vezetnek az OSAS tüneteihez. A betegség tünetei az életkorral együtt változnak. A szülők a gyermek panaszai és tünetei alapján sok esetben nem gondolnak alvászavarra. Éppen ezért fontos a megfelelő, részletes anamnézis felvétele, és annak ismerete, hogy az elmondott tünetek alvásfüggő légzészavarral állhatnak összefüggésben. A horkolás általában az OSAS vezető tünete, ami minden életkorban jelen van. A légzéskimaradás, ami hangos, mély légvétellel oldódik, szintén gyakori panasz.
Az éjszakai alvás megszakadását sokszor nem veszik észre a szülők, csak másodlagos jelek, illetve reggeli fejfájás, fáradtság utalhatnak rá. A gyakori ébredések, a rossz minőségű alvás nappali tünetek kialakulását eredményezhetik. Gyermekkorban ritkábban fordul elő nappali aluszékonyság, fáradtság, gyakoribb megjelenési forma, hogy viselkedési zavara lesz a betegnek, türelmetlen, hiperaktív lesz, tanulási, beilleszkedési problémái alakulnak ki. A betegség gyógyításával a tanulmányi eredmény javul, megszűnnek a viselkedészavarok (5).

## A kivizsgálás menete

Az Európai Tüdőgyógyász Társaság (Europian Respiratory Society) ajánlása alapján az alvásfüggő légzészavar gyanúja esetén a következő szempontokat kell figyelembe vennünk.
Első lépésként tudnunk kell, kinél áll fenn az alvásfüggő légzészavar kockázata. Amennyiben legalább egy jelen van a következő állapotokból, felmerül az alvásfüggő légzészavar kockázata:

1. a felső légúti elzáródás tünetei, mint horkolás, légzéskihagyás, szájlégzés valamint nyugtalan alvás,
2. a fizikális vizsgálat során a garatmandula-hypertrophia, mandibulahypoplasia, craniofacialis malformáció, neuromuscularis betegség, obezitás, illetve Prader–Willi-szindróma igazolható,
3. bármely objektív vizsgálat, melynek során a felső légúti szűkület felmerül (naso-pharyngolaryngoscopia, CT, funkcionális MR, cefalometria, illetve lateralis nyaki röntgen),
4. koraszülöttség, illetve amennyiben a családi anamnézis pozitív alvásfüggő légzészavarra.

Ezekben az esetekben vizsgálnunk kell az esetlegesen már fennálló elváltozásokat, melyeket a légzészavar okozhat. Ezek a következők:

- A cardiovascularis rendszer elváltozásai közül a magas vérnyomást, cor pulmonalét, illetve pulmonalis hypertoniát.
- A központi idegrendszer érintettségére utalhat a nappali aluszékonyság, figyelemzavar, hiperaktivitás, a kognitív funkciók zavara, illetve a tanulási nehézségek, viselkedésproblémák.
- Ezen kívül fontos tünet lehet a perzisztáló enuresis, a testi fejlődés elmaradása.
- Nagyon fontos annak az elbírálása, hogy az alvásfüggő légzészavar hosszú távon fennáll-e.

Az objektív diagnózishoz, valamint a légzészavar súlyosságának megítéléséhez a poliszomnográfia a legelfogadottabb és legbiztosabb módszer. Amennyiben nem érhető el, ambuláns poligráfia, illetve respiratorikus pulzoximetria az alkalmazandó eljárás. A respiratorikus pulzoximetria során a pulzus és oxigénszint mellett információt nyerünk a légzésről is, az apnoék és hypopnoék detektálhatók. Az ambuláns poligráfia során pedig már a centrális és obstruktív légzészavart is el tudjuk különíteni. Ezen otthoni eljárások pozitív prediktív értéke magas, de negatív prediktív értéke alacsony, tehát negatív eredmény esetén, amennyiben a betegnek tünetei vannak, poliszomnográfiás vizsgálat elvégzése mindenképpen indokolt.
A fenti ismereteket értékelve kell döntést hoznunk a kezelésről.
Amennyiben az objektív vizsgálatok során az apnoe-hypopnoe indexet (AHI), vagyis az óránkénti apnoék, hypopnoék száma 5-nél nagyobb, akkor a betegséget mindenképpen kezelni kell, a spontán remisszió nem valószínű.
AHI 1-5 között, a mennyiben a fent leírt elváltozások nem alakultak ki (cardiovascularis, központi idegrendszeri elváltozások, növekedésben való elmaradás) az obszerváció mellett dönthetünk, ha a család compliance-a ezt megengedi.
Amennyiben a következő állapotok fennállnak, a kezelést mielőbb meg kell kezdeni: craniofacialis abnormalitások, neuromuscularis betegségek, achondroplasia, Arnold–Chiari-malformáció, Down-szindróma, mucopolisaccharidosis, Prader–Willi-szindróma (6).

A Heim Pál Gyermekkórházban 2008 óta működik az alvásbetegségek teljes spektrumát fogadó gyermek alváslaboratórium. Évente több mint 800 betegnek végzünk poliszomnográfiás vizsgálatot. Az alváslaboratórium szerves részeként működik az alvásambulancia, ahol betegeink első vizsgálata történik. A részletes anamnézis felvétele után a szülők gyermekük életminőségére, alvási szokásaikra kérdező kérdőívet töltenek ki. Ezután gyermekgyógyászati és gyermek fül-orr-gégészeti vizsgálat következik, melynek során felmérjük betegünk általános, valamint cardialis, pulmonalis állapotát. A fül-orr gégészeti vizsgálat során az arc morfológiáját tekintjük meg, esetleges craniofacialis deformitások után kutatva. A retrognathia,

micrognathia, az orrszárnyak aszimmetriája, a tartós szájlégzés miatti adenoidos küllem már az első megtekintéskor feltűnik a vizsgálónak, ami felveti felső légúti szűkület valószínűségét. Az orrüreg vizsgálata kapcsán a széles, illetve deviált septum nasi, az alsó orrkagyló hypertrophiája, valamint az epipharynxban látható adenoidvegetáció és a tünetek együttes fennállása szintén felveti OSAS gyanúját. Az oropharynx vizsgálata során fontos megfigyelni az uvula helyzetét a nyelvhez viszonyítva, amihez a módosított Mallampati-skálát használjuk (7) *(1. táblázat)*.

**1. táblázat:** Módosított Mallampati-stádiumbeosztás

| Stádium | Jellemzők |
|---|---|
| 1. | Tonsillák+ lágy szájpad+ uvula látható |
| 2. | Lágy szájpad+ uvula látható |
| 3. | Lágy szájpad még látható |
| 4. | Csak a kemény szájpad látható |

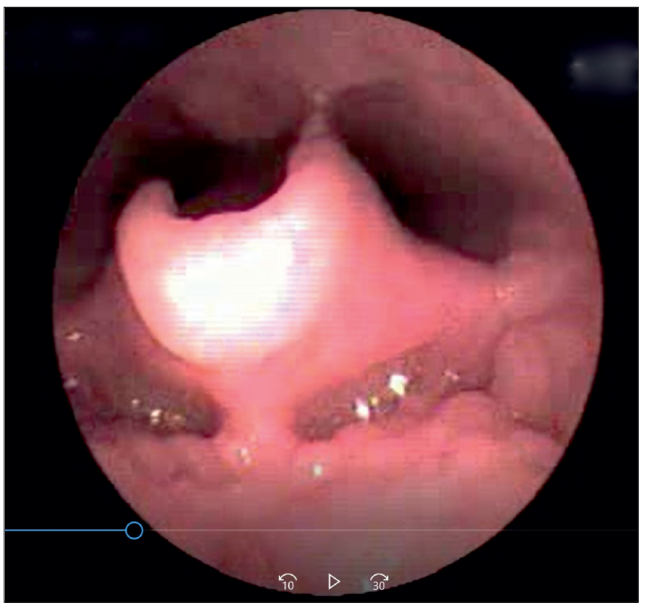
A garatmandulák nagyságának meghatározására a Brodsky-féle stádiumbeosztás alkalmas (8) *(2. táblázat)*.

**2. táblázat:** Brodsky-féle mandulastádiumok

| Stádium | Jellemzők |
|---|---|
| 1. | A tonsilla nagysága az elülső garatíveket nem haladja meg |
| 2. | A tonsilla nagysága az uvula és az elülső garatív távolságának nem haladja meg a felét |
| 3. | A tonsilla nagysága az uvula és az elülső garatív távolságának felét meghaladja |
| 4. | Középvonalban összeérnek a mandulák |

Gótikus szájpad jelenléte, valamint az olyan ortodonciai eltérések, mint a kereszttharapás, a maxilla, illetve a mandibula mérete és pozíciója is fontos a craniofacialis morfológia korrekt leírásához. A gyermek fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat részét képezi a laringofiberoszkópiás vizsgálat. Ennek során objektív képet kapunk az adenoid állapotáról, méretéről, a hypopharynx, valamint a gége anatómiájáról.
Fizikális vizsgálattal már képet kapunk a felső légút három alapvető szintjéről. A különböző szinteken meglévő szűkületek hatásai összeadódnak, rontják egymást.
A fizikális vizsgálat után, a betegség gyanúja esetén a kivizsgálás „gold standard"-ja az éjszakai poliszomnográfiás vizsgálat, amely az egyetlen módszer az alvásfüggő légzészavarok jelenlétének kizárására. A vizsgálat során a gyermek éjszakai alvása alatt a számítógép számos paramétert, köztük az oxigénszaturáció változásait, a csökkenések számát, hosszát és mértékét, a nazális légáramlást, a hasi, a mellkasi mozgásokat, testhelyzetet, az EKG-változásokat, valamint a szemmozgásokat, az agyi elektromos tevékenységet és az izomtónust rögzíti.
Gyermekeknél már óránként egy apnoe, illetve hypopnoe kórosnak tekintendő. Súlyosság szerint 3 fokozatot különítünk el: enyhe, középsúlyos és súlyos OSAS. A betegség súlyosságát az apnoe-hypopnoe indexszel jellemezhetjük. Ha az AHI óránként 5-nél kevesebb, akkor a betegség enyhe, 5 fölött és 10 obstruktív epizód/ óra alatt középsúlyos, 10 felett súlyos a betegség. (9)

Az OSAS igazolása után a megfelelő terápia megválasztásához tudnunk kell az elzáródás szintjét, ugyanis nem minden esetben látható egyértelműen a fizikális vizsgálat során az obstrukció helye. Ilyenkor igénybe kell vennünk egyéb diagnosztikus eljárásokat, az elzáródás helyének meghatározásához. Ilyen vizsgálat a képalkotók (CT, MR) mellett az alvás közben végzett légúti tükrözés, az alvás alatti endoszkópia. Ez utóbbi módszer 1991 óta ismert, a felnőttkori OSAS kivizsgálásának szerves részét képezi a legtöbb országban. Nagy előnye, hogy láthatóvá teszi az obstrukció helyét, segítségével tervezhető és monitorozható a terápia, illetve segíti a légsín terápia indikációjának felállítását is, ami gyermekkorban nagy segítséget jelent az alvásszakértőnek.
Az alvás alatti endoszkópia elvégzése akkor indokolt, ha pozitív poliszomnográfos lelet után fizikális vizsgálattal az elzáródás helye nem határozható meg egyértelműen, illetve, ha tonsilloadenotomia után reziduális OSAS áll fenn (10). A vizsgálatot



**1. ábra:** Epiglotttis prolapszus alvás alatti endoszkópiás képe

műtői körülmények között, narkózisban végezzük. Az eszközt az elaltatott (de nem relaxált), spontán légző betegen transznazálisan vezetjük be, és áttekintjük a felső légutakat az orr bemenetétől a hypopharynxig. A beavatkozás másik nagy előnye, hogy ugyanazon altatásban akár az oknak megfelelő műtéti megoldás is elvégezhető (11) *(1. ábra)*.

## Az obstruktív alvás apnoe szindróma kezelése

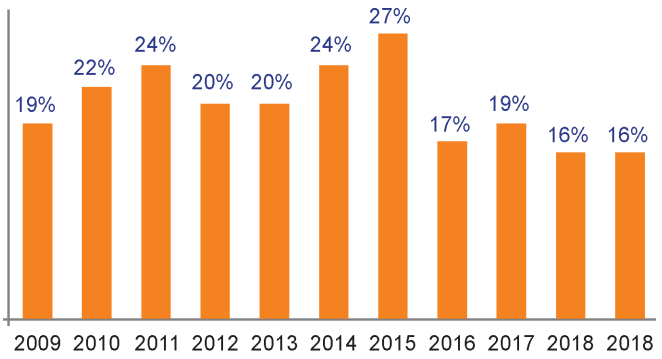
Az OSAS bizonyítása után, a terápia meghatározásakor döntő az elváltozás oka. Kézenfekvő, hogy a megnagyobbodott adenoidot, tonsillát el kell távolítani. Alvásfüggő légzészavar esetén gyakorlatunkban az intrakapszuláris tonsillaeltávolítást, a tonsillotomiát alkalmazzuk (12).
Ennek oka az, hogy a tonsillatok érintetlenül hagyása jelentősen csökkenti a posztoperatív szövődmények, köztük a súlyos, akár fatális kimenetelű vérzések gyakoriságát. Rövidebb a műtéti idő, kisebb a fájdalom, hamarabb visszatérhet a gyermek a normális táplálkozáshoz és a közösségbe.
Az adenotonsillectomiát követően előfordulhatnak légzési komplikációk, akár több órával a műtét után. Ezen komplikációk – melyek az OSAS-ban szenvedő betegek 5–25%-ban fordulnak elő – az apnoék és deszaturációk súlyosbodásától az életet veszélyeztető tüdőödémáig, légzésleállásig terjedhetnek.
Ezen komoly szövődmények miatt egy szoros posztoperatív monitorizálási rendszerre van szükség (13). Osztályunkon az *3. táblázatban* látható monitorizálási rendszert használjuk.

**3. táblázat:** Posztoperatív monitorizálási ajánlás

| Stádium-beosztás | AHI-érték | Jellemzők |
|---|---|---|
| Enyhe (OSAS I.) | <5 | 4 órás megfigyelés ébredő szobában, pulzoximéterrel |
| Középsúlyos (OSAS II.) | 5,1–10 | 24 órás megfigyelés ébredő szobában, pulzoximéterrel |
| Súlyos (OSASIII)/1 | 10,1–25 | |
| Súlyos (OSAS III)/2 | 25 felett | 24 órás megfigyelés intenzív osztályon |

Gyermekkorban okként felmerülhet még gégefejlődési rendellenesség, laryngomalacia, melynek súlyos eseteiben ariepiglottoplasztikát végzünk. Előfordul, hogy az elzáródást az orrsövény ferdülése, illetve extrém fokban duzzadt orrkagyló okozza. Ezen esetekben szeptumplasztika, illetve mucotomia a választandó eljárás.

Craniofacialis abnormalitások esetén szájsebészeti beavatkozások is szerepet kaphatnak az OSAS terápiájában. A rapid maxillary expansion (RME) egy alternatív megoldás lehet a gótikus szájpaddal rendelkező, s emiatt szűk isthmus fauciummal bíró betegek esetén. Szájba helyezhető, éjszaka viselendő a mandibula előemelésére és a nyelv hátraesésének meggátlására kifejlesztett eszközök használata a nagyobb gyermekeknél jön szóba, szoros szájsebészeti kontroll mellett. A fejlődő állkapocs és fogak, fogívek ellenőrzése a terápia sikerességének alapvető feltétele (14).
A gyermekkori obezitás a betegség önálló rizikófaktora, gyakorlatunkban a betegeink kb. 20% százalékát teszi ki. Az utóbbi 10 évben ez a szám szignifikánsan nem változott *(2. ábra)*, kezelésük viszont nagy kihívást jelent. A szomnológus, endokrinológus orvos mellett, nagyon foktos a pszichológus és a dietetikus bevonása. A viselkedés és életmód terápia bizonyos esetekben nagyon hasznos, de sajnos sokszor kevésnek bizonyul. Ennek egyik oka az éjszakai fragmentált alvás hatására felborult anyagcsere. Amíg az OSAS nem oldódik meg, addig a betegek súlyvesztése nem tud elindulni, és fordítva, amíg a súlyvesztés nem indul meg, az OSAS nem javul. Ezért ezekben az esetekben nagy segítségünkre van a légsín terápia, akár átmenetileg is (15).
Ez a felnőttkorban elsőként választandó terápiás lehetőség gyermekkorban háttérbe szorul, mind a patofiziológiai különbségek, mind az eszköz – gyermek és szülők részéről egyaránt fennálló – csökkent tolerálhatósága következtében. Ha mégis légsín terápiára kényszerülünk, a kezelés gondos előkészítést igényel. A szülőt körültekintően felvilágosítjuk a kezelés lényegéről, megismertetjük a – típustól függően beállítható – CPAP/BiPAP (continous positive airway pressure, illetve bilevel positive airway pressure) géppel, felhívjuk a figyelmet az otthoni használat nehézségeire, valamint tanáccsal látjuk el, az esetlegesen felmerülő problémák megoldására. A beteg 1 héttel a nyomásbeállítás előtt megkapja a maszkot, hogy hozzászokjon az éjszakai viseléséhez. Ezután történik meg alváslaboratóriumi körülmények között a nyomástitrálás. A gyermekkori légsín terápia tervezése és kivitelezése a felnőttkori gyakorlattól eltérő, gondosabb, folyamatos obszervációt igényel. A rosszul alkalmazott terápia, illetve a rosszul illeszkedő maszk további nehézségeket okozhat. Ilyen endonazális komplikációk lehetnek: az orrnyálkahártya szárazsága, rhinorrhoea, epistaxis. Előfordulhat a maszkkal érintkező bőr ulcerációja, szemirritáció, súlyos esetben a maxilla növekedési zavara (tányérarc). Amennyiben a gyermek az eszközt nem tolerálja, alváslaboratóriumunkban CPAP deszenzibilizációs terápiát alkalmazunk. Ennek során a szomnológus orvos, a pszichológus és az alvás-




**2. ábra:** Az obes betegek aránya az összes OSAS miatt kivizsgált betegekhez viszonyítva

technikus együtt foglalkozik a beteggel. Az eljárás során először a maszkhoz szoktatjuk hozzá a pácienst, majd a pozitív nyomású levegővel ismertetjük meg és segítjük a terápia elsajátítását (5).

Osztályunkon évente több mint 10 új CPAP használó betegünk van. 2021-ben a gondozottaink száma 29 fő.

2019–2020 időszakban 1693 vizsgálat történt alváslaboratóriumunkban, ebből alvásfüggő légzészavar gyanúja miatt 1495 beteget vizsgálatunk. 20 beteg esetében volt légsín terápia a megoldás (1,3%). A légsín terápiára szoruló beteg közül 6-nak volt szükséges deszenzibilizációra (30%). Ebből 4 esetben volt sikeres a deszenzibilizáció. A két sikertelen eset közül egy gyermek Prader–Willy-szindrómában, egy pedig CHARGE szindrómában szenvedett. Az összes CPAP terápiára kényszerülő beteg közül két esetben nem sikerült tehát a terápiát megszokni. Mindegyik esetben többszintű elzáródás volt a betegség oka, melynek a nagyobb rizikó ellenére, műtéti megoldása mellett döntöttünk.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a gyermekkori OSAS kezelése komplex feladat, speciális ismereteket igényel. A gyermekekkel foglalkozó szomnológusnak jártasnak kell lennie a gyermekgyógyászati kórképek kivizsgálásában, a gyermek fül-orr-gégészeti műtéti lehetőségekben, a nem-invazív lélegeztetésben, valamint a craniofacialis szindrómák gyermekgyógyászati kezelésében.

## Az OSAS szövődményei

A gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma, egy veszélyes, alattomos betegség. Mivel a vezető tünete egy általános, banálisnak tűnő állapot, a horkolás, a szülők nem tulajdonítanak nagy jelentőséget neki. Krónikus betegség, nem azonnal jelentkeznek a szövődmények, a gyermekeknek sokáig nincsenek másodlagos tünetei. A késői szövődmények súlyosak, és gyermekkorban bár a betegség kezdetét tekintve későn jelentkeznek, az életkorhoz képest nagyon korán, akár 20–25 éves korban kialakulhat az alvási apnoe szindrómás betegnél magas vérnyomás, ritmuszavar, akár hirtelen szívhalál is.

## Összefoglalás

Az obstruktív alvási apnoe szindróma miként felnőttkorban, úgy gyermekeknél is az alvás alatti légzés súlyos zavarát jelenti, amely kezelés nélkül a későbbiek során akár fatális következményekkel is járhat. Bár utóbbi szerencsére ritka, de a gyermekek mindennapi életét az OSAS mindenképpen jelentősen és hátrányosan befolyásolja. A nyugtalan, gyakori megébredésekkel teletűzdelt alvás kialvatlansághoz, magatartászavarokhoz, az iskolai teljesítmény csökkenését okozó koncentrációs zavarokhoz, sőt növekedési, fejlődési zavarokhoz is vezethet. Ezért nagyon fontos feladat a betegség megismertetése, felismerése, a kivizsgálással, kezeléssel foglalkozó központokba küldése.

## Summary

**Significance, diagnosis and treatment of paediatric obstructive sleep apnoea syndrome**
Pálma Benedek; Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

*The author describes the symptoms, evaluation and possible treatment options of paediatric obstructive sleep apnoea syndrome. Postoperative respiratory complications and their prevention are explained in the article.*

*KEYWORDS obstructive sleep apnoea syndrome, child, snoring, tonsillotomy, airway therapy*

## Irodalom


1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea Syndromes. Annual Review of Medicine 1976; 27: 465-84.
2. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. J. Appl. Physiol. 1994; 77:918-24.
3. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. J. Pediatr. 1989; 114: 997-9.
4. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. Respir Physiol 2000; 119:143-54.
5. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, Pediatrics 2012; 130:576-84.
6. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Trang H, Tsaoussoglou M, Vandenbussche N, Villa MP, Van Waardenburg D, Weber S, Verhulst S. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J. 2016; 47(1):69-94
7. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin J.-L, Desmonts J.-M. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. Anesth. Analg. 203; 97:595-600.
8. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. Pediatr. Clin. North Am. 1989; 36: 1551-69.
9. Sheldon SH, Kryger MH, Ferber R, Gozal D. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Elsevier Health Sciences. 2014.
10. Benedek P, Balakrishnan K, Cunningham MJ, Friedman NR, Goudy SL, et al. International Pediatric Otolaryngology group (IPOG) consensus on the diagnosis and management of pediatric obstructive sleep apnea (OSA). Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020; 138:110276.
11. Benedek P, Katona G. A sleep endoscopia helye a gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma diagnosztikájában. Fül-Orr-Gégegyógyászat 2011; 57:84-8.
12. Benedek P. A tonsillectomiától a tonsillotomiáig Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2014; 19(3):133-5.
13. Benedek P, Kiss G, Csábi E, Katona G. Obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő gyermekek posztoperatív monitorozása. Orvosi Hetilap 2014; 155:703-7.
14. Gurdán Z, Szalma J, Benedek P. Az achondroplasia a fogszabályozás szemszögéből. Orv Hetil. 2021; 162(17):683-8.
15. Andersen IG, Holm JC, Homře P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment – A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016; 87:190-7.


### Útravaló tudnivaló

- Az obstruktív alvási apnoe szindróma az alvásfüggő légzészavarok legsúlyosabb formája
- Ismétlődő részleges (hypopnoe) és/vagy teljes (apnoe) felső légúti obstrukcióval jár, ami hypoxiát, hypercapniát és respiratorikus mikroébredéseket (arousal) eredményez.
- A kezeletlen alvási apnoe szindróma olyan súlyos következményekkel jár, mint a növekedésben való elmaradás, figyelemzavar, magas vérnyomás, cor pulmonale, hirtelen halál.
- A kivizsgálás gold standardja a poliszomnográfia, ez az egyetlen módszer, amivel a betegség fennállása kizárható.
- Az alvás alatti endoszkópiát minden esetben el kell végezni, amennyiben a fizikális vizsgálattal az elzáródás helye nem egyértelműen igazolható.
- Az első választandó kezelés az andenotonsillotomia.
- A légsín terápia gyermekkorban nagy körültekintést és gyakorlatot igényel.
- OSAS esetén a posztoperatív respiratórikus komplikációk valószínűsége 1% helyett 5–25%.
- Ezen komplikációk az apnoék és deszaturációk súlyosbodásától az életet veszélyeztető tüdőödémáig, légzésleállásig terjedhetnek.

## Tesztkérdések

**1. Melyek a gyermekkori obstruktív alvási apnoe szindróma tünetei az alábbiak közül**

a) horkolás
b) elalvási nehezítettség
c) rémálom
d) szemszárazság

**2. Milyen kezelési lehetoségei vannak a gyermekkori OSAS-nak?**

a) tonsilloadenotomia
b) pszichológia
c) decongestans orrspray
d) antibiotikum
d) antibiotikum

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

# Hallásjavítás implantációs hallókészülékekkel gyermekkorban

**Katona Gábor dr.**
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Katona Gábor dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: katonagbor@gmail.com

*ÖSSZEFOGLALÁS A nagyothallás korai felismerése és megfelelő szakorvoshoz (fül-orr-gégész, audiológus) küldése a gyermekorvos fontos feladata. A késve felismert és ezért későn kezelt halláscsökkenéses gyermek sokkal rosszabb hatásfokkal rehabilitálható, mint korai észlelés esetén. A gyógyítás és a rehabilitáció számos új eszközzel bír, ezek közül is az implantálható hallókészülékek fejlődése volt a közelmúltban ugrásszerű. E módszerekről nyújt összefoglalást jelen közleményben a szerző.*

*KULCSSZAVAK gyermekkori nagyothallás, implantálható hallókészülék, BAHA, Bonebridge, Vibrant Soundbridge*

## Bevezetés

A beszéd és a nyelv megtanulása az első néhány életév fontos feladata a gyermek számára. Az időfaktor nagyon lényeges: bizonyos készségeket, képességeket adott időpontban szükséges elsajátítanunk, később ez csak nagy nehézségek árán, már nem tökéletesen vagy egyáltalán nem lehetséges. A beszédet utánzással tanulja meg a gyermek, azaz szükséges hozzá a jó hallás és a megfelelő értelmi képesség, valamint a tanító, beszélő környezet. A gyermekorvos fontos feladata, hogy figyelemmel kísérje a gyermek kommunikációjának fejlődését, és az esetleges elmaradás, késés észlelésekor időben szakorvoshoz küldje a kicsit szüleivel együtt. A „megkésett beszédfejlődés" kivizsgálásának első lépése a hallás tisztázása, majd az értelmi képességek felmérése, az esetleges viselkedési zavarok kiderítése.

A hallás vizsgálata már az újszülöttkorban megkezdődik a kötelező, objektív hallásszűréssel. Ezzel a veleszületett zavarok szűrhetők ki, de jól tudjuk, hogy a nagyothallások jó része később alakul ki, ezért vannak a korhoz kötött, későbbi hallásszűrések. Kiderülhet a nagyothallás úgy is, hogy a szülő vagy a kezelőorvos észleli a tüneteket. Ekkor is haladéktalanul audiológiai kivizsgálásra van szükség, hogy baj esetén a kezelés mielőbb megkezdődhessen.

A nagyothalló gyermekek kezelésére ma már számos módszer áll rendelkezésünkre. A kezelést természetesen a hallászavar típusához, mértékéhez, a gyermek életkorához, általános állapotához és a lokális (fül – hallás) lelethez kell illeszteni. A leggyakoribb esteben, pl. fülkürthurutnál, számíthatunk a spontán javulásra is. Súlyosabb formáknál az adenotomia, paracentesis, grommet beültetés a választandó módszer. A középfülgyulladás krónikus eseteit timpanoplasztikával gyógyítjuk. Ennek során eltávolítjuk a tönkrement, gyulladt szöveteket, pótoljuk a dobhártyát, helyreállítjuk a hallócsont-láncolatot, ezáltal a javítjuk a hangvezetést.

Ha a belső fület érinti a probléma, akkor ún. percepciós nagyothallásról beszélünk. Az ilyen esetekben az elektronikus, légvezetéses hallókészülékek a rehabilitáció eszközei, amelyek ma már kis computerek. Segítségükkel programozható a hangerősítés, alkalmazkodni lehet a különböző akusztikai szituációkhoz (zajos vagy csendes környezet, iskola, TV stb.). A számítógéppel, a beteg hallásához adaptált hallókészülék több programot is képes „futtatni", figyelembe véve a páciens elvárásait. A hallókészülékek nagy családjában találunk eszközt a kisfokú, a közepes és a súlyos nagyothallásra egyaránt.

Vannak esetek azonban, amikor a légvezetéses hallókészülékek nem alkalmazhatók. Ilyen pl. a váladékozó fül, a hallójárati ekcéma, a veleszületett hallójárathiány. Egyes betegek pszichológiai, esz-

tétikai okokból utasítják el a készüléket. Sokszor nem használható légvezetéses készülék a korábban többször operált fül esetén, ha a hallójárat alakja nem megfelelő (pl. radikális üreg). Az ilyen esetekben az implantációs lehetőségek állnak rendelkezésünkre.
Külön csoportot jelentenek a siketek és a siketséggel határos fokú nagyothallók. Számukra a cochlearis implantáció jelent segítséget.
A vezetéses és kevert típusú nagyothallások egyes eseteiben a csontvezetéses hallókészülékes rehabilitáció a választandó módszer. Ez évtizedeken keresztül a fejre illesztett merev fejpánttal és egy csontvezetéses vibrátorral volt megvalósítható.
A belsőfülbe csontvezetéssel érkező energiáról *Békésy* kioltási kísérletei (1) óta tudjuk, hogy normális hangról, normális hangérzetről van szó. Amikor saját hangunkat halljuk, a légvezetés és a csontvezetés egyaránt működik. Ismert, hogy a magnetofonról visszahallgatva alig ismerünk rá saját hangunkra – ennek oka, hogy ilyenkor a csontvezetés kiesik, csak légvezetés útján hallunk. *Tonndorf* (2) 1966-ban kimutatta, hogy a csontvezetéses hangenergia három úton hozza ingerületbe a belsőfület: a hallócsontok és a perilympha tehetetlenségéből adódó mozgása által, a csiga kompressziója által és a hangenergia koponyacsonton keresztüli radiációja által. *Stenfelt* és *Hakansson* komplex modellt állítottak fel a csontvezetéses hallás magyarázatára (3).

**1. ábra:** BAHA Connect – percutan implantáció

## BAHA

A BAHA angol betűszó (bone anchored hearing aid), jelentése: csontba horgonyzott hallókészülék. Segítségével a hang a légvezetés útját és a fej lágyrészeit kikerülve, direkt csontvezetéssel jut el a belsőfülbe, és ott transzformálódva a hallópályán keresztül az agykéregben hangérzetet kelt. Erre akkor van szükség, ha a beteg hangvezetése akadályozott, hallásjavító műtét, valamint konvencionális, légvezetéses hallókészülék nem jön szóba.
A BAHA bevezetését az osszeointegráció jelenségének felfedezése tette lehetővé. A tiszta titániumot a csontszövet befogadja, integrálja, kilökődési reakció nélkül vele szilárd, terhelhető kapcsolatot létesít. A jelenséget *Per-Ingvar Branemark*, svéd szájsebész fedezte fel, és alkalmazta először a fogpótlásban, 1965-ben. A hosszú távú eredményekről közleményben számolt be (4). Azóta világszerte több millió fogimplantáció történt, mára a hazai gyakorlatban is rutin eljárássá vált. Az első, szájüregen kívüli osszeointegráción alapuló, direkt csontvezetéses hallókészülék (BAHA) beültetése a svéd *Tjellström* nevéhez fűződik 1977-ben (5). Az első sikereket további műtétek követték, majd az első 100 beteg kezelésének hosszú távú eredményeit 1995-ben közölték (6). Az elmúlt évtizedek során a világon több, mint 500 000 BAHA-beültetés történt. A műtét viszonylag egyszerű, szövődményként a nagyon ritkán előforduló durasérülést említik. A beavatkozás leggyakoribb komplikációja a bőrt tartósan penetráló csavar körüli bőrgyulladás, szélsőséges esetben súlyos necrosis. Ritkán előfordul a csavar kiszakadása a csontból, ezért többen eleve 2-3 csavart implantálnak egy műtét során (7). A bőrt penetráló (percutan) eljárást (BAHA Connect) *(1a és b ábra)* a későbbiekben felváltotta az ún. transcutan módszer, a BAHA Attract. Ennél a módszernél az implantált csavarra egy kerek mágnest erősítünk, majd zárjuk felette a bőrt. A külső egység, a „beszédprocesszor" egy külső mágnessel rögzül az implantátumhoz, és így adja át az akusztikus jelet.
A kétoldali hallójárati atresiában sikerrel alkalmazták a BAHA-t bilaterálisan. Az egyoldali implantáltakhoz képest a hang lokalizációjában, az irányhallásban és a zajban történő beszédértésben találtak szignifikáns (pozitív) eltérést (8). A magyarországi bevezetés 2002-ben történt a Heim Pál

Gyermekkórházban, egy kétoldali hallójárati atresiában szenvedő, akkor 5 éves kislányon. Az első hazai tapasztalatokról 2006-ban számoltunk be (9). Az elmúlt, közel két évtizedben több mint 200 BAHA implantációra került sor osztályunkon. Az első tíz évben kizárólag az akkor hozzáférhető percutan implantációt végeztük, majd később, a BAHA Attract eszköz megjelenését követően áttérünk a transcutan módszerre. Ennek oka az volt, hogy a percutan végzett műtéteket követően relatíve gyakran fordult erő a csavar körüli bőr fertőződése, illetve keloidképződés, granuláció, ami megnehezítette, alkalmasint lehetetlenné tette a processzor viselését a beteg számára. Noha a szövődményeket bőrgyógyászati módszerekkel, illetve ritkábban sebészileg meg lehetett oldani, a betegek számára megterhelést jelentettek. A transcutan (mágneses rögzítés) mellett a fenti szövődmények értelemszerűen nem jelentkeztek, jóllehet ritkábban ugyan, de bőrelváltozást az implant felett itt is tapasztaltunk. Ennek oka az, hogy a belső és a külső mágnes által létesített kapcsolat rögzíti a processzort a fejen, és a mágnesek okozta nyomás néha a bőr gyulladásához vezethet. Ki kell „titrálni" azt a mágnes erősséget, ami még biztonsággal helyén tartja a processzort, azaz viseléskor nem esik le, de ugyanakkor nem okoz nyomási gyulladást, fájdalmat, ez a legtöbb esetben sikerült is *(2. ábra)*.

**2. ábra:** BAHA Attract – transcutan implantáció

A BAHA implantációkkal elért eredményeinket az *1. táblázat* tartalmazza.

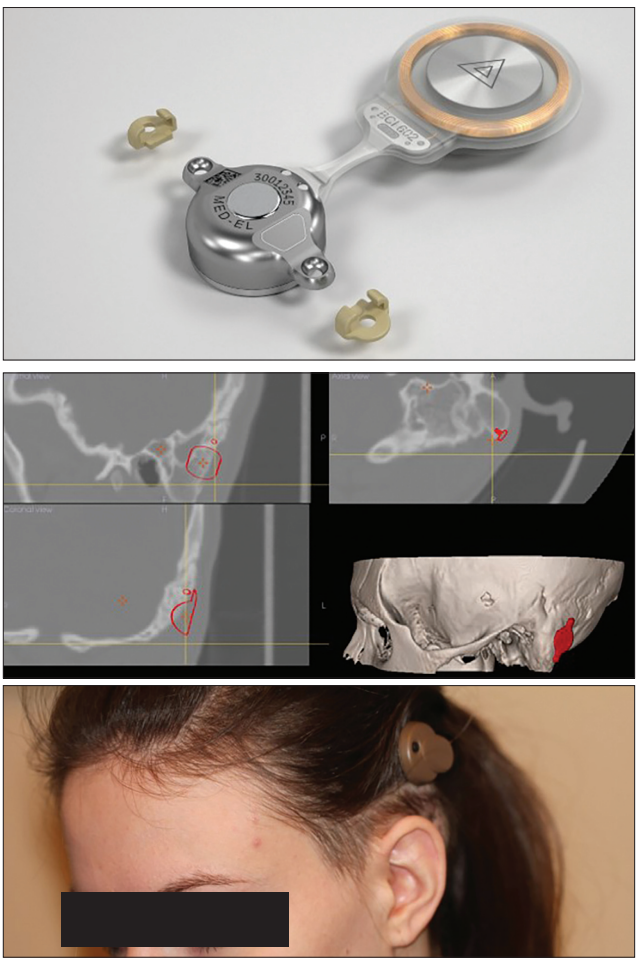
**1. táblázat:** BAHA implantációk száma a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben (2002–2021)

| | |
|---|---|
| BAHA-t kapott betegek száma | 227 |
| BAHA Connect (percutan rögzítés) | 138 |
| BAHA Attract (transcutan – mágneses – rögzítés) | 89 |
| A készüléket rendszeresen viseli, elégedett vele | 186 (82%) |
| Nem hordja / ritkán hordja | 35 |
| Elvesztette, visszaadta, nem kéri | 6 |

## Bonebridge

A technika fejlődésével újabb implantátumok jelentek meg a piacon, melyek a hallászavarok különböző formáiban jelentenek alternatívát. A Bonebridge (BB) implantátumot 2010-ben mutatták be az amsterdami gyermek fül-orr-gégészeti kongresszuson. Az első hazai műtétre 2013-ban, Pécsett került sor, megelőzve az amerikai premiert. *Gerlinger és mtsai* 2015-ben ismertették első tapasztalataikat (10). Míg a BAHA az ún. passzív csontvezetéses implantátumok családjához tartozik, addig a Bonebridge az aktív csontvezetéses implantációs módszer első képviselője. A kettő között az a különbség, hogy míg a passzív implantációnál a rezgést a külső egység, a processzor végzi, és ezt adja át a csontba integrálódott implantációs csavarnak, illetve azon keresztül a koponyacsontnak, addig az aktív implantációnál a rezgés az átadott elektromágneses impulzus hatására a belső egységben, az implantátumban keletkezik, és így vezetődik tovább.

*Sprinzl és mtsai* nemzetközi felmérést végeztek a Bonebridge hallásjavító effektusáról, a betegek elégedettségéről 1 és 3 hónappal az implantáció után. A beszédpercepció szóteszttel vizsgálva a



**3. ábra:** Bonebridge implantáció

kezdeti 14,2%-ról egy hónappal a műtét után 82,9%-nak, majd a harmadik posztoperatív hónapot követően 92,9%-nak adódott. Az átlagos betegelégedettség 79%-os volt (11). A Bonebridge implantáció esetén az implant mérete miatt szükséges a műtét előtt végzett koponya-CT-vizsgálatot egy szoftveres vizsgálattal kiegészíteni, mintegy szimulálva az implantációt és kimérve, hogy melyik területen van elég hely az implant számára *(3. ábra)*.

## OSIA2

A csontvezetéses implantációs hallókészülékek legújabb generációját jelenti a *Cochlear* cég OSIA2 implantátuma. Ez egy aktív implantátum az-az a rezgést a beépített egység végzi, tehát a mágneses fejrögzítés kisebb erejű (és ezáltal a betegnek kényelmesebb, kevésbé kompresszáló) viseletet biztosít. A piezoelektromos digitális jelátvitel nagyobb pontosságot, tisztább hangzást, szélesebb frekvenciasávot – különösen ma magasabb frekvenciáknál . nyújt a beteg számára. A csontba rögzítés a BAHA esetében bevált módon, titánium-csavarral, osszeointegrációval történik. Az első két, gyermekkorban végzett műtétre a Szegedi Tudományegyetemen került sor, 2021 szeptemberében, a szegedi klinika és a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet munkacsoportjainak együttműködésében (Prof. Rovó L – dr. Bere Zs), illetve (Prof. Katona G – dr. Csákányi Zs) *(4. ábra)*.

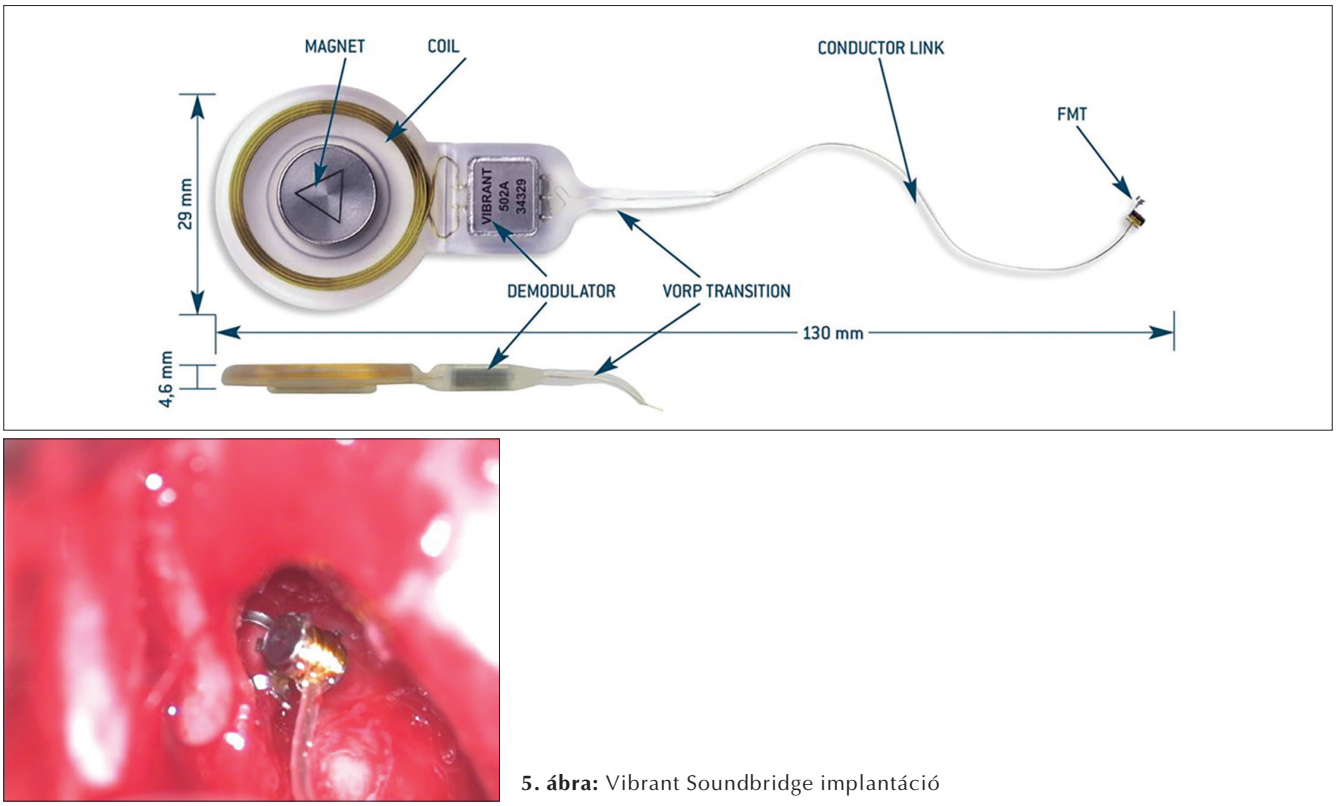
**4. ábra:** OSIA2 implant

Mind a BAHA, OSIA2, mind a Bonebridge implantáció alkalmas az egyoldali siketség korrekciójára is. Ilyenkor az implantátumot a siket oldalra ültetjük be, és a csontvezetésen keresztül az információ a koponyacsonton át eljut az ellenoldali, ép fülbe. A két oldalról beérkező akusztikus információt, illetve vibrációt az impulzusok időbeni elérése miatt az agy fel tudja dolgozni, és kétoldali hallásélményhez jut a beteg. Ez a hallás ugyanakkor ún. álsztereó hallás, mivel a valódi sztereó halláshoz mindkét cochlea ép működése elengedhetetlen. Mégis jelentős életminőségi javulást jelent, mivel a siket oldalról érkező hangot is meghallja a páciens, nem kell a fejét forgatni, és ez számos élethelyzetben (iskolai tanulás, tárgyalás, közlekedés stb.) nagy előny.

## Vibrant Soundbridge

A Vibrant Soundbridge (VSB) egy aktív, részlegesen implantálható hallásjavító készülék, amelynek – a Bonebridge-hez és a BAHA-hoz hasonlóan – van egy külső és egy belső (implantált) komponense. A külső eszköz a koponya oldalsó részén, a fül mögött helyezkedik el, és mágneses módon kapcsolt a csontba implantált tekercshez. Főbb alkotórészei az elem, a mikrofon és a beszédprocesszor, amely a jelfeldolgozást végzi. A mikrofon által felfogott hangot a processzor elektromos jelsorozattá alakítja át, és elektromágneses úton továbbítja a belső, implantált komponensnek, a vibrációs ossicularis protézisnek (VORP). A VORP három részből áll: a jelfogó, amely felveszi a jelet, a „conductor", amely továbbítja azt a mozgó tömegű átalakítónak (floating mass transducer – FMT), amely mozgásba hozza a hozzá kapcsolt hallócsontot (incus) vagy a kerekablak membránját. Ily módon az elektronikusan feldolgozott, felerősített hanghullám mechanikai rezgéserősítővel jut el a belsőfülbe. A kerekablak membránhoz illesztett FMT olyan esetekben is alkalmazható, amikor a hallócsontláncolat nem intakt, deformált vagy egyenesen hiányzik (pl. nyitott technikával operált krónikus középfülgyulladások, malformációk). Kezdetben a VSB-t felnőttek közepes és súlyos sensorineuralis nagyothallásában javasolták, amikor hagyományos légvezetéses hallókészülék nem volt alkalmazható. Az indikáció az utóbbi években kiterjedt a gyermekkorra, valamint a vezetéses és kevert nagyothallások bizonyos csoportjára is. Noha továbbra is alapelv az ellátásban, hogy az implantáció nem alternatívája a timpanoplasztikának, illetve a légvezetéses hallókészülékes rehabilitációnak, számos esetben látjuk az előbbi előnyeit az utóbbiakkal szemben. Ilyen előny pl. az implantációval kapcsolatban a jobb beszédértés, különösen zajos környezetben, jobb hallásküszöb (functional gain), a jobb életminőség (9). Hazánkban 2013 óta végeznek VSB implantációkat a 4 egyetemi klinikán és a Heim Pál Gyermekkórházban. 2013-ban nemzetközi konszenzus meeting foglalta össze a gyermekkori indikációkat (11) *(5. ábra)*.

A középfül implantáció rendkívül gyorsan fejlődik, újabb és újabb eszközök jelennek meg a piacon. Ezek közül megemlítendő a MET /Carina, a Codax, az Esteem, a Maxum – ezek az implantátumok egyelőre gyermekkorban nem alkalmazhatók. A fejlesztések jelenleg arra irányulnak, hogy a bőr intakt maradjon, lehetőleg teljesen implantált legyen




**5. ábra:** Vibrant Soundbridge implantáció

az eszköz, és az elem élettartama legyen minél hosszabb. Fontos kérdés az MR összeférhetőség is – az újabb eszközök a beültetett mágnes ellenére a 1,5 Teslás MR-rel kompatibilisek.
Saját, Bonebridge és Vibrant Soundbridge implantációkkal szerzett tapasztalatinkról 2016-ban számoltunk be (12).

*Összefoglalóan* megállapítható, hogy az új, implantációs hallókészülékek forradalmasították a nagyothalló betegek (gyermekek) ellátását. Segítségükkel szinte valamennyi halláscsökkenés-forma javítható, rehabilitálható, és biztosítható a gyermekek számára a megfelelő beszédkészség kialakulása, és a kommunikáció révén a közösségbe való beilleszkedés.

## Summary

**Hearing treatment with implantable hearing instruments**
Gábor Katona; Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

*The assessment of hearing loss and sending the paediatric patient to experts (ENT, audiologist) is the utmost important task of a paediatrician. The success rate of rehabilitation is much less effective if the early diagnosis is delayed. There are many new methods and devices available in the market in paediatric hearing rehabilitation. Especially strong development has been happened among implantable hearing aids. The author gives a comprehensive information in this field.*

*KEYWORDS pediatric hearing loss, implantable hearing aids, BAHA, Bonebridge, Vibrant Soundbridge*

## Irodalom

1. von Békésy G. Experiments in Hearing. New York, McGraw-Hill, 1960.
2 Tonndorf, J. Bone conduction. Acta Otolaryngol Suppl. (Stockh) 1966; 213:1-132.
3 Stenfelt S, Hakansson B: A miniaturized artificial mastoid using a skull simulator. Scand Audiol. 1988; 27:67-76.
4 Branemark P-I, Hansson BO, et al: Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Scan J Plast Reconstr Surg, 1977; 111 (suppl.16.):1-132.
5 Tjellström A, Hakansson, B: The Bone-Anchored Hearing Aid – Design Principles, Indications and Long-Term Clinical Results. Otolaryngol Clin North Am, 1995; 28 (1):53-72.
6 Tjellström A, Granström G: Long-term follow-up with the bone-anchored hearing aid: a review of the first 100 patients between 1977 and 1985. ENT Journal, 1994; 73:21-3.
7 Tieze L, Papsin B: Utilization of bone-anchored hearing aids in children. Int J Ped Otorhinolaryngol, 2001; 58:75-80.
8 van der Pouw KTM, Snik AFM, Cremers CWRJ: Audiometric Results of Bilateral Bone-Anchored Hearing Aid Application in Patients With

Bilateral Congenital Aural Atresia. Laryngoscope, 1998; 108:548-53.
9 Katona G, Liktor B, Z. Szabó L, Répássy G: Direkt csontvezetéses hallókészülék – BAHA: hazai tapasztalatok. Fül-orr-gégegyógy, 2006; 52:154-9.
10 Gerlinger I, Bakó P, Tóth T és mtsai: Bonebridge implantáció- új lehetőség a csontvezetéses implantáció terén. Fül-orr-gégegyógy, 2015; 61(2):64-8.
11 Sprinzl G, Lenarz T, Emst A et al: First European Multicenter Results With a New Transcutaneous Bone Conduction Hearing Implant System: Short-Term Safety and Efficacy. Otol Neurotol, 2013; 34:1076-83.
12 Katona G: Bonebridge, Vibrant Soundbridge – tapasztalatok serdülőkön végzett implantációkkal. Fül-orr-gégegyógy, 2016; 63(3):64-8.

## Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori nagyothallás igen sokakat érint. Ahhoz, hogy a beszédfejlődés meginduljon, és sikeres legyen a nyelv, a szókincs elsajátítása, a korai csecsemőkortól jó hallásra van szükség.
- Nagyon fontos az időfaktor. A késve diagnosztizált és késve rehabilitált esetekben az eredmények jóval szerényebbek.
- A középfülbetegségek elsősorban műtéttel (grommet, adenotomia, timpanoplasztika) gyógyíthatók, míg a belső fület érintő kórképek eszközösen rehabilitálhatók.
- A hagyományos hallókészülékek mellet, speciális esetekben szerepet kaphatnak az implantációs hallókészülékek: BAHA, Bonebridge, Vibrant Soundbridge. A legsúlyosabb nagyothallások cochlearis implantációval rehabilitálhatók.
- A gyermekorvos fontos feladata és felelőssége, hogy időben felismerje a nagyothallás gyanúját, és a megfelelő gyermek fül-orr-gégészetre, audiológiára irányítsa a pácienst. Fontos továbbá, hogy figyelemmel kísérje a rehabilitációs folyamatot, a szurdopedagógus munkáját, a gyermek kommunikációjának fejlődését.

## *Tesztkérdések*

**1. A belső fül eredetű nagyothallások esetében milyen rehabilitációs módszer választható?**
a) légvezetéses hallókészülék
b) implantációs hallókészülék
c) cochlearis implantáció
d) mindegyik a fentiek közül

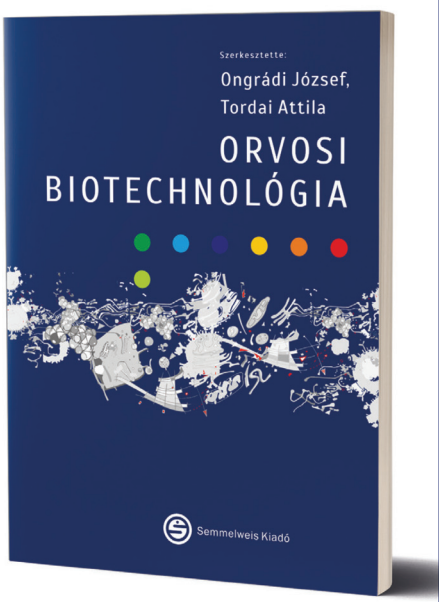
**2. Mi a gyermekorvos feladata a nagyothalló gyermek esetén?**
a) a nagyothallás észlelése és kezelése
b) a diagnosztika megkezdése
c) gyanú esetén megfelelő szakorvoshoz küldés
d) megfigyelés, a fejlődés követése

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

**Ongrádi József, Tordai Attila (szerk.)**

**ORVOSI BIOTECHNOLÓGIA**

*A magyar nyelven hiánypótló kiadvány a természettudományok egyik legdinamikusabban fejlődő területének, a biotechnológiának az orvosi vonatkozásait mutatja be. Az olvasó a neves szerzőgárda révén pillanatfelvételeket kaphat a szerteágazó és évről évre megújuló terület számos aspektusáról elsődlegesen a betegellátásra koncentrálva. A tudományterület klasszikus diszciplínákon átnyúló jellege miatt könyvünk érdeklődésre tarthat számot nemcsak az orvos-, gyógyszerész- és egészségtudományi graduális, illetve posztgraduális (PhD) képzésekben részt vevő hallgatók körében, de számos természettudományi, agrártudományi, illetve műszaki képzések hallgatói számára is.*




**Mérete: B5 ■ Terjedelme: 280 oldal ■ Ára: 6800 Ft**

**www.semmelweiskiado.hu**

# Archasadékok és társuló arcfejlődési rendellenességek komplex ellátása a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Fül-orr-gégegyógyászati Osztályán

**Csákányi Zsuzsanna dr., Katona Gábor dr.**
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csákányi Zsuzsanna dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: csakanyi.zsuzsanna@gmail.com

*ÖSSZEFOGLALÁS A közleményben a szerzők részletesen ismertetik az egyik leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenesség, az ajak- és szájpadhasadék komplex diagnosztikáját és kezelését. Kitérnek a kórkép kialakulására, ismertetik az embriológiai és anatómiai hátteret, az epidemiológiát, az intrauterin és postnatalis ellátást. Külön részletezik a műtéti megoldásokat azok időzítésével és a többi, nem műtéti kezeléshez való illesztésével. Kiemelt hangsúlyt kap a hasadékos gyermekek hallás és beszéd-rehabilitációja. A munka a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet több mint 60 éves Hasadék Központjának mintegy 6000 betegen szerzett tapasztalatán alapszik.*

*KULCSSZAVAK ajak- és szájpadhasadék, velopharyngealis insufficientia*

## Bevezetés

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Fül-orr-gégegyógyászati Osztályán hasadéksebészeti múltunk több mint 60 évre tekint vissza. Elődeink elhivatottan képviselték a hasadékos gyermekek színvonalas gyógyítását. Az elmúlt évtizedek alatt Hasadéksebészeti Centrumunkban több mint 6000 hasadékos gyermeket gondoztunk, és az ellátás komoly fejlődésen ment át. A gondozás teamekbe szerveződése, a terápia individualizálása, a beavatkozások időpontjának optimalizálása, a táplálás segítő szakemberek bevonása, a megfelelő ortézisek kifejlesztése és széleskörű alkalmazása, a funkció javítását célzó műtéti módszerek bevezetése, valamint az implantológia fejlődése jelentősen támogatták a hosszú távú kimeneteli eredmények javulását.
A hasadékos betegek ellátása komplex folyamat, mely rendszeres, éveken át tartó kapcsolatot igényel a család és az ellátásban részt vevő szakemberek között. Ez a gondozási folyamat Hasadéksebészeti Centrumokban valósulhat meg a legoptimálisabban, ahol az archasadékos gyermekek gondozásához elengedhetetlenül szükséges szakmák (gyermekgyógyászat, fül-orr-gégészet, audiológia, foniátria, logopédia, fogszabályozás, szájsebészet) képviselői folyamatosan jelen vannak, és szükség szerint más társszakmák (pl. képalkotó diagnosztika, genetika, pszichológia) képviselői is rendelkezésre állnak, ahol a műtéteket kellő gyakorlattal és tapasztalattal rendelkező sebészorvosok végzik, és ahol a hasadékos gyermekek ápolásában gyakorlatot szerzett nővér is jelen van. A hasadékos gyermekek számára egy elhivatott team nyújthatja a legtöbbet a kezelések szakemberek közötti megfelelő koordinálásával. Ezáltal biztosítható, hogy a beavatkozások és ellátások a legoptimálisabb időben történjenek, egyúttal minimalizálható az elvégzett műtétek és egyéb kezelések száma.
A hasadékos betegek optimalizált ellátását hazai és nemzetközi ajánlások segítik. Jelen cikkünkben ezen ajánlásokat figyelembe véve mutatjuk be az archasadékos és társuló arcfejlődési rendellenességgel született gyermekek komplex ellátásának főbb szempontjait osztályunkon. Egyúttal segítséget ajánlunk a hasadékos gyermekek elsővonalbeli ellátásához a klinikusok és házi gyermekorvosok számára, lehetőséget biztosítva a családoknak a terhesség alatti vagy közvetlenül születés utáni konzultációra és tanácsadásra.

## Epidemiológia

Az ajak- és szájpadhasadék a leggyakoribb kongenitális malformáció a Down-szindróma után. A magyarországi incidencia 2,02 ezrelék. Magyarországon évente mintegy 180–200 hasadékos gyermek születik. Leggyakoribb a hasadék izolált megjelenése, azonban az esetek közel egyharmadában

szindrómához és/vagy multiplex veleszületett malformációkhoz társul. A hasadékos gyermekek körében az együttes ajak- és szájpadhasadék, az izolált szájpadhasadék és az izolált ajakhasadék hozzávetőleges aránya 5:3:2. Az archasadékok családon belüli halmozódást mutatnak, ezért a genetikai tanácsadás jelentősége potenciális preventív hatása miatt is kiemelt.
Megjelenésüket tekintve az archasadékok lehetnek egy- vagy kétoldali, részleges vagy teljes formák. A kétoldali hasadékok oldalanként eltérő megjelenést mutathatnak. Az ajakhasadék előfordulása gyakoribb fiúkban és bal oldalon, ennek oka azonban nem ismert. A megoszlás a bal, a jobb és a kétoldali megjelenés között hozzávetőlegesen 6:3:1. Megfigyelték, hogy jobb oldali hasadék esetén a szindrómás megjelenés gyakoribb.
Az izolált szájpadhasadék prevalenciája lányokban kétszer nagyobb, mint fiúkban. Lányokban a szájpadnyúlványok egyesülési folyamata egy héttel tovább tart, lehetőséget adva az esetleges teratogén noxák hosszabb idejű érvényesülésére.

## Táplálás

Az izolált ajakhasadék mellett a csecsemők jól szoptathatók. A szájpadhasadék azonban nem teszi lehetővé a vákuum kialakítását, ezért a gyermekek nem képesek hatékonyan szopni vagy cumizni. Így a táplálás egyéb formáit szükséges előtérbe helyezni.
Fontos, hogy a szülőket táplálási szakember, védőnő segítségével támogassuk. Számos segédeszköz áll rendelkezésre a szájpadhasadékos gyermekek táplálásához ma már, pl. hosszú cumi vagy speciális eszközök, mint pl. Softcup-, Habermann-etető. Alkalmazásuk jelentős könnyebbséget jelent. Ezek hiányában egy kereszt alakban bevágott cumi vagy egy rendes itatópohár vagy kanál is megfelelő lehet önmagában. Etetéskor az optimális adagolást a műanyag cumisüvegre gyakorolt nyomással érhetjük el. Lehetőség van egyedi szájpadzáró lemezek kialakítására, amelyek a szájpadhasadékot az orrüreg felé lezárják, megakadályozva ezzel a táplálék regurgitációját. A szájpadhasadékos gyermek táplálása mindig ülő vagy félig ülő helyzetben történjen. A megfelelő súlygyarapodás a súlyméréssel kontrollálható.

## Embriológia

A mediális orrnyúlványokból a 6–7. héten alakul ki a háromszög alakú primer szájpad, az ajak philtruma és a praemaxilla, valamint a négy metszőfog. A szekunder szájpad a maxillaris nyúlvány szájpadnyúlványából fejlődik ki a 8–12. héten, és a foramen incisivumtól hátrafelé terjed. Az ajak és az alveolusok a frontonasalis és lateralis maxillaris nyúlványok egyesüléséből jönnek létre. A fúziót a neuroectodermalis eredetű mesenchymalis szövet migrációja segíti elő.
A fejlődés zavara középső vagy oldalsó ajakhasadék, felső állcsonti hasadék, szájpadhasadék, ferde archasadék, haránt archasadék, macrostomia, microstomia és hasadt uvula kialakulását eredményezheti.
A folsav adása a terhesség első trimeszterében szerepet játszik a neuroectoderma stabilizálásában, és igazoltan csökkenti az archasadékok, valamint a gerinchasadékok előfordulási gyakoriságát.

## UH-diagnosztika

Az ultrahangtechnika fejlődésével az ajak- és szájpadhasadék már méhen belül felismerhető lehet. Más rendellenességekkel társulva jelezheti kromoszómaeltérés vagy súlyosabb fejlődési rendellenesség (cardiovascularis, illetve craniospinalis malformatio) fennállását. Az archasadékot a terhesség 5–6. hónapjában az esetek 14–25%-ában sikerül kórismézni. A megfelelő nézet elérése a vizsgálat közben nem mindig könnyű. Az ajakhasadék kimutatása az ajak körüli izomrostok körülírt hiányán alapul. Az izolált szájpadhasadék felismerése nehezebb feladat, az amnionfolyadék kóros (szájüregből orrüreg felé történő) áramlása utalhat jelenlétére. Bár az archasadékok magzati rekonstrukciója emberen még nem megvalósítható, a praenatalis diagnosztika lehetővé teszi, hogy a szülők konzultáljanak a hasadékok ellátásában járatos szakemberekkel, és időben felkészüljenek a gyermek speciális gondozási szükségleteire.

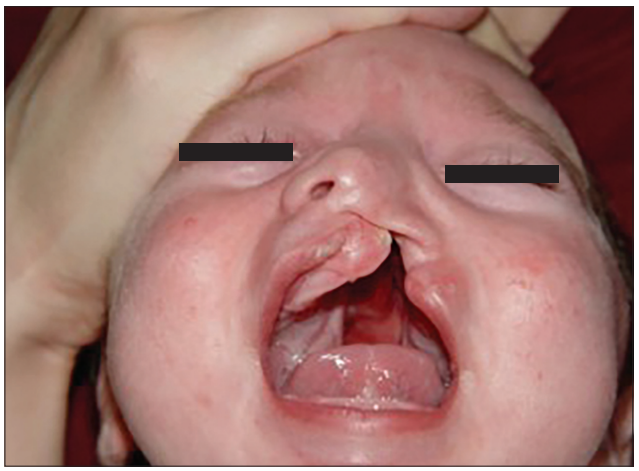
## Anatómia

Az archasadékok érintik a gyermek táplálását, beszéd-, és hangképzési nehézséggel, fogászati-, és hallásproblémával járnak. A pszichés terhelés és a beilleszkedési zavar szinte általános az érintett gyermekek körében. Az anatómiai eltérések ismerete alapvető a megfelelő korrekcióhoz. Ajakhasadék esetében a m. orbicularis oris nem folytonos, az izomvégek a hasadék két oldalán folytatódnak medialisan a columella alapjáig, lateralisan az alaris porc bázisáig. Inkomplett hasadék esetén intakt izomrostok lehetnek a hasadék felső része felett. Kétoldali ajakhasadék esetén nincs izomszövet a prolabiumnak nevezett középső részben.
Normális esetben a kétoldali m. levator veli palatini (LVP) parittyaszerű elhelyezkedésével emeli a lágy szájpadot, és az orrgaratot elválasztja a szájgarattól nyelés és beszéd alatt. Szájpadhasadék esetén a m. LVP elhelyezkedése longitudi-

nális, párhuzamos a hasadék szélével. Hasonló a helyzet submucosus szájpadhasadék esetén, azonban itt a nyálkahártya intakt.
A jelenlegi műtéti technikák az LVP izom rekonstrukcióját maximálisan figyelembe veszik a szájpadhasadék zárásánál, mely a beszédfunkció egyértelmű javulásában nyilvánul meg.
A m. tensor veli palatini (TVP) szintén rendellenes lefutású, mely a gyermekekben inadekvát fülkürtnyitási funkciót eredményez. Ez magyarázza a hasadékos gyermekeknél gyakoribb perzisztáló savós-nyákos középfülváladék jelenlétét (otitis media effúzióval, OME). Az akut középfülgyulladás (AOM) ugyanakkor ritka a szájpadhasadékos gyermekeknél. Ennek oka az, hogy megfelelő izommű-ködés hiányában nem tudnak pozitív nyomást kifejteni az orrgaratban, mely kóroki tényező az AOM kialakulásában.

## Klasszifikáció

A komplett ajakhasadék az ajkakon túl érinti az orralapot és az alveolaris ívet is *(1. ábra)*. Az inkomplett ajakhasadék változó szélességű lehet, az orrnyílások alatt intakt bőrhíd észlelhető. A megjelenés spektruma rendkívül változatos, legenyhébb esetben kis bevágás látható a felső ajakpíron.



**1. ábra:** Egyoldali ajakhasadék. A komplett ajakhasadék az ajkakon túl érinti az orralapot és az alveolaris ívet is

A komplett kétoldali formánál a középső alveolaris rész (praemaxilla) a nasalis septumhoz kötődik és a centrális ajakrész (prolabium) kizárólag a praemaxillához és a columellához csatlakozik. A praemaxilla akár horizontális elhelyezkedésű is lehet, mely a műtéti rekonstrukció előtt előkezelést tesz szükségessé. A praemaxillát ilyen esetben lefele szükséges terelni, hogy szorosabb közelségbe kerülhessen az oldalsó szegmensekkel, és a kétoldali hasadék feszülés nélkül egyesíthető legyen.

A komplett szájpadhasadékok minden esetben érintik az ajkat. Az inkomplett szájpadhasadékok megjelenése változatos. Lehetnek keskeny lágyszájpad-hasadékok vagy a foramen incisivumig terjedő széles hasadékok. A submucosus szájpadhasadék speciális entitást képvisel, a nyálkahártya intakt, azonban az LVP izom szeparált elhelyezkedésű, mely a beszéd torzulását eredményezheti önmagában, vagy adenotomia elvégzését követően.

## Szindrómák

Az archasadékok közel 30%-a komplex craniofacialis rendellenesség vagy szindróma velejárója. Az arckoponya csontozatán túl érintett lehet a külső-, közép- és belsőfül fejlődése, a hallás, az arcideg funkciója. Többszáz veleszületett, hasadékkal járó szindróma ismert. Az egyéb, orofacialis deformitások általában sporadikus megjelenésűek, azonban családon belüli halmozódás itt is megfigyelhető.

## Kezelés

Az ajak- és szájpadhasadékos gyermekek ellátása átfogó kezelési tervet igényel a diagnózis felállításától a rekonstrukció serdülőkori befejezéséig. A teljes ajak- és szájpadhasadékos gyermekek a fejlődésük során több műtéten esnek át. A cél a lehető legkevesebb műtéttel a legjobb kimenetel elérése. Számos megközelítés létezik, bármelyikük biztosíthatja az azonos végeredményt. A kezelési eredmények összehasonlítása azonban problémás az alkalmazott eltérő módszerek miatt.

### *Preoperatív szempontok*

A műtétek megkezdése előtt fontos a hasadékos gyermek alapos vizsgálata, genetikus és gyermekgyógyász bevonásával. Fel kell mérni az újszülött fizikai állapotát, az esetleges műtéti kontraindikációs tényezőket. Szükségessé válhat egyéb társszakmák bevonása specifikus szindrómák kizárására.
Komplett hasadékok esetében műtét előtti előkezelés válhat szükségessé, amellyel az alveolaris szegmensek közelítése, pozíicionálása elősegíthető. Mindez kedvezőbb helyzetet teremt a műtéthez és a sebgyógyuláshoz. Ortézisek, a beteg speciális igényeihez alakított egyedi szájpadlemezek alkalmazása széles hasadékok esetében előnyös a hasadékos nyúlványok műtét előtti közelítésében. Sokkal egyszerűbb módszer a hasadék feletti ragasztás alkalmazása, az eredmények azonban kevésbé kiszámíthatók. Komplett kétoldali hasadékoknál fontos szerepe van a praemaxilla pozicionálásában.

Az ajak műtéti rekonstrukciója után a m. orbicularis oris a továbbiakban fenntartja és folytatja az alveoláris nyúlványok fejlődésének terelését.
Robin-szekvens esetén a szájpadműtét előtt poliszomnográfiás vizsgálat jöhet szóba, amellyel a posztoperatív légzési zavar kialakulása prognosztizálható. Indokolt esetben a szájpadzárás néhány héttel vagy hoěnappal halasztandoě.

## Ajakhasadék műtét

A műtéti időzítés fontos szempont. Az ajakhasadék zárására általában 3 hónapos korban, 4–5 kg súly elérésekor és megfelelő hemoglobinérték mellett kerülhet sor. Az időpont megválasztása minden esetben individuális. Koraszülöttek esetében a későbbi műtét elvégzése előnyösebb és biztonságosabb. Előreálló praemaxilla esetében a műtét előtt a nyúlványok megfelelő pozicionálását szükséges elvégezni. Inkomplett hasadékoknál ezek a szempontok nem merülnek fel, nincs sürgősség, mert a bőrlebeny az alveolaris szegmenseket megfelelően pozicionálja.

## Az ajakplasztika szempontjai

Az ajakplasztika lényege a szimmetrikus Cupido-ív, a telt ajkak kialakítása az ajakkontúr és a philtrum megtartásával. Az orr szimmetriája, az orrcsúcs, az orrszárny, az orralap és az orrnyílás formája kritikus a megjelenésben, hasonlóan az ajakpír megfelelő vonalához. Leggyakrabban alkalmazott a Millard-féle rotációs lebenytechnika és a triangularis lebenyplasztika, valamint a széli orbicularis lebenyplasztika *(2.a-b-c-d ábra)*. A választást a hasadék tulajdonságai határozzák meg.

## Szájpadhasadék zárása

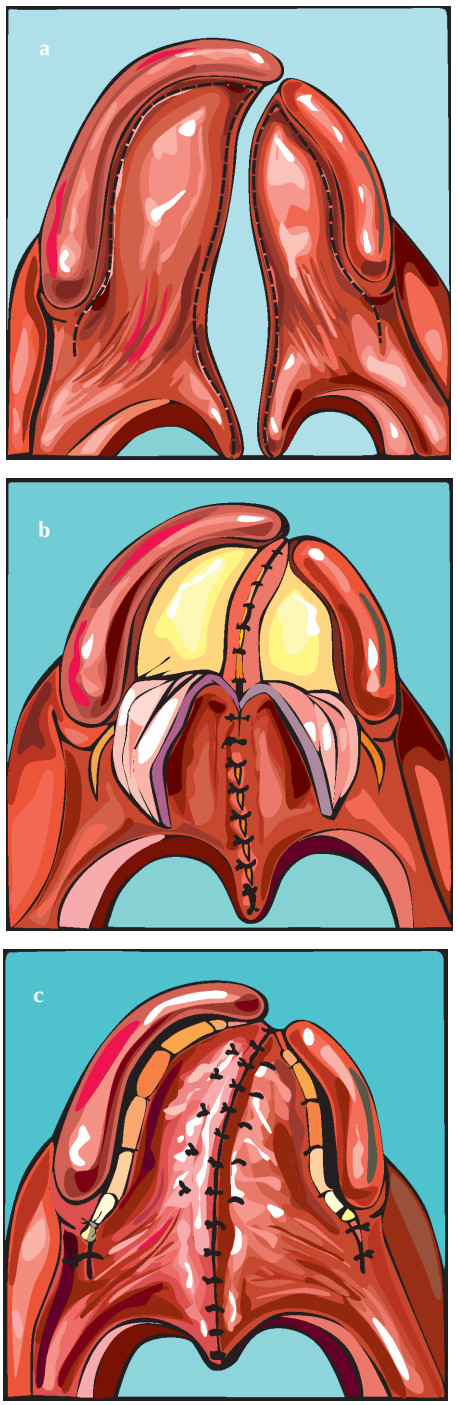
A legtöbb szájpadhasadékos csecsemő súlygyarapodása megfelelő és a szilárd ételre való áttérés is egyidőben történik a nem hasadékos gyermekekkel. A szájpadhasadék zárása elsődlegesen a beszéd szempontjából fontos, bár higiéniai szempontok az étel-ital nazális regurgitációját illetően nyilvánvalóan felmerülnek. Az értelmes beszéd nemcsak ép, hanem jól funkcionáló szájpadot feltételez.

## Műtéti időzítés szempontjai

Elsőrendű kérdés a normál beszédképzés elősegítése. Mind a kompenzatorikus artikulációban megmutatkozó hiányosságok (a hangutánzás nem indul meg a hasadék miatt), mind a másodlagos beszédjavító korrekciók csökkent igénye miatt az egy

**2. ábra:** Kétoldali ajakhasadék ajakplasztika előtt (a-c) és után (d)

éven aluli, 9 hónapos kor körüli zárás előnyösebbnek mutatkozik a 12-18 hónapos korban történő záráshoz viszonyítva.
Fontos, hogy a szájpad zárására a hasadékos gyermek nyelv- és beszédfejlődésével összefüggésben tekintsünk. A hasadék nem érinti a beszédfejlődést, sokkal inkább egyes hangok helyes kiejtését befolyásolja. Különösen azok a hangok érintettek, amelyek formálása pozitív szájüregi nyomást igényel.
A korai szájpadzárás normál fejlődésű gyermekeken ajánlott, akik jó mozgás és beszédfejlődéssel rendelkeznek. Ezzel ellentétben a szindrómás gyermekeknél, ahol általában meglassult fejlődés, megkésett beszédfejlődés mutatkozik, a szájpad korrekció biztonságosabban végezhető el 18–24 hónapos korban.



**3. ábra:** Bardach-féle kettőslebeny technika

## *Műtéti technikák*

A lágy és kemény szájpad rekonstrukciójánál az orális és a nazális nyálkahártya egyesítése egyaránt fontos. A lágy szájpad zárásánál emellett figyelemmel kell lennünk a m. LVP funkcionális rekonstrukciójára is. A következő technikák használatosak: von Langenbeck-technika (korábban gyakran alkalmazott módszer), V-Y pushback vagy Vau–Wardill– Kilner-technika, Furlow-féle kettős Z-plasztika, Bardach-féle kettőslebeny technika *(3. a-b-c ábra)*. A választást a hasadék típusa határozza meg.

## *Velopharyngealis insufficientia*

A legjobb műtéti technika mellett is előfordul, hogy egyes betegeknél nazális levegőszökés jelentkezik beszéd közben a szájpad zárását követően. Ezt nevezzük velopharyngealis insufficientiának (VPI). Hegesedés vagy szájpadrövidülés, a m. LVP nem megfelelő mozgásának a (mely a műtét előtt is jelenlévő neurológiai tényezők) következménye lehet. A nazális levegőszökés lehet oronazális fistula következménye is.

## *Műtét előtti értékelés*

Fontos, hogy a hasadék team keretein belül a gyermek beszédét logopédus értékelje, fejlődését kövesse. Nagyon fontos, hogy elkülönítsük a teljes VPI-t a fonéma-specifikus VPI-től, amely kizárólag bizonyos hangok kiejtését érinti, elsősorban a sziszegőkét. Utóbbi kizárólag logopédiai foglalkozást igényel. A beszédterápia előkészítése érdekében a motorium korai fejlesztése szükséges, elsősorban száj- és nyelvgyakorlatok, a finom motorium gyakoroltatása fontos. Speciális, neurológiai eredetű VPI diagnosztizálásakor az ideggyógyász javaslata a döntő (pl. akut folyamatok okozta hipernazalitás fennállása esetén). A logopédiai kezelésre nem javuló esetekben műtéti ellátás jön szóba.
A műtéti megoldások kétfelé irányulnak, egyrészt a szájpad meghosszabbítására, másrészt azon megoldásokra, melyek a hátsó garatfal záródási területének részleges obstrukcióját eredményezik. A szájpadhosszabbító technikák közül a V-Y pushback technika, valamint a Furlow kettős Z-plasztika alkalmazható. A garatobstrukciók esetén pharygealis lebenyplasztikák és pharyngoplasticai módszerek *(4. ábra)* alkalmasak

**4. ábra:** Hogan-féle felülnyelezett lebenyű garatplasztika

## Másodlagos sebészeti eljárások

A hasadékos gyermek növekedésével további beavatkozások válhatnak szükségessé. Az ajak és szájpadhasadék műtétét követően feltétlenül szükséges az alveolaris hasadék zárása. Később septorhinoplastica, reziduális ajakkorrekciók jöhetnek még szóba. A hasadék team szerepe hangsúlyos ebben a folyamatban. Évente legalább egy felülvizsgálat szükséges ahhoz, hogy a team tagjai, a gyermek fejlődését figyelembe véve, a megfelelő beavatkozást a megfelelő időben ajánlhassák meg.

### *Ajakkorrekció*

A hasadéksebészet végső célja a másodlagos műtétek elkerülése. Minden beavatkozás hegképződéssel jár és valamennyi ép szövet eltávolítását igényli. A leggyakoribb okok az ajaknál az ajakpír felkapása, az ajak nem megfelelő hosszúsága a hasadékos oldalon, az ajak nem egyenletes teltsége. Számos technika létezik ezek korrekciójára. A korrekció időpontjának megválasztása az iskolakezdéshez kötött. A hasadékos gyermek közösségbe kerülése traumával járhat. Ennek megelőzése alapvetően fontos. A nyilvánvaló esztétikai eltérések korrekciója már az óvodába kerülés előtt indokolt lehet. Kisebb, nem szembetűnő eltérések korrekciója a későbbiekben, más tervezett műtéti eljárások során is elvégezhető.
A kétoldali hasadékok korrekciói általában 4-5 éves kor körül, több fázisban végezhetők el.

### *Bone graft alkalmazása*

Az alveolaris hasadék zárására általában fogváltáskor kerül sor, mielőtt a szemfog kibújna. Az eljárást, amennyiben szükséges, meg kell előznie az ortodonciai maxillatágításnak. Az időzítést a fogszabályozó szakorvos alakítja. A bone graft számos funkciót lát el: stabilizálja a maxillát, támaszt nyújt a szomszédos fogak gyökerének, reziduális anterior fistulazárását is nyújthatja egyidejűleg, valamint az alaris bázis támaszát adja a hasadékos oldalon. A laterális metszőfog általában hiányzik. A bone graft a két alveolaris szegmens csontos végei közé kerül behelyezésre miután a mucoperiostealis lebenyt felpreparáltuk. Ezáltal kitöltődik az orralap és az elülső szájpad. A bone graft anyagát leggyakrabban a csípőlapát spongiosája adja.

### *Rhinoplastica*

Mind a kétoldali, mind az egyoldali hasadékok orrrekonstrukciót igényelnek, általában a korai serdülőkorban. Amennyiben ortognathiai műtét szükséges, az orrplasztika ezt követően végzendő el. Mindent erőfeszítést meg kell tenni az ajakrekonstrukció során, hogy minimalizáljuk az orr deformitását. Ez azonban nincs hatással a súlyos septumdeviációra, amely egyoldali hasadékos betegeknél szinte mindig jelen van a hasadékos oldalon.
A septum helyreállítása septumplasticával vagy submucosus septumresectióval történik. Utóbbi esetben az eltávolított septumporc felhasználható az orrcsúcs rekonstrukciójára, graft anyagként szolgálhat a columella és az orrcsúcs támasztására.
A hasadékos betegek orr-rekonstrukciójában a nyitott orrplasztikák preferáltak. Nagyobb hozzáférést biztosít a megfelelő korrekcióhoz, a septum, az orrcsúcs és az alaris porcok megfelelő helyzetbe tereléséhez.

### *Ortognatikus műtétek*

A hasadékos betegek 10–15%-a igényel ortognatikus műtéti beavatkozást, általában maxilla osteotomiát, ritkábban állcsont műtétet. Mindezen műtéteket a fogszabályozó szakorvos kontrollálja és időzíti. Ezek a műtétek általában a csontfejlődés befejeződését követően történnek meg. A mandibula egyike azon csontoknak, amelyek a növekedésüket a legutolsóként fejezik be. A beteg beszédének monitorozása fontos a maxilla előrehozását követően, mert az addig ép beszéd nyílt orrhangzóssá válhat, ahogy a szájpad előrébb kerül.

### *A hallás és a középfül állapotának normalizálása*

A fülkürtdiszfunkció a szájpadhasadékos gyermekekben szinte általános, mely érinti a középfül szellőzését és másodlagosan középfülbetegségekhez, középfül-effúzióhoz és vezetéses halláscsökkenéshez vezet. Előrehaladott esetben a dobhártya maradandó károsodását idézheti elő. Szájpadhasadékos gyermekekben a fülkürtdiszfunkcióra

hajlamosító tényezők közül a fülkürtnyitó izmok károsodása, a mastoid sejtrendszer fejletlensége, a koponyakonfiguráció eltérései jelentősek. A dobhártya-integritás és a hallásfunkció megőrzése kiemelt jelentőségű a beszédfejlődés meghatározó periódusában. A szájpadhasadékos gyermekek fülészeti gondozásának optimalizálása érdekében egy korábbi vizsgálatunk során 230 Hasadék Centrumunkban operált, szájpadhasadékos gyermek esetében elemeztük a középfül-váladékgyülem és következményeinek (halláscsökkenés, strukturális dobhártya- és középfül-károsodás) előfordulási gyakoriságát. Vizsgálati eredményeink megerősítették a szájpadhasadékos gyermekek esetében a fülkürt- diszfunkció és a középfül-effúzió nem hasadékos társaikhoz viszonyított elhúzódóbb fennállását. Ugyanakkor, adataink azt is mutatták, hogy a 1. kisded, 2. óvodás, 3. alsó tagozatos, 4. felső tagozatos korosztályokban következetesen a CP betegek 1. negyede, 2. ötöde, 3. fele, 4. kétharmada normál középfülfunkcióval, légtartó dobüreggel rendelkezik. A beszédfrekvenciák átlagán a két fülön együttesen, valamint a jobban halló fülön meghatározott hallásküszöb óvodás és iskoláskorú CP betegeink körében normál hallást mutatott annak ellenére, hogy az óvodások füleinek 70%-a, a kisiskolások füleinek 36%-a középfül-effúzió jelenlétét mutatta B típusú tympanogrammal igazoltan. A középfül-váladékgyülem az esetek többségében nem okoz beszédfejlődést gátló (≥40 dB) halláscsökkenést. Utóbbi aránya a kisdedkorú CP betegeink között 6%-nak bizonyult, igen alacsony érték. A normál hallók és az enyhe vezetéses halláscsökkenést mutató CP betegek együttes aránya az óvodáskorúak között 89%, kisiskolás korban 94%. A felső tagozatos CP gyermekek körében ez az arány némileg csökkent, 86%. Utóbbi oka az, hogy a halláscsökkenéssel járó középfül strukturális eltérések (hallócsont-láncolati megszakadás, körülírt dobhártya-atrophia, retrakciós tasak, cholesteatoma) kialakulása döntően ebben a korcsoportban várható. A kisdedkorban 60%-os B típusú tympanogrammok aránya óvodáskorban 70%-ra emelkedik. Adataink a nemzetközi adatokkal összhangban arra utalnak, hogy a szájpadplasztika önmagában nincs jelentős hatással az érintett gyermekek fülkürtfunkciójára vagy a fülkürtműködést befolyásoló egyéb tényezők szerepe hangsúlyozottabb, mint pl. a közösségben jellemző felső légúti infekciók fülkürtdiszfunkciót provokáló hatása.

A Hasadék Centrumunk által képviselt konzervatív terápia (a ventilációs tubusbehelyezés nem rutin eljárás osztályunkon a szájpadhasadék műtéti zárása során) ellenére a középfül-effúzió előfordulási gyakorisága CP betegeink eltérő korcsoportjaiban a szakirodalomban közölt adatoknál lényegesen alacsonyabbnak bizonyult. Más szerzőkhöz hasonlóan egyértelmű pozitív összefüggést találtunk a ≥3 tubusbehelyezések száma és a dobhártya morfológiai eltéréseinek gyakorisága (körülírt retrakciós tasak, atrophia, myringosclerosis) között. A kimenetel a hallásküszöb alakulása szempontjából összességében jónak mondható, hiszen a fülek 90%-ában normál vagy közel normál hallás mérhető CP betegeink valamennyi korcsoportjában. Eredményeink alapján a strukturális középfül-eltérések kialakulásának megelőzése érdekében az kisiskolás CP korosztály fokozott ellenőrzése javasolható.

Adataink rámutatnak arra, hogy a növekedéssel a krónikus középfülfolyamat gyógyulása várható, hiszen a fülkürtfunkció a szájpadhasadékos betegek közel kétharmadában spontán képes rendeződni 11 éves kor körül.

Eredményeink a CP betegek individualizált terápiáját támogatják. Szoros követéssel, egyénre szabott terápiás megoldásokkal, rövid vagy hosszú távú ventilációs tubusok alkalmazásával a súlyos dobhártya-károsodás megelőzhető, a hallásfunkció hosszú távon javítható. A legtöbb esetben 7–11 éves korra a fülkürtfunkció az Eustach-kürt porcos részének megerősödésével normalizálódik. Szerzett dobhártya-károsodás, cholesteatoma-képződés esetén tympanoplasticai beavatkozások valamely formája végzendő.

A fülkürtdiszfunkció általánosan jellemző elhúzódó fennállásán túl, az archasadékkal társuló fejlődési rendellenességek közül, a külső- és középfül fejlődési anomáliái okozhatnak még halláscsökkenést. Ennek felismerése és kezelése a beszédfejlődés meghatározó időszakában elsőrendű fontosságú. Ma már minden nagyothalló gyermek számára biztosított az optimális hallásrehabilitáció, a sztereóhallás és a normál közösségi részvétel, legyen szó teljes vagy részleges fülkagylóhiányról, hallójárati atresiáról, a középfület érintő fejlődési rendellenességről, valamint a belsőfül vagy a hallóideg érintettségéről. Az aktív és passzív középfül-implantátumok a cochlearis implantátumokkal együtt a napjainkban alkalmazott legfejlettebb hallásrehabilitációs módszerek. Indikációjuk speciális, individuális. Használatukkal jelentősen javítható a beszédértés a zajos környezetben is. Alkalmazásuk, számos egyéb indikáció mellett, a fület érintő fejlődési rendellenességek esetén előtérbe kerül. A hallásrehabilitáció napjainkban használatos lehetőségeiről, az implantációs technikákkal külön cikkünk foglalkozik.

Fontosnak tartjuk a gyermek-háziorvosok, családorvosok, gyermekgyógyászok és a védőnők rendszeres tájékoztatását a hasadékosok komplex ellátásának folyamatáról és a jelenlegi magyarországi lehetőségekről. Legalább ilyen jelentőségűnek tekintjük a gravidák és a szülő nők azonnali megnyugtatását, és korrekt felvilágosítását a hasadékos gyermek speciális igényeiről és a gondozás szakaszairól.

## Summary

**Complex care of facial cleft anomalies in ENT Department of Heim Pál National Pediatric Institute**


Zsuzsanna Csákányi, Gábor Katona; Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

*The complex diagnostics and therapy of cleft lip and palate are presented in the article. Authors announce epidemiologic data, embryologic and anatomical background, intrauterine and postnatal care of these children. Surgical solutions are discussed in details together with their timing and connecting with the non-surgical treatments. Hearing and speech problems and solutions are specially emphasized. This work is based on more than 60 years experiences on the Cleft Centre in Heim Pál National Pediatric Institute gained on more than 6000 patients.*

*KEYWORDS cleft lip and palate, velopharyngeal insufficiency*

## *Irodalom*


1. Hirschberg J: Ajakhasadék, szájpadhasadék – a kezelés és a gondozás alapelvei, Országos Archasadék Munkacsoport, 2007.
2. Hirschberg J: Orrhangzós beszéd. Gyógypedagógiai Szemle 2004; 39(1)
3. Horváth-Puhó E: Az archasadékok epidemiológiai vizsgálata. Doktori értekezés. Pécs, 2009.
4. Tonni G, et al: 408 kb 15q11.2 microduplication by array comparative genomic hybridization in a fetus presenting with exomphalos, micrognathia, tetralogy of Fallot and normal karyotype: a genetic counseling dilemma in paternal carrier status. Congenit Anom (Kyoto). 2015; Feb; 55(1):65-70.
5. Jones MC: Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: detection rates, accuracy of ultrasonography, associated anomalies, and strategies for counseling. Cleft Palate Craniofac J. 2002; Mar; 39(2):169-73.
6. Johnson N, Sandy J: An aesthetic index for evaluation of cleft repair. Eur J Orthod. 2003; Jun; 25(3):243-9.
7. Bardach J, Salyer KE: Surgical Techniques in Cleft Lip and Palate. Mosby, St.Louis-Baltimore-Boston-Chicago-London 1991.
8. Katona G, Csákányi Zs: Ajak- és szájpadhasadékos gyermekek korszerű ellátása. Gyermekorvos-Továbbképzés 2004; III(3):153-155
9. Katona G: Ajak- és szájpadhasadékos gyermekek korszerű ellátása. Gyermekgyógy Továbbképz Szle 2020; XXV. Febr: 4-6.
10. Berniczei-Roykó Á, et al: Radiographic Study of the Prevalence and Distribution of Hypodontia Associated with Unilateral and Bilateral Clef Lip and Palate in a Hungarian Population. Med Sci Monit. 2016; 22: 3868-85.


### Útravaló tudnivaló

- Az ajak- és szájpadhasadék az egyik leggyakoribb fejlődési rendellenesség, amely számos szervet és funkciót érint.
- Az elváltozások kezelése és gondozása évekig, akár évtizedekig tartó, komplex folyamat, amelyben számos szakma képviselője kell, hogy részt vegyen.
- A diagnosztika és a műtéti, valamint az egyéb, nem műtéti kezelés, gondozás az erre a célra létrehozott Hasadék Centrumokban történik. Ahhoz, hogy eredményes legyen az ellátás és funkcionális–esztétikai szempontból is teljes lehessen a rehabilitáció, nagyszámú beteg, nagy tapasztalat, orvosi „iskola” szükséges.
- A Hasadék-Team tagjai munkájának összehangolása, az egyes beavatkozások időzítése a Team vezetőjének a feladata. Fontos, hogy a különböző szakmákat képviselő Team-tagok közösen vizsgálják meg, időről-időre a hasadékos gyermekeket, és közösen hozzák meg a döntéseket.

### *Tesztkérdések*

**1. Melyik funkció NEM érintett ajak- és szájpadhasadék esetén?**

a) rágás
b) szaglás
c) hallás
d) beszéd

**2. A hasadékos gyermek hallásproblémájának kezelésében melyik a leggyakoribb eljárás?**

a) adenotomia
b) grommet insertio
c) mastoidectomia
d) tympanoplastica

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

# Otitis media update

**Csákányi Zsuzsanna dr.**
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csákányi Zsuzsanna dr.
1089 Budapest, Üllői út 86.
E-posta: csakanyi.zsuzsanna@gmail.com

*ÖSSZEFOGLALÁS A heveny gennyes középfülgyulladás (AOM) a kisgyermekkor egyik leggyakoribb megbetegedése, egyben az antibiotikumok felírásának vezető oka. Ellátása, mely nagy megterhelést ró az egészségügyre, a házi gyermekorvosok, a gyermekgyógyászok és a fül-orr-gégészek közös területe. Az AOM komplikációi ritkák, ugyanakkor a súlyos szövődmények elkerülése érdekében gyakran kezelik antibiotikummal. A számos mellékhatás, valamint a túlzott antibiotikum használat miatt emelkedő rezisztens baktériumok száma az eddigi terápiás stratégiák átgondolását indította el és szemléletváltást hozott az AOM kezelésében. Az új terápiás ajánlás bizonyos esetekben megengedi a várakozást és megfigyelést az azonnali antibiotikus kezeléssel szemben, preferálja a fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők körkörös adását. Ennek jelentősége a rendkívüli betegforgalom és a csökkenő egészségügyi ellátó személyzet számának figyelembevételével méginkább felértékelődik.*
*Összefoglalónk célja az AOM és a fülfájós gyermekek ellátásának optimalizálása. A házi gyermekorvos és gyermekgyógyász kollégák felé egy jól használható, nemzetközi ellátási irányelvekkel összhangban álló ellátási algoritmust kívánunk letenni, amely egyaránt segítségükre lehet a súlyos, komplikáció gyanús esetek kiemelésében és a nem súlyos esetek otthoni ellátásában.*

*KULCSSZAVAK otitis media, etiológia, prevenció, terápiás irányelv*

A **heveny gennyes középfülgyulladás** (a továbbiakban AOM) a kisgyermekkor egyik leggyakoribb megbetegedése, egyúttal az antibiotikumok felírásának vezető oka. Iskoláskor előtt a gyermekek többsége legalább egy AOM epizódon átesik. A 2 év alatti korosztályban közel 70%-os incidencia jellemző, 5 éves korig a gyermekek 20%-a legalább három AOM epizódot szenved el. A betegség csúcsincidenciája 0,5–2 év közé esik. Az élet első 6 hónapjában elszenvedett AOM a betegség visszatérésének rizikóját erősíti.
A betegséget gennyes váladék felszaporodása jellemzi a középfülben az akut gyulladás tüneteinek (láz, nyugtalanság, fülfájás) és jeleinek (lobos, vaskos dobhártya) kíséretében. Vezetéses típusú halláscsökkenés kíséri. A *gennyes AOM* mellett a nem-gennyes és rekurrens formák előfordulása is gyakori. A gennyes AOM folyamatának időbeli lezajlása a kezdeti tünetektől a spontán perforációig egyénenként igen változó, és függ a kórokozó típusától és virulenciájától, az egyén ellenálló képességétől, lehet igen rövid, akár néhány óra is. Az AOM ugyanakkor nem feltétlenül vezet spontán perforációhoz, a betegség bármely stádiumból gyógyulhat. Általánosságban az *exsudatív fázis* 1-2 nap, magas lázzal, fülfájdalommal, halláscsökkenéssel, esetenként retroauricularis nyomásérzékenységgel. Ebben a fázisban fennáll a korai otogén szövődmények kialakulásának veszélye. A korai antibiotikum adás nincs jelentős hatással az AOM klinikai lezajlására és nem védi ki az esetleges spontán perforációt.
A *védekezési és demarkációs fázis* 3–8 nap, a gennyes váladék spontán oldódásával, a tünetek enyhülésével vagy megszűnésével. Komplikációk ritkák. Ezt a fázist az antibiotikum adása lerövidítheti. A nem megfelelő dózisú antibiotikus kezelés, a kórokozó megnövekedett rezisztenciája vagy a beteg csökkent védekezőképessége azonban látens folyamat kialakulásához vezethet. A tünetek enyhülése tévesen a betegség gyógyulásának látszatát keltheti.
A *gyógyulási fázis* 2–4 hét, a középfül-nyálkahártya és a hallás normalizálódásával. Egyben a késői otogén komplikációk megnyilvánulásának időszaka! A visszatérő láz, fülfájás, fülfolyás, fejfájás, elesett állapot, emelkedő gyulladásos paraméterek utalhatnak a kialakulására.
*Rekurrens AOM* (RAOM) akkor állapítható meg, ha 6 hónapon belül ≥3 gennyes AOM, vagy 12 hónap alatt ≥4 gennyes AOM jelentkezik, az epizódok közötti teljes tünet-, és panaszmentességgel.
Az AOM általában magától gyógyul, így sürgősségi, ügyeleti ellátás alapját a később részletezett

esetektől eltekintve nem képezi. A kisgyermek *fülfájdalma* azonban olyan kényszerítő körülmény, amely bármely napszakban orvoshoz irányítja a családot. Az AOM intratemporalis és intracranialis komplikációi ritkák. A súlyos szövődmények elkerülése érdekében az AOM gennyes és nem gennyes formáját igen gyakran kezelik antibiotikummal. Ugyanakkor, az antibiotikumok használata számos esetben mellékhatással jár. Fontos szempont a túlzott antibiotikum alkalmazás miatt emelkedő rezisztens baktériumok száma. Az efeletti aggodalom az utóbbi években az eddigi terápiás stratégiák átgondolását indította el, és szemléletváltást hozott az AOM kezelésében. Világszerte bevezetésre kerültek az AOM terápiájára javaslatokat adó irányelvek. Alkalmazásuk fontos célja a túlzott antibiotikum-használat csökkentése.

Az **AOM etiológiája** multifaktoriális, amelyben a *fülkürtdiszfunkció* szerepe *meghatározó*. A leggyakoribb etiopatogenetikai tényezőket az *1. táblázat* mutatja be.

A fülkürt normál élettani funkciója a légkörihez hasonló középfülnyomás fenntartása periódikus megnyílás révén, a nasopharyngealis (NP) váladék középfülbe jutásának megakadályozása, valamint a középfül-clearance biztosítása a nasopharynx felé a mucociliáris transzport, és a fülkürt belülről kifelé irányuló záródása, pumpaszerű működése révén. E három funkció közül bármelyik károsodása középfülgyulladás kialakulásához vezethet. Gyermekekben a felnőttekhez képest rövidebb, vízszintesebb és lágyabb fülkürt a középfülbetegségekre hajlamosító tényező.

A *fülkürt anatómiai vagy funkcionális obstrukciója* a középfül nyomásszabályozó funkciójának károsodását eredményezi. Csecsemő- és kisgyermekkorban a funkcionális obstrukció a fülkürtdiszfunkció leggyakoribb oka. Ez szájpadhasadékos gyermekekben még kifejezettebb.

Amennyiben a fülkürt kórosan tág vagy lefutásában rövid, a *protektív funkció károsodik*. A NP szekrétum könnyen bejut a középfülbe. Ezek az eltérések Down szindrómás gyermekekre jellemzőek, és a fejletlen mastoid sejtrendszerrel együtt, RAOM előfordulására hajlamosítanak. Egyúttal magyarázatot adnak a grommetinsertiót követő nehezen kezelhető otorrhoea hátterére ebben a speciális betegcsoportban.

Megemlítendő, hogy a mastoid légtartalmú sejtrendszerének „légpárna" szerepe is fontos protektív tényező.

A megfelelő fülkürtműködés a ciliáris funkciótól is függ, így bármely *mucociliaris funkciót érintő állapot*, pl. a vírusinfekció, a bakteriális toxinok vagy a ciliáris struktúrákat érintő öröklött betegségek (Kartagener-szindróma) AOM epizódra hajlamosító faktorok.

**1. táblázat:** A középfülgyulladás etiológiai tényezői

| | |
|---|---|
| **1. Fülkürt-diszfunkció** | |
| A) Nyomásszabályozó funkció károsodása | |
| a) Anatómiai | ■ felső légúti vírusinfekció<br>■ allergia<br>■ adenoid hypertrophia<br>■ tumor |
| b) Funkcionális (kisgyermekkori leggyakoribb ok!) | ■ megnövekedett tuba-compliance<br>■ rövidebb tubahossz<br>■ vízszintesebb tubalefutás<br>■ koponyabázis életkori anatómiai eltérései |
| B) Protektív funkció károsodása (kórosan tág vagy rövid fülkürt) | |
| C) Mucociliáris funkció károsodása (vírusinfekció, bakteriális toxinok, öröklött betegségek | |
| **2. Környezeti és egyéni tényezők** | |
| | ■ Bölcsődei, óvodai elhelyezés<br>■ Dohányfüst<br>■ Szezonalitás<br>■ Szoptatás hiánya<br>■ D-vitamin-hiány<br>■ Gastroesophagealis reflux |
| **3. Genetikai tényezők** | |
| | ■ Férfi nem<br>■ Testvérek, apai, anyai AOM az előzményben<br>■ Faj<br>■ Gyengült védekezőképesség |
| **4. Egyéb tényezők** | |
| | ■ Craniofacialis rendellenességek<br>■ Alacsony születési súly<br>■ Koraszülöttség<br>■ Csökkent pneumococcus antitest átvitel a csecsemőbe<br>■ Cumizás<br>■ Rossz társadalmi-gazdasági környezet<br>■ Sinusitis, nasogastricus szonda, nasotrachealis tubus<br>■ Csökkent mastoid pneumatizáció |

A csecsemők és kisgyermekek megnövekedett AOM incidenciáját feltehetően a fülkürt strukturális és funkcionális fejletlensége, valamint az immunrendszer éretlensége együttesen magyarázza. Ebből adódóan az AOM a felső légúti hurut jellemző komplikációja ebben az életkorban.

Igen ritkán hematogén fertőzés az ok, kanyaró, skarlát, tífusz és szepszis részeként. Dobhártyaruptura vagy perforáció hallójárat felőli fertőzési kapu lehet.

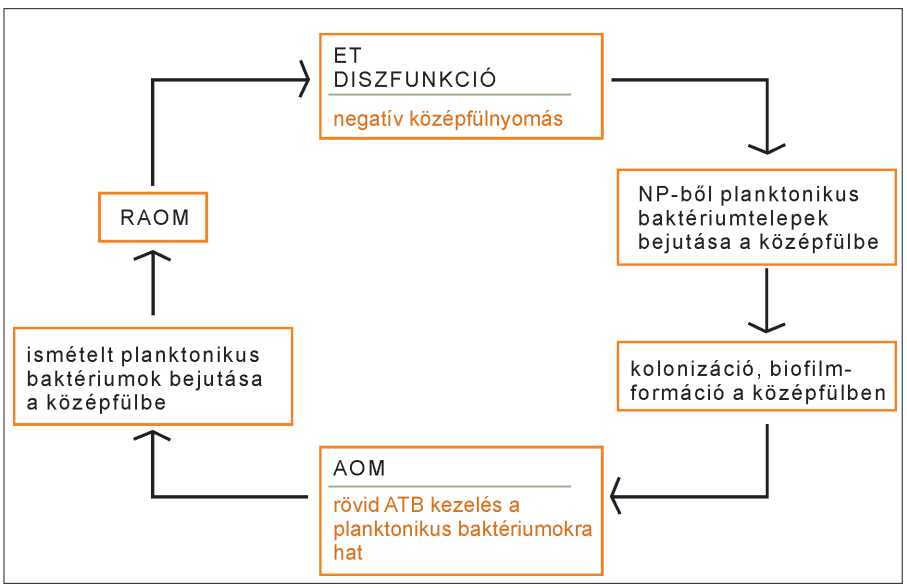
Az **AOM kialakulásához** a *középfül gáznyomás egyensúlyának felborulása* vezet. Kisgyermekkorban a nyomásszabályozás, az aktív fülkürtnyitási funkció nem kellően hatékony. Ebből adódóan sok kisgyermeknél mérhető tympanometria során negatív dobüregi nyomás egészséges állapotban is.

A rosszabb szellőzés következtében felső légúti hurut alkalmával a negatív középfülnyomás elmélyül, amely elhúzódó esetben középfüleffúzió kialakulásához vezet. A csecsemők és kisgyermekek rövidebb és lágyabb porcos fülkürtszakasza elősegítheti a NP váladék bejutását a középfülbe, amely gyulladást eredményezhet. A patogén baktériumok feltehetően váladékreflux, inszufflláció vagy aspiráció útján juthatnak a középfülbe és gennyedéshez vezetnek. A negatív középfülnyomás miatt az aspiráció az organizmusok középfülbe kerülésének legvalószínűbb mechanizmusa. A mucintermelés fokozódása, a megnövekedett felszíni feszültség hozzájárulhat a fülkürt obstrukciójához. A középfül clearance az inflammáció miatt károsodik. A folyamatlánc alakulása a fülkürt diszfunkció mértékétől függ.

Náthás gyermekekben nyeléskor a pozitív NP nyomás a váladék inszufflációját eredményezheti a középfülbe, amelyet negatív NP nyomás és következményes fülkürt obstrukció követ. A szájpadhasadékos csecsemők azonban nem tudnak pozitív nyomást létrehozni az orrgaratban. Ez magyarázhatja azt a klinikai megfigyelést, hogy a RAOM a hasadékos gyermekekben nem jellemző.

Bár a vírusfertőzés (RS vírus, adenovírus, enterovírus, influenzavírus és rhinovírus) szerepe fontos az AOM kialakulásában, a betegek többségénél következményes bakteriális kolonizáció alakul ki, ezért az AOM lényegében bakteriális infekciónak tekinthető. Számos paracentézisen alapuló vizsgálat támasztja alá a *Str. pneumoniae* (≈ 40%), a *H. influenzae* (25–30%) és a *M. catarrhalis* (10–20%) fő kóroki szerepét az AOM kialakulásában. A kevésbé gyakori kórokozók között az A csoportú streptococcusok, a *St. aureus*, és a Gram-negatív species-ek (pl. *Ps. aeruginosa*) szerepelnek. A *Str. pneumoniae* súlyosabb klinikai tüneteket és lezajlást eredményezhet. Conjunctivitis és AOM együttes fennállásakor a *H. influenzae* kóroki szerepe valószínűsíthető.

A **középfülváladék bakteriológiai vizsgálata** során számos kultúra negatív eredményt mutat. Ennek potenciális okai a paracentézist megelőzően alkalmazott antibiotikus kezelés, a nem bakteriális patogének, továbbá az alkalmazott klasszikus táptalajokon nem proliferáló kórokozók (pl. mycobacteriumok, anaerob baktériumok) lehetnek. A PCR (polimerase chain reaction) módszerek segítségével azonban bakteriális mRNS és DNS detektálható olyan betegekben, ahol a hagyományos tenyésztési módszerrel kórokozó nem mutatható ki. Ez a bakteriális biofilm elmélet előtérbe kerüléséhez vezetett az AOM, különösen a RAOM patogenezisében. A *H. influenzae,* a *Str. pneumoniae* és a *M. catarrhalis* biofilm formációra képes baktériumok. A biofilm termelte endotoxinok gyengébb egyéni immunválaszt eredményeznek, továbbá a biofilm ellenáll a terápiás antimikróbiális kezelésnek, így hozzájárulnak a betegség perzisztálásához, krónikussá válásához. Az influenza-A vírus a *Str. pneumoniae* NP kolonizációját nagymértékben elősegíti, amely az AOM epizódok gyakoriságát és súlyosságát növelő tényező. Gyermekeknél a középfülből és a NP-ból azonos biofilm képző törzseket izoláltak AOM esetén. Az eredmények arra utalnak, hogy az adenoid biofilmek a tubotympanalis reinfekció rezervoárjai, és szerepük lehet a vírus indukálta RAOM kialakulásában *(1. ábra)*. Az otopatogén törzsek jelenléte azonban nem szükségszerűen adenoidfüggő. Mindazonáltal, a biofilm teória egy relatíve új elképzelés az OM perzisztáló formáinak patogenezisében. A pontos mechanizmus feltárásra vár.

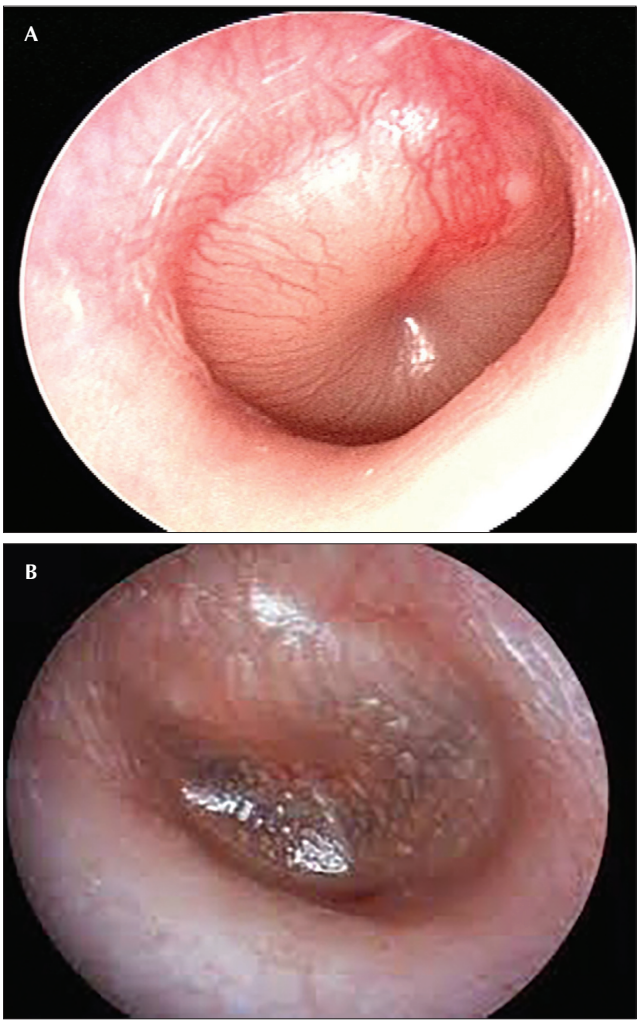



**1. ábra:** A RAOM kialakulásának potenciális magyarázata a biofilm elmélet alapján

A **RAOM prevenciós stratégiái** a *rizikófaktorok csökkentését* (bölcsődei, óvodai elhelyezés mellőzése, dohányzó környezet kerülése), a profilaktikus antibiotikus kezelést, a vakcinációt és a sebészeti beavatkozásokat foglalják magukba.

A RAOM *antibiotikus profilaxisára* leginkább ajánlott kezelés az *orális amoxicillin* (1×20 mg/ttkg/nap) terápia. Bár az antibiotikum profilaxis bizonyítottan jelentősen csökkenti az AOM epizódok számát, hozzájárul az antibiotikum-rezisztens baktériumtörzsek kiszelektálódásához, ezért alkalmazása a jelenlegi alternatív prevenciós lehetőségek mellett megfontolandó.

A *Str. pneumoniae* az egyik vezető AOM bakteriális kórokozó. A *13-valens konjugált pneumococcus vakcina* (PCV13, Prevenar) tartalmazza a napjainkban leggyakoribb otopatogén szerotípusokat, köztük a 3, 6A és a polirezisztens 19A szerotípust, ezért adása javasolt a 2 év alatti kisdedeknek és a RAOM előfordulására hajlamos 2 év feletti kisgyermekeknek.
A konjugált pneumococcus vakcináció (PCV7, 10, 13) bevezetése (2000-től) az invazív pneumococcus okozta megbetegedések számának drasztikus csökkenéséhez vezetett az oltott szerotípusok esetében. Előtérbe került azonban a „szerotípus replacement" jelensége, az oltásban nem szereplő szerotípusok előretörése a kórházi kezelést igénylő súlyos megbetegedésekben. Ezzel párhuzamosan a NTHi fertőzések kismértékű emelkedését is észlelték.
Az influenzavírus-fertőzés pneumococcus-fertőzésre hajlamosító hatása miatt a legutóbbi szakmai irányelvek az évenkénti *influenza vakcinációt* is ajánlják a RAOM kockázatának csökkentésére. A *D-vitamin* adása protektív hatása miatt szintén javasolható.
A *ventilációs tubusok* alkalmazása az AOM epizódok számát, ezáltal az antibiotikum használat gyakoriságát igazoltan csökkenti.
A hazai gyakorlatban RAOM esetén az *adenotomia* rutinszerűen végzett műtéti beavatkozás a gyermekkorban. Az adenoid feltehetően két módon befolyásolja az AOM kialakulását: 1. a fülkürt fizikai obstrukciója révén (adenoid hypertrophia), és 2. az adenoid szövetben megtelepedett patogén baktérium rezervoár (biofilmképződés) által. Az adenotomia kizárólag ventilációs tubus behelyezéshez viszonyított adjuváns hatása az AOM epizódok alakulására, szakirodalmi adatokkal, ez idáig nem kellően alátámasztott. Jelzetten hatékonynak találták <2 éves gyermekeken a RAOM gyakoriságának csökkentésében, ugyanakkor hatása nem bizonyult jelentősnek ≥2 éves gyermekeken. Adjuváns műtétként elsősorban akkor javasolható, ha a gyermek egyéb tünetei ezt indokolják (pl. nazális obstrukciót okozó adenoid hyperthrophia, recidív felső légúti hurut).
A preventív probiotikus kezelések, valamint az AOM kórokozóit gátló intranasalis bakteriális terápia (*Streptococcus salivarius* 24SMB) ígéretesnek tűnnek a klinikai vizsgálatokban, és remélhetőleg hatékony megelőzési módszerekké válnak a közeljövőben. A genetikai tényezők fokozatos megismerése a személyre szabott tanácsadást, megelőzést segítheti a későbbiekben.
A **klinikai diagnózis felállítása** az anamnézis, a tünetek és az otoszkópos kép alapján történik.
A középfül nyálkahártya heveny gyulladását általában felsőlégúti vírusinfekció előzi meg. A gyermekek életkoruktól függően különböző tüneteket mutathatnak. Hat hónapos kor alatt az általános tünetek dominálnak. Éjszakai nyugtalanság, láz, etetési nehézség jellemző. Hat hónapos kor után a csecsemő az említett tünetek mellett a füléhez kapkodhat. A kisded korúak már határozottan jelzik, ha a fülük fáj.
A fájdalom a középfülgyulladás vezető tünete. Lüktető jellegű és főleg lefekvéskor a tűrhetetlenségig fokozódhat, mert a dobüregben felszaporodott váladék a dobhártyát feszülés alatt tartja. Általában 24 órán belül spontán megszűnik. A középfülgyulladás minden esetben halláscsökkenéssel is jár (kétoldali folyamat esetén feltűnő). Spontán dobhártya perforációt követően fülfolyás észlelhető. A magas láz gyakori tünet és szisztémás fertőzésre utal, csakúgy, mint az étvágytalanság, hányinger, hányás és hasmenés. Nagyobb gyermeken a lezajlás lehet láztalan.
Elesett állapot mindig szövődményes lezajlás lehetőségére utal. A retroauricularis terület hyperaemiája, fluktuációja, a fülkagyló előre-lefelé tolódottsága, a nervus facialis perifériás érintettsége, a szédülés, a nystagmus jelenléte intratemporalis szövődmény jele. Az erőteljes fejfájás, hányinger, hányás, ataxia, elesett állapot, aluszékonyság intracranialis komplikációra utal.
Újszülött- és csecsemőkorban magas láz és szisztémás tünetek fennállása meningitis gyanúját veti fel. Csecsemőkben, kisdedekben az AOM megjelenhet bronchopneumonia kíséretében, emésztési, táplálási zavarral, pyelonephritisszel, elhúzódó lezajlással, visszaesésekkel, kiújulásokkal.
*A jelenlegi klinikai terminológia a klinikai tüneteket, az otoszkópos képet és a folyamat időbeliségét veszi figyelembe az AOM diagnózisának megállapításánál.*
A klinikumban fülfájás esetén a dobhártyaképek rendkívül széles skálájával találkozhatunk, a normáltól a spontán perforáltig. A fülfájás, a nyűgösség, a fülhöz kapkodás, a nyugtalan alvás bármely dobhártyaképet kísérheti. Látens folyamat esetén a dobhártyakép nem korrelál a középfülben zajló gyulladásos folyamat súlyosságával. A gyermekkori otogén sinus thrombosis fülfájdalom nélkül, enyhén retrahált, lobmentes dobhártya mellett is fennállhat, súlyos klinikai tünetekkel.
*A lobos, vaskos, hiányzó mobilitású dobhártya az AOM legmegbízhatóbb jele, az otorrhoea keratinszemcsékkel tarkított dobhártyával az AOM egyértelmű jele (2a, b ábra).*
A gyulladás a fülkürt ventilátoros és clearance funkcióját károsítja. Ezek regenerációja a gyógyulás alapvető meghatározója.
A legtöbb esetben a diagnózis felállításához további vizsgálatok elvégzése nem szükséges.
Amennyiben a tünetek súlyosak (>39 °C láz, heves fülfájdalom), a laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, CRP, hemokultúra) leukocytosist, balra tolt vérké-




**2. ábra: A:** Lobos, vaskos dobhártya, a kalapácsmarkolat és a rövid nyúlvány kontúrja elmosódott. Az AOM legmegbízhatóbb jele. **B:** Spontán perforáció utáni állapot, a dobhártya felszínét összecsapzódott keratinszemcsék tarkítják. Az AOM egyértelmű jele.

pet, emelkedett CRP szintet igazolnak. A hemokultúra bacteriaemiát mutathat. A paracentézis során nyert fülváladék tenyésztése hasznos támpontot nyújthat a további kezeléshez ott, ahol az első vonalbeli terápia nem hoz megfelelő javulást. Amennyiben a RAOM más szervek fertőzéseivel együttesen jelentkezik, immundeficiencia (általában IgA- és IgG-hiány) lehetősége merülhet fel. Ebben az esetben a gyermek immunológiai kivizsgálása indokolt. A ciliaris motilitás zavaraira kell gondolnunk, ha a RAOM visszatérő/krónikus felső légúti tünetekkel vagy orrmelléküreg gyulladással társul. Képalkotó vizsgálat elvégzése kizárólag komplikáció gyanú esetén indokolt. Tympanometria (bár a külföldi háziorvosi gyakorlatban elterjedt diagnosztikus módszer) AOM esetén csak kivételesen javasolható, elsősorban diagnosztikai probléma fennállása esetén, mert gyulladt fülön végezve igen fájdalmas lehet. A módszer nem tud különbséget tenni a gennyes és nem-gennyes középfülfolyamat között. Szenzitivitása 94%, specificitása azonban csak 50–70% a myringotomiával szemben.

**Differenciáldiagnózis.** Gennyes fülváladékozás esetén, különösen, ha az visszatérően jelentkezik, a krónikus gennyes középfülgyulladás tubotympanalis vagy bűzös fülfolyáskor cholesteatomás formája merül fel. A külső hallójárat gyulladása is jelentkezhet fülfájással és fülfolyással. Ez esetben láz ritkán jellemző, a hallás általában megtartott és a fülkagyló érintése fájdalmas. Az otitis externa diffusa ugyanakkor lehet másodlagos, a spontán perforált AOM és otorrhoea következménye.
Amennyiben a fülfájás az elsődleges panasz, kisugárzó fájdalomra is gondolnunk kell, különösen akkor, ha az otoszkópos vizsgálat normál dobhártyaképet mutat. Kisugárzó fülfájdalmat okozhatnak a rágófogak betegségei, a rágóízület és az orrmelléküregek gyulladásai (ez esetben a fülfájdalom mellett a földugulás is gyakori panasz) és a garat gyulladásos megbetegedései is. Utóbbira jellemző, hogy a fülfájdalom főleg nyeléskor jelentkezik. Peritonsillaris és parapharyngealis abscessus kialakulása esetén a fülfájás jellemzően az érintett oldalon jelentkezik nyeléskor.
Az **AOM terápiája** az *életkortól, a betegség tüneteitől, a gyermek általános állapotától és nem feltétlenül a dobhártyaképtől függ.*
Ez a megállapítás különös jelentőséget nyer nyugtalan, nyűgös csecsemők vagy együttműködésre képtelen gyermekek ellátásánál, ahol az otoszkópos vizsgálat nehezebben kivitelezhető, főként, ha a dobhártya vizualizációját obturáló cerumen is gátolja.
Az AOM kezelésére vonatkozóan a hazai szakmai irányelv ad javaslatot, amely az amerikai és európai ajánlások figyelembevételével készült *(2. táblázat)*. Fókuszában az AOM adekvát diagnózisa és kezdeti kezelése áll, a túlzott antibiotikum használat és az ezzel járó hátrányos következmények elkerülésére. Az irányelvek azonban semmiképpen nem helyettesítik a klinikai megítélést.

- **Analgézia –** A fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők adása elsődleges AOM esetén. Az antibiotikum-terápia önmagában nem nyújt tüneti enyhülést az első 24 órában. A fájdalomcsillapító hatású orális készítmények vagy kúpok adása (ibuprofen, noraminofenazon, diklofenak, paracetamol) 4–6 óránként javasolható, és általában 24–72 órán keresztül folytatandó. Fájdalomcsillapító (dobhártya felszínét érzéstelenítő) fülcsepp alkalmazása szintén hatásos.
- **„Watchful waiting"** – Az egyébként egészséges <2 éves gyermek egyoldali, valamint ≥2 éves gyermek kétoldali, nem-súlyos AOM epizódja *(enyhe, gyógyszeresen csillapítható fülfájás és <39 °C láz)* esetén megengedett az obszerváció és az azonnali antibiotikum adásától eltekinthetünk, mert az AOM tünetei 24–72 órán belül az esetek túlnyomó többségében (≈86%) spontán javulnak. Állapotromlás, 48–72 óra alatt nem ja-

vuló tünetek esetén antibiotikum adása javasolt. Az antibiotikumok alkalmazása a gyógyulást lerövidítheti, alkalmazásuk azonban számos nemkívánatos mellékhatással járhat. Ezért a haszon-kockázat mérlegelése minden esetben fontos.

- **Antibiotikus terápia** – Azokban az esetekben javasolt, ahol a szövődményes lezajlás rizikója nagyobb:
  - a <2 éves gyermek kétoldali AOM-ja a súlyosságtól függetlenül,
  - a ≥2 éves gyermek súlyos AOM-ja (>39 °C láz, maximális dózisú fájdalomcsillapítóval nem csillapítható fülfájás),
  - a fülfolyással szövődött AOM,
  - intratemporalis vagy intracranialis komplikáció gyanúja,
  - RAOM az előzményben,
  - craniofacialis rendellenesség,
  - immunszuppresszív állapot.

  Első vonalbeli kezelésként amoxicillin (3×30 mg/ttkg/nap) adása javasolt 2 év alatti gyermekeknél 10 napon át, 2 év felett legalább 5–7 napon át, a betegség súlyosságától függően. A rezisztens törzsek arányának folyamatos emelkedése miatt 48–72 órán át perzisztáló súlyos tünetek esetén szélesebb spektrumú antibiotikum adása szükséges, mint pl. az amoxicillin/klavulánsav kombináció vagy ceftriaxone.

  Amennyiben a megelőző 30 napon belül amoxicillin terápiában részesült a beteg vagy az AOM purulens conjunctivitisszel szövődött, amoxicillin/klavulánsav kombináció az elsőként választandó antibiotikum.

  Penicillin allergia esetén második és harmadik generációs cephalosporinok, makrolidok alkalmazása jön szóba.

  Intracranialis szövődmény kialakulása iv. ceftriaxone kezelést indokol. Amennyiben rendelkezésre áll bakteriológiai vizsgálat és ismert a kórokozó rezisztenciája, a kezelés célzottan folytatandó. Agytályog kialakulása meropenem kezelést tesz szükségessé.

**2. táblázat:** AOM kezelési lehetőségei (hazai és AAP/AAFP irányelvek alapján)

| Életkor | Biztos diagnózis | Bizonytalan diagnózis |
|---|---|---|
| <6 hó | ATB | ATB |
| 6 hó – 2 év | ATB – kétoldali, nem súlyos AOM<br>OBS – egyoldali, nem súlyos AOM | ATB – súlyos AOM<br>OBS – nem súlyos AOM |
| ≥2 év | ATB – súlyos AOM<br>OBS – nem súlyos AOM | OBS |

Fájdalomcsillapítás mindig; Meghatározó tényezők: életkor, diagnózis bizonyossága, általános állapot, betegcompliance (AAP: American Association of Pediatrics; AAFP: American Association of Family Practitioners; ATB: antibiotikum; OBS: obszerváció)

- **Adjuváns terápia** – Az antihisztaminok, orális dekongesztánsok hatása nem bizonyított, ezért ezek adása csak fennálló allergia, kifejezett nátha, orrdugulás, orrfolyás esetén javasolt, a náthás tünetek enyhítésére.
- **Sebészi terápia** –

  A *paracentézis* nem komplikált AOM-ban nem bizonyult hatékonynak, ezért rutinszerűen nem ajánlható. Elvégzése az alábbi esetekben javasolt:
  - az antibiotikus kezelésre 24–48 órán belül nincs javulás,
  - csillapíthatatlan magas láz, heves fülfájdalom és elődomborodó dobhártya amoxicillin/klavulánsav (90 mg/ttkg/nap) adása mellett,
  - spontán perforációt követő gennyretenció,
  - intratemporalis és intrakraniális komplikáció gyanú,
  - antibiotikus kezelés mellett kialakuló AOM,
  - újszülöttkori AOM,
  - primer vagy szekunder immundeficiencia és AOM együttes jelenléte,
  - kétes dobhártyakép és faciális parézis, akut meningitis vagy labyrinthitis kialakulásakor diagnosztikus célból.

  A *ventilációs tubus behelyezése* hatékony az AOM epizódok csökkentésében. A ventilációs tubus behelyezését követően a középfül gázpárna-szerepe kiiktatódik, amely a NP váladék középfülbe jutását elősegítheti. A grommet behelyezését követő fülváladékozás kialakulásában ez a legvalószínűbb patomechanizmus. A tubus behelyezését közvetlenül követő otorrhoea kialakulásának rizikófaktora lehet a gennyes váladékgyülem, a gyermek fiatal kora, és a mastoid érintettsége. A fluorokinolon tartalmú fülcseppek önmagukban, antibiotikus kezelés nélkül is nagyon jó hatásúak. Baktériumfilm és peritubuláris granuláció esetén gondos fültoilette mellett szteroiddal kiegészített antibiotikum-tartalmú fülcsepp adása javasolható.

  Az *adenotomia* elvégzése esélyt jelent a klinikai javulásra, de egyértelmű pozitív hatása nem bizonyított RAOM esetén (lásd *Prevenció*).

Az AOM kezelése háziorvosi ellátás és járóbeteg-szakellátás keretén belül történhet.

A nem komplikált AOM-epizódok döntő többsége szövődménymentesen meggyógyul.

Feltehetően a fülkürt strukturális és élettani változásai, továbbá az immunrendszer érése azok a tényezők, amelyek iskoláskorra az AOM incidenciájának csökkenéséhez hozzájárulnak.

## Summary

**Otitis media update**

Zsuzsanna Csákányi; Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

*Acute suppurative otitis media (AOM) is one of the most common diseases in young children and is also the leading reason for antibiotic prescriptions at this age. It causes a great burden on the health care system, also being the common field among family pediatricians, paediatricians and otolaryngologists. Complications of AOM are rare. However, to avoid serious complications AOM is often treated with antibiotics. The numerous side effects and the increasing number of resistant bacteria due to the excessive use of antibiotics led to a reassessment of the previous therapeutic strategies and brought about a change of approach in the treatment of AOM. It recommends watchful waiting rather than immediate antibiotic treatment in certain cases. The importance of this is even more appreciated when considering the overburdened outpatient offices and the decreasing health care staff number.*

*The purpose of our summary is to optimize care for children with earaches and AOM. We would like to provide family pediatricians and pediatric colleagues with a well-usable algorithm of care in agreement with international guidelines, which can help them in early identification of serious cases with suspected complications for ENT therapy and non-serious cases where home therapy is eligible.*

*KEYWORDS otitis media, therapeutic algorithm, family paediatricians*

## Irodalom

1. Alper CM, et al: Panel 2: Anatomy (Eustachian Tube, Middle Ear, and Mastoid-Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Pathogenesis). Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 156:S22-S40.
2. Barenkamp SJ, et al: Panel 4: Report of the Microbiology Panel. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 156:S51-S62.
3. Bluestone CD: Eustachian tube: Structure, Function, Role in Otitis Media. Hamilton, BC Decker Inc, 2005.
4. Boonacker CWB, Rovers MM, Browning GG, et al: Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. (Health Technology Assessment, No. 18.5.) Southampton (UK), NIHR Journals Library, 2014.
5. Clarke C, et al: Impact of protein D-containing pneumococcal conjugate vaccines on non-typeable Haemophilus influenzae acute otitis media and carriage. Expert Rev Vaccines. 2017; 16:1-14.
6. Granath A. Recurrent Acute Otitis Media: What Are the Options for Treatment and Prevention? Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017, 5:93-100.
7. Homře P, et al: Panel 1: Epidemiology and Diagnosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156:S1-S21.
8. Kania R, Ars B: Biofilms in otitis. Amsterdam. The Netherlands, Kugler Publications, 2015.
9. Kyd JM, et al: Panel 5: Immunology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156:S63-S75.
10. Lin J, et al: Panel 3: Genetics and Precision Medicine of Otitis Media. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156:S41-S50.
11. Marom T, et al: Comparison of first year of life acute otitis media admissions before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017, 97:251-6.
12. Pettigrew MM, et al: Panel 6: Vaccines. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156:S76-S87.
13. Preciado D, et al: Panel 8: Report on Recent Advances in Molecular and Cellular Biochemistry. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156: S106-S113.
14. Sadé J, Luntz M: Eustachian tube lumen: comparison between normal and inflamed specimens. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989, 98:630-4.
15. Schilder AG, et al: Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, 156:S88-S105.
16. van den Aardweg MT, et al: Adenoidectomy for otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010, 20:CD007810.
17. Zuliani G, et al: Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 118:519-24.

### Útravaló tudnivaló

- A heveny gennyes középfülgyulladás (AOM) a kisgyermekkor egyik leggyakoribb megbetegedése, egyben az antibiotikumok felírásának vezető oka.
- Az AOM általában magától gyógyul, sürgősségi ellátás alapját, 2 év feletti gyermeken kivételesen képezi. Komplikációi ritkák.
- Ellátása a háziorvosi ellátás keretében történhet. Kezelésében elsődleges a fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők 4-6 óránkénti adása.
- Az AOM terápiája az életkortól, a tünetektől, az általános állapottól és nem feltétlenül a dobhártyaképtől függ. Súlyos lezajlású formái, komplikációi fül-orr-gégészeti ellátást igényelnek.

### Tesztkérdések

**1. Mikor megengedett a „watchful waiting”?**

a) ≥2 éves gyermek kétoldali, nem-súlyos AOM epizódja (enyhe, gyógyszeresen csillapítható fülfájás és <39 °C láz) esetén

b) <2 éves gyermek kétoldali AOM-ja a súlyosságtól függetlenül

**2. Mi az elsődleges terápia AOM esetén?**

a) antibiotikum

b) fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő adása 4–6 óránként

c) antibiotikum-tartalmú fülcsepp

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

# Az 1-es típusú diabetes mellitus és anorexia nervosa együttes előfordulása

**Máté Orsolya[2]*, Ábrahám Ildikó dr.[2]*, Cserép Melinda[2,3], Grundmann Lilla dr.[2], Lendvai Zsófia dr.[2], Tóth-Heyn Péter dr.[1], Pászthy Bea dr.[2]**

[1] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Diabétesz Osztály, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

[2] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermek-és Ifjúságpszichiátriai Osztály, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

[3] Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Budapest (Igazgató: Purebl György dr.)

*Az első és második szerző azonos mértékben járult hozzá a kézirathoz

LEVELEZÉSI CÍM:
Máté Orsolya
1083 Budapest, Bókay János utca 53.
E-posta: mate.orsolya@med.semmelweis-univ.hu

*ÖSSZEFOGLALÁS Az 1-es típusú diabetes mellitusszal élők körében az evészavarok előfordulása az átlagpopulációhoz képest körülbelül kétszeresére tehető. A két betegség komorbiditásával kapcsolatban számos – egyelőre tisztázásra váró – kérdés áll a jelenlegi kutatások fókuszában. A klinikai gyakorlatban az evészavarban szenvedő, 1-es típusú diabetesszel élő fiatalok kezelése folyamatos, szoros, multidiszciplináris együttműködést igénylő folyamat. A komorbiditás felismerése és az adekvát, komplex terápia haladéktalan megkezdése elengedhetetlen, tekintettel a potenciális, súlyos testi szövődményekre és a magas mortalitási rizikóra. Közleményünkben áttekintjük az evészavarok és az 1-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulásával kapcsolatos ismereteket.*

*KULCSSZAVAK anorexia nervosa, 1-es típusú diabetes mellitus, serdülőkor, multidiszciplináris terápia*

## Bevezetés

Az 1-es típusú diabetes mellitusszal (T1DM) kezelt pácienseknél előforduló evészavar tünetei sokáig rejtve maradhatnak, pedig a súlyos szomatikus szövődmények, a mortalitási rizikó növekedése a mielőbbi felismerést és a multidiszciplináris teamben történő kezelést elengedhetetlenné teszi. A hazai szakirodalmat áttekintve mindössze egy, a krónikus betegségek és evészavarok kapcsolatát összefoglaló közleményben (1), egy, a közelmúltban megjelent esettanulmányban (2) és két szupplementumban olvashatunk a témáról (3, 4). Cikkünkben ismertetjük a T1DM-mel szövődött evészavarokkal kapcsolatos tudományos eredményeket.

## Evészavarok

Az evészavarok súlyos pszichoszomatikus betegségek, melyeket gyermekkorban a harmadik leggyakoribb krónikus betegségként tartanak számon. Mind az egyre korábbi betegségkezdet, mind a betegség rövid és hosszú távú szomatikus szövődményei, a magas halálozási ráta, a gyakori és jelentős életminőség-károsodás, valamint az idő- és költségigényes kezelés súlyos terheket jelent (5, 6).

Az evészavarokra irányuló intenzív tudományos érdeklődés egyik látható jele, hogy egyre több új kórkép kerül azonosításra. A korábban is önálló diagnózisként szereplő anorexia nervosa és bulimia nervosa (BN) mellett a falásrohamzavar (binge eating disorder, BED), illetve az elkerülő/restriktív táplálékbeviteli zavar (avoidant restricitve food intake disorder, ARFID) is helyet kapott a DSM-5-ben (7). Míg a diagnózisalkotás, a betegségek klasszifikációja továbbra is a kategorikus gondolkodás mentén zajlik, addig a gyakori diagnózisváltások (pl. AN-ból BN-ba), a közös magtünetek, illetve terápiás fókuszpontok a dimenzionális megközelítés gyakorlati hasznát támasztják alá (8).

Az AN tünetei az energiabevitel korlátozása, az intenzív félelem a testsúlygyarapodástól, a testképzavar, a testsúly önértékelésre gyakorolt erős hatása, a súlygyarapodást akadályozó viselkedés és a betegségbelátás hiánya. Két altípusa közül a restriktív anorexiások elsősorban koplalással és mozgással érik el a súlycsökkenést, míg a purgáló anorexiások hánytatással, hashajtókkal, vízhajtókkal, különböző fogyasztószerekkel próbálnak további súlycsökkenést elérni. Az amenorrhoea (a menstruáció elmaradása) a DSM-5 szerint már nem diagnosztikus kritérium, ezáltal a korán (menstruáció megjelenése előtt) induló gyermek-

kori evészavarok is meghatározott evészavarként diagnosztizálhatók (szűkítve ezáltal az egyéb evészavarok halmazát). A BN két fő tünete a visszatérő falási epizódok és a testsúlygyarapodás megakadályozására irányuló kompenzátoros purgáló viselkedés. A falásrohamzavar mindig túlsúllyal jár, a páciens a túlevést nem kompenzálja purgálással.
Az ARFID kevésbé homogén diagnosztikus kategória; olyan evészavarokat jelöl, amelyek esetén a páciensnek nincsen testképzavara, nem fogyási céllal kerüli el az étkezéseket, a restriktív táplálkozás ugyanakkor komoly funkciózavart eredményezhet a mindennapi életben. Az ARFID betegségcsoport magában foglalja a szelektív evést (extrém válogatás az ételek között, mely tíznél kevesebb étel fogyasztását eredményezi), vagy akár azon eseteket, ahol az étel elutasítása mögött a hányástól vagy a nyeléstől való félelem áll. Az AN-tól elsősorban a testképzavar hiánya különbözteti meg (9). Az evészavarok gyakran járnak együtt más pszichiátriai betegségekkel, mint depresszió, szorongás, kényszerbetegség, személyiségzavar. Az utóbbi években egyre több kutatás indult az evészavarok és a krónikus betegségek kapcsolatát illetően (1).

## 1-es típusú diabetes mellitus

A T1DM az egyik leggyakrabban diagnosztizált, élethosszig tartó autoimmun anyagcserezavar gyermek- és serdülőkorban, melyben a hasnyálmirigy inzulintermelése megszűnik. A diagnózis felállítását és a kezelés bevezetését követően a diabetes alapjaiban változtatja a gyermek és családja életét. Megjelenésekor a beteg és környezete jellegzetes tüneteket észlel: a gyermek fokozott éhségérzet és táplálékbevitel mellett fogyást, levertséget, fáradtságot tapasztal, erős szomjúságot érez, és gyakran ürít vizeletet. Sajnos napjainkban is sok esetben fordul elő, hogy a későn felismert diagnózis miatt a beteg súlyos, életveszélyes diabeteses ketoacidosis állapotában kerül kórházi felvételre (10). Ha a beteg megéli ezt a veszélyeztető állapotot, az jelentős hatással van a betegséggel kapcsolatos későbbi félelmeire, terápiás együttműködésére. Az inzulinkezelés életmentő és élethosszig tartó. A T1DM-szal élő személynek a kezelőorvossal együtt meghatározott strukturált önmenedzselési tervet kell követnie, mely magában foglalja az inzulinhasználatot, a vércukormonitorozást, az egészséges diétát és a fizikai aktivitást (11).

## Az 1-es típusú diabetes mellitus és az evészavarok komorbiditása

### *Prevalencia*

Az evészavarok majdnem kétszer gyakrabban fordulnak elő a T1DM betegek körében, mint az átlagpopulációban, a T1DM-szal élő serdülőkorú lányok 7%-a kimeríti valamely evészavar diagnosztikus kritériumait (12). A nemi arányokat illetően, egy önbeszámolón alapuló, T1DM-szal élő serdülőket vizsgáló kutatásban, egészségtelen súlycsökkentő stratégiák alkalmazásáról a lányok 37,9%-a, a fiúk 15,9%-a számolt be (13). Hasonló gyakoriságot talált egy másik kutatás: a zavart étkezési magatartás, amely nem a teljes kórképet, hanem egy-egy evészavaros tünet meglétét jelenti, gyakoribb serdülőkorú diabeteseseknél (39,3%), mint egészséges kortársaiknál (32,5%) (14). A T1DM melletti evészavarok leggyakoribb tünetei a falásrohamok (45%), a fogyás célú restriktív étkezés (38%), illetve az inzulinnal történő manipuláció, vagyis az inzulinadag kihagyása vagy csökkentése súlyvesztés céljából (14%) (15). Egy másik nagy elemszámú vizsgálat eredményei alapján, 11 és 19 év közötti lányok 26,22%-ánál fordult elő szándékos inzulinkihagyás (16). A zavart étkezési magatartás, általában serdülőkorban kezdődik, és különösen kezeletlen formája felnőttkorra perzisztál, átlagosan akár 8–12 éves időtartammal (17).
Azokban az esetekben, ahol a két betegség együttesen fordul elő, ott a diabeteses betegek 85%-ának 30 éves kora előtt indult az evészavara (18). Ugyanakkor egy nagy elemszámú, 2021-es retrospektív vizsgálatban, ahol 20 035 fő, 10 és 39 év közötti T1DM beteget vizsgáltak, leírják, hogy az evészavar megjelenése annál valószínűbb, minél hosszabb ideje áll fenn a cukorbetegség, és gyakrabban fordul elő idősebb betegeknél (19).
Megemlítjük, hogy sem a szakirodalmat áttekintve, sem saját gyakorlatunkban nem találkoztunk olyan esettel, ahol az evészavar talaján másodlagosan alakult ki diabetes.
Fontos azonban kiemelni, hogy a T1DM-szal társuló evészavarok vagy evészavar tünetek pontos prevalenciájának megismerését módszertani okok akadályozzák, mivel az általánosan használt, validált evészavar becslőskálák fals módon magasabb pontszámokat mérhetnek a diabeteseseknél. Ennek hátterében az áll, hogy olyan tételekre kérdeznek rá, melyek egy diabeteses fiatal életében általánosak, például a diéta körüli aggodalmak, bizonyos ételcsoportok bevitelének csökkentése, éhségérzet nélküli evés, ugyanakkor nem térnek ki olyan diabetesspecifikus problémákra, mint az inzulinkihagyások vagy az adherenciával kapcsolatos gondok. Mindezek kiküszöbölése céljából kidolgoztak egy diabetesspecifikus evészavar kérdőívet, a Diabetes Eating Problem Survey-t (DEPS, DEPS-R), melynek rövid és hosszú változata kifejezetten a T1DM-szal társuló evészavarok diagnosztikájára alkalmas (20, 21). Az evészavarokra jellemző a tünetekre vonatkozó disszimuláció és a betegségbelátás hiánya, melyek tovább nehezítik a diagnosztikát.

## Rizikófaktorok

A T1DM és az evészavarok közös megjelenése kapcsán Pinhas-Hamiel-modelljére hivatkozunk (13), amely a rizikófaktorokat három egymásra épülő csoportba helyezi el. A premorbid faktorok szinte teljes átfedést mutatnak a T1DM nélküli evészavarok köréből ismert tényezőkkel: az alacsony önértékelés, a testtel való elégedetlenség mellett fontos faktor az evészavar kialakulását megelőző túlsúly jelenléte (13, 22). A perfekcionizmus inkább az AN-val, míg az inzulinkihagyás elsősorban a borderline személyiségjegyekkel mutat összefüggést (13, 23). A családi tényezők közül az anyánál jelenlévő klinikai vagy szubklinikai evészavar, az ételre és testsúlyra fókuszáló családi figyelem, a közös családi étkezések hiánya jelent fokozott kockázatot az evészavar kialakulása szempontjából (13, 24). Ezen kívül a két betegség ismeretében megemlítjük a szülői túlféltést és fokozott kontrollt (13), mint a T1DM-os gyermekek családjaiban érthető okokból jelen lévő, az evészavar kialakulására azonban fokozott kockázatot jelentő környezeti tényezőket.

A T1DM diagnózisának körülményei jelentik a második rizikócsoportot. Ilyen tényező például a diagnózis időpontja. A 7–18 éves kor közötti betegségkezdet hajlamosíthat evészavar kialakulására (13, 25). Emellett a cukorbetegség kialakulásának kezdetén megjelenő, abszolút inzulinhiánnyal magyarázható látványos fogyás, illetve az ezt követő, inzulinkezeléshez kötődő súlygyarapodás is beindíthatja a vulnerabilis egyénekben a testtel való elégedetlenséget, illetve az evészavart (13, 26).

A rizikótényezők harmadik csoportját a krónikus kezeléssel járó tényezők alkotják. A T1DM kezeléséhez szükséges összetett és megterhelő öngondoskodási feladatok (a rendszeres vércukormonitorozás, az inzulinterápia, a hypoglykaemiás epizódok, a rendszeres testmozgás, a diéta tartása), a számokra való kiemelt odafigyelés (testsúly, vércukorszint, HbA1c), a nehezen kiszámítható vércukorszint-ingadozás és az abból adódó kellemetlen fizikai tünetek jelentős frusztrációt jelenthetnek az érintettek számára (13). A perfekcionista attitűdű betegekben mindez a saját test feletti kontroll elvesztésének érzését kelti (13, 26). 1-es típusú diabeteses életmódnál a külső kontroll (a vércukorszintek monitorozása, a megjelölt időpontokban történő étkezés, a minőségi és mennyiségi előírások) felülírják a test felől érkező ingereket (éhség, telítettség). Ezek a gyerekek a diétás rezsim miatt nem akkor esznek, amikor megéheznek, gyakran éhségérzet nélkül is tartaniuk kell az étkezések időpontját. A fentiek mellett fokozzák a kontrollvesztés érzetét a gyakran kiszámíthatlan szituatív tényezők, melyek szintén vércukorszint-ingadozást okozhatnak (pl. napszak, időjárás, betegség státusza, menstruáció, egyéb betegségek jelenléte). A diabetes mellett kialakuló depresszió és szorongás akár következménye, akár oka is lehet a zavart étkezési magatartás, majd később az evészavarok kialakulásának (13, 26, 27).

## Klinikai megjelenés

A T1DM mellett megjelenő restriktív evés gyakran irányul az inzulinkezelés következtében kialakuló súlygyarapodás megszüntetésére. Fontos hangsúlyozni, hogy az inzulinkezelés – a megfelelő diétás fegyelem mellett – nem kell, hogy súlygyarapodást okozzon. Diabetológiai szempontból az evészavar kialakulásának árulkodó jele lehet az elégtelen glykaemiás kontroll (különösen, ha előtte tartósan kielégítő kontrollt tapasztaltunk), a visszatérő, súlyos hypoglykaemiás epizódok, az ideális vércukorszintek ellenére túl alacsony HbA1c-szint (amely utalhat a vércukornapló manipulálására), az inzulinigény tartós csökkenése, a rövid idő alatt drasztikus, jelentős súlyvesztés, a beteg életkorának megfelelő növekedés elmaradása, a visszatérő vagy tartós ketonuria, illetve az ismétlődő diabeteses ketoacidosisok. Továbbá felmerülhet bennünk a gyanú, ha titkolózást, abnormális vagy túlkontrolláló viselkedést tapasztalunk az inzulinbeadások és az étkezések körül. Az összetett fiziológiai háttér miatt a súlyvesztés és a zavart étkezési magatartás gyakran nem olyan nagy mértékű, mint diabetes nélküli AN esetén (28).

## Inzulinnal való manipuláció

Veszélyes eszköz a T1DM-szal élő betegek kezében az ajánlott inzulinadag szándékos csökkentése, az inzulin kihagyása, amely egy potenciálisan gyors és könnyen elérhető súlycsökkentési lehetőséget kínál anélkül, hogy egyéb kompenzátoros viselkedéshez (restriktív diéta, túlzott testmozgás, purgálás) kellene folyamodniuk. A szakirodalomban és a hétköznapi nyelvezetben többféle elnevezést találunk az inzulinnal való manipulációra, ilyen például a diabulimia vagy az inzulinpurgálás, amely a cukorbetegséggel együtt járó evészavar egyik speciális megjelenési formája (29). Ez a speciális kompenzátoros viselkedés gyakran azzal a véletlenszerű felismeréssel kezdődik, hogy az inzulin kihagyása súlycsökkenéshez vezet, ami egy addiktív viselkedésmintázatba ágyazódhat be a kontroll illúzióját adva (26). A hypoglykaemiás epizódok túlevéses (binge-eating) epizódokat és relatíve nagyobb inzulinadagokat triggerelhetnek a diabeteseseknél, ami növeli a súlygyarapodás esélyét. Az inzulinrestrikció nemcsak önmagában, hanem restriktív és purgáló tünetekkel együtt is megjelenhet (30, 31). Fontos azonban megemlíteni azt, hogy a T1DM az inzulinnal való manipulálás

nélkül is járhat együtt AN-val, illetve BN-val (13). Klinikai tapasztalat, hogy a különböző evészavaros tünetek, diagnózisok a két betegség komorbiditása esetén is váltakozhatnak, a dimenzionális megközelítés itt is elengedhetetlen.

Szövődmények, mortalitás

A szubklinikai tartományban jelentkező evészavar önmagában is rontja a glykaemiás kontrollt T1DM-ban (16). Kezelés nélkül az evészavar és az inzulinnal való manipuláció egyaránt fokozódik az idő során és növeli a súlyos szövődmények kialakulásának kockázatát. Néhány vizsgálatban összefüggést találtak a zavart étkezési magatartás és a magasabb HbA1c-értékek, valamint a diabétesz komplikációk megnövekedett rizikója között (retinopathia, neuropathia, egyéb microvascularis szövődmények) (26). Az evészavarok egyéb adverz kimenetelei lehetnek a fáradtság, alvászavarok, fokozott éhség/szomjúság, elektrolit-egyensúlyzavar, kiszáradás, ödéma, izomatrophia, menstruációs és hormonzavarok, emésztőrendszeri problémák, ketoacidosis (26). Míg a ketoacidosisok gyakorisága háromszorosára, a halálozás rizikója akár hatszorosára nőhet a két kórkép együttállása esetén (19). Egy másik, utánkövetéses vizsgálatban háromszoros mortalitási rizikót írnak le inzulinnal való manipuláció esetén (32). A lányok a ketoacidosis szempontjából veszélyeztetettebbek, a fiúknál a mortalitás magasabb (19). Egy korábbi, dán retrospektív módszerrel végzett 10 éves utánkövetéses vizsgálat (1977 és 1993 közötti adatokat áttekintve) eredményei szerint a mortalitási ráta AN-ban 8,6%, T1DM-ban 4,06%, AN és T1DM komorbiditása esetén 14,5% (18).

## *A serdülőkor mint érzékeny időszak a T1DM és az evészavarok szempontjából*

A két kórkép komorbiditását tekintve fontosnak tartjuk részletesebben áttekinteni a serdülőkort, mint rizikófaktort, amely mind az evészavar kialakulása, mind a diabetes-nonadherencia megjelenése szempontjából kritikus időszak (33). Serdülőkorban zajlanak a legjelentősebb testi és pszichés változások, melyek közé az identitás és az önállóság kialakulása, a testkép markáns formálódása tartoznak. A felelősség fokozatos átruházása a szülőről a serdülőre szükséges folyamat ebben az életkorban, ugyanakkor ezzel párhuzamosan a szomatikus betegségekben gyakoribbá válnak az adherencia problémák, a pszichoszociális és viselkedési tünetek (33). A serdülőkor a csecsemő- és gyermekkorban diagnosztizált T1DM „felnőtté válásának" korszaka is, amely során ideális esetben a kezelőorvos és a szülő célja, hogy a serdülőkorú gyermeket saját betegsége egyéni arculatának megismerésére, a fokozatos függetlenedésre, a jövőre vonatkozóan pedig a saját diabeteséért való felelősségvállalásra motiválja. Ez a folyamat azonban több szempontból nehezített, ha a betegség preadoleszcens és adoleszcens korban jelenik meg. A serdülés negatív hatása az anyagcsere-egyensúlyra jól ismert, ugyanakkor ez fordítva is igaz: a diabetes is hatással van a serdülőkorra. A T1DM kezelése szigorú szabályrendszert követel meg, serdülőkorban azonban a szabályrendszerek kritikus átértékelése zajlik. A serdülés fizikai jeleit sokszor megelőzi az inzulinigény markáns emelkedése, évekig tartó egyensúlyi helyzetet követően szinte havonta szükséges emelni az inzulinadagokat. A gyors növekedés természetesen magasabb szénhidrátbevitelt igényel, a lányok a női hormonok élettani hatása miatt hajlamosak súlytöbbletet felhalmozni. Evészavar szempontjából lányok esetében rizikótényező lehet, amikor a serdülő a megváltozott, nőiessé vált testével kapcsolatban hamarabb kap környezetétől visszajelzéseket, mint ahogy ő, a testének formálódását testképébe integrálni tudná (34).

## *Kezelési irányelvek, multidiszciplináris terápia*

Az evészavarral társult T1DM-os páciensek esetén a nemzetközi irányelvek bizonyítottan hatékony módszerként a multidiszciplináris teamben történő kezelést határozzák meg. A team tagjai: diabetológus, pszichiáter, pszichológus, dietetikus és szakápoló-edukátor. Rendkívül fontos a teamen belüli szoros együttműködés és pontos feladatmegosztás, melyet a páciens és családja számára is nyilvánvalóvá kell tennünk. A folyamat kezdetén meg kell határozni, hogy melyik terapeuta felelős a fizikai állapot monitorozásáért (pl. purgálásból eredő laboreltérés, rendszeres testsúlykontroll). A diabetológiai gondozás során ilyenkor gyakoribb vércukor- és vér- vagy vizeletketonszint-mérés szükséges. Az étrendben a szénhidrát-mennyiség fokozatos növelése a célszerű (amennyiben ez belgyógyászati szempontból biztonságos), így lehetővé válik az inzulin alacsonyabb dózisú adagolása, majd fokozatos emelése a vércukorszint gyors növekedésének elkerülése érdekében. A diétával és inzulinkezeléssel kevésbé együttműködő, evészavarral társuló esetekben szükséges a család bevonása a vércukorszint ellenőrzésébe (33). A terápiás folyamatban elengedhetetlen, hogy nyílttá tegyük a kompenzátoros viselkedéseket (pl. az inzulinnal való visszaélést), ezek veszélyeit, emellett elkerülhetetlen a megfelelő szakember által végzett alapos pszichoedukáció a T1DM általános kérdéseiről (28). Amennyiben hypoglykaemiára van gyanú, minden étkezés előtt és korrekció után vércukorszintmérést kell végezni. Tilos az inzulinkezelés leállítása hypoglykaemia esetén is, a ketoaci-

dosis veszélye miatt (35). Hyperglykaemia esetén fontos a szérum $Na^+$ monitorozása.
A pszichoterápia integratív szemléletben történik, melynek része a család- és az egyéni terápia, szükség esetén csoportterápiával kiegészítve (6, 36). Tekintettel arra, hogy az evészavarok terápiájának módszertana speciális, fontosnak tartjuk, hogy a terapeuták evészavarban jártas szakemberek legyenek. Gyermek- és serdülőkori evészavar esetén mind a nemzetközi, mind a hazai szakirodalom alapján a családterápia a bizonyítottan hatékony eljárás, a két kórkép közös megjelenése esetén is ez az elsődlegesen választandó módszer (6).
Egy, az evészavarral szövődött T1DM-os betegek terápiáit áttekintő vizsgálat (37) egyértelműen kiemeli, hogy az osztályos terápia hatékonyabb, mint a járóbeteg-ellátás. A hospitalizáció nemcsak nagyobb szomatikus kontrollt biztosít, hanem intenzívebb pszichoterápiás ellátást is lehetővé tesz. Hazánkban még nem általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a diabétesz ellátó munkacsoport tagja legyen pszichológus is. A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika Diabétesz Osztályán 2015 óta a pszichológus a diagnózis pillanatától rutinszerűen jelen van, minden újonnan diagnosztizált T1DM-os gyermekkel és családjával felveszi a kapcsolatot. Így hamarabb megtörténhet a rizikófaktorok azonosítása, a korai terápiás indítás, illetve a kezdetben segítséget nem igénylő családok, gyermekek is nagyobb bizalommal fordulnak a pszichológus felé a későbbiek során. Intézményünkben szomatikus és pszichés betegségek együttes jelenlétekor mindig multidiszciplináris team szerveződik a gyerekek/serdülők és családjaik segítésére. A terápia első lépése a motiválás és a pszichoedukáció. Ezt követi a terápia alapját képező, a serdülővel és a szüleivel együtt előkészített, a team minden tagjának jóváhagyásával készült egyedi, esetre illesztett terápiás szerződés (6). Az írásos megállapodás tartalmazza a gyógyuláshoz fontos lépéseket, az osztályos felvétel feltételeit, a sürgősségi ellátás kritériumait, az ambuláns ellátás alapjait. Fontos kitérni a szerződésben a közelebbi és távolabbi célokra, illetve az ezekhez vezető konkrét lépésekre és feladatokra. Ez utóbbiak a terapeuták, a család, illetve a serdülő teendőit is magukba foglalják, felelős szerepet biztosítva a serdülő számára. Evészavaros tünetek szempontjából a sürgősségi osztályos felvétel kritériumait részletesen az intézmény munkacsoportja által kidolgozott evészavar-protokoll tartalmazza (6).

## Megbeszélés

Tanulmányunkban áttekintettük a T1DM és az ezzel leggyakrabban együtt járó evészavarok gyakoriságát, tünettanát, megjelenési formáit, rizikófaktorait, valamint ezek bizonyítottan hatékony kezelési módjait. A szakirodalom felhívja a figyelmet az evészavarok nagyobb arányú előfordulására T1DM esetén, melyek elsősorban a betegség jellegzetességeivel és a kezelés sajátosságaival hozhatók összefüggésbe. A szövődmények és a fokozott mortalitási rizikó miatt rendkívül fontos, hogy a komorbiditást időben felismerjük és mielőbb kezeljük, de már egy-egy evészavaros tünet megjelenése is ronthatja a T1DM adherenciáját. A korai diagnosztizálásban hangsúlyos szerepe lehet a diabetesspecifikus evészavar kérdőív (20, 21) magyar nyelvre történő adaptálásának és validálásának. A terápia tekintetében bizonyítottan hatékony a multidiszciplináris terápiás munkacsoportban történő komplex kezelés. Minden nemzetközi irányelv javasolja a diabétesz osztályokon a pszichológus aktív jelenlétét. A T1DM és evészavarok együttes előfordulásakor a pszichoterápiák közül elsődlegesen választandó módszer a családterápia, melynek fontos kiegészítője az egyéni terápia. A diabetes és evészavar közös megjelenésére vonatkozó interdiszciplináris irányelv hazai kidolgozása fontos alapot adhat ezen komorbid betegségek hosszadalmas, a szakterületek finom összehangolását igénylő terápiás folyamatához.

## Summary

**Anorexia nervosa in adolescents with type 1 diabetes**
Máté O, Ábrahám I; Ist Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest

*The incidence of eating disorders is approximately twice as high in type 1 diabetes mellitus compared to the general population. Recently, researchers have shown an increased interest in understanding comorbidity as the topic raises large number of questions. The comorbid state requires continuous and accurate multidisciplinary treatment. Recognizing comorbidity and initiating adequate complex therapy is crucial, as complications arising due to the lack of intervention can be severe, and mortality extremely high. The purpose of this paper is to review recent research into the eating disorders linked with T1DM.*

*KEYWORDS anorexia nervosa, type 1 diabetes mellitus, adolescence, multidisciplinary treatment*

## Irodalom


1. Cserép M, Szumska I. Evészavartünetek, problematikus evési magatartás egyes kamaszkori krónikus betegségekben. Orv. Hetil. 2020; 161:1873-7.
2. Máté O, Ábrahám I, Cserép M, Grundmann L, Lendvai Zs, Pászthy B, Tóth-Heyn P. Önállóságra éhezve. Az 1-es típusú diabetes mellitus és az anorexia nervosa együttes előfordulása egy serdülő leányban. Orv. Hetil. 2021; 162:1341-6.
3. Pulay Z, Pászthy B. Diabetes mellitusban szenvedő serdülő lányok evészavarai. Gyermekgyógyászat 2006; 58: Suppl. 23-24.
4. Pulay Z, Bakos F, Pászthy B. Evészavarok és 1-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulása serdülő lányokban. Psychiatr Hung. 2006; 21: Suppl. 28-28.
5. Pászthy B. A gyermek- és serdülőkorban kezdődő anorexia nervosa szomatikus szövődményei. Orv Hetil. 2007; 148:405-412.
6. Pászthy B, Ábrahám I, Törzsök-Sonnevend M. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a gyermek- és serdülőkori evészavarok ellátásáról. Eü Közlöny 2020; 70(7):1174-212.
7. DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. Bp., Oriold és társai; 2013.
8. Ábrahám I. Az evészavarok kontinuum hipotézise, egy modell alakulása az 1970-es évektől napjainkig. Neuropsychopharmacol. Hung. 2018; 20:131-9.
9. Dömötör ST, Cserép M. Treatment methods of avoidant/restrictive food intake disorder: Review with therapeutic implications. Psihijatrija danas. 2017; 49:5-24.
10. Tóth-Heyn P, Kocsisné G, Cs, Luczay A, et al. A prezentációs diabeteses ketoacidosis megelőzésének lehetősége. Gyermekgyógyászat 2016; 67:269-73.
11. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Ped Diab. 2018; 19:115-25.
12. Young V, Eiser C, Johnson B, et al. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Diabet Med. 2013; 30:189-98.
13. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: Challenges in diagnosis and treatment. World J Diabetes 2015; 6:517-26.
14. Neumark-Sztainer D, Patterson J, Mellin A, et al. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. Diabetes Care 2002; 25:1289-96.
15. Rodin G, Olmsted MP, Rydall AC, et al. Eating disorders in young women with type 1 diabetes mellitus. J Psychosom Res. 2002; 53:943-9.
16. Wisting L, Frřisland DH, Skrivarhaug T, et al. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. Diabet Care 2013; 36:3382-7.
17. Hanlan ME, Griffith JP, Jaser SS. Eating Disorders and Disordered Eating in Type 1 Diabetes: Prevalence, Screening, and Treatment Options. Curr Diab Rep. 2013; 13:909-16.
18. Papadopoulos FC, Ekbom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. British Journal of Psychiatry. 2009: 194:10-7.
19. Gibbings NK, Kurdyak PA, Colton PA, Shah BR. Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 1 Diabetes and Eating Disorders. Diabetes Care. 2021: 44:1783-7.
20. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. Diabet Care 2010; 33: 495-500.
21. Ryman B, Maclsaac J, Robinson T, et al. Assessing the clinical utility of the diabetes eating problem survey-revised (DEPS-R. in adolescents with type 1 diabetes. Endocrinol Diabetes Metab. 2019; 2:3.
22. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, et al. Natural history and predictors of disturbed eating behaviour in girls with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2007; 24:424-29.
23. Pollock-BarZiv SM, Davis C. Personality factors and disordered eating in young women with type 1 diabetes mellitus. Psychosomatics. 2005; 46:11-18.
24. Mellin AE, Neumark-Sztainer D, Patterson J, et al. Unhealthy weight management behavior among adolescent girls with type 1 diabetes mellitus: the role of familial eating patterns and weightrelated concerns. J Adolesc Health. 2004; 35:278-89.
25. Taki M, Uchigata Y, Kishimoto J. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. Pediatr Diabetes 2011; 12:396-401.
26. Broadley MM, Zaremba N, Andrew B, et al. 25 Years of psychological research investigating disordered eating in people with diabetes: what have we learnt? Diabet Med. 2020; 37:401-8.
27. Gagnon C, Aime A, Belanger C. Predictors of comorbid eating disorders and diabetes in people with type 1 and type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2017; 41:52–57.
28. Bermudez O, Gallivan H, Jahraus et al. Inpatient Management of Eating Disorders in Type 1 Diabetes. Diabetes Spectr. 2009; 22:153-8.
29. Torjesen I. Diabulimia: The World's Most Dangerous Eating Disorder. British Medical Journal. 2019; 364:1982.
30. Treasure J, Kan C, Stephenson L, et al. Developing a theoretical maintenance model for disordered eating in Type 1 diabetes. Diabet Med. 2015; 32:1541–5.
31. Rancourt D, Foster N, Bollepalli S, et al. Test of the modified dual pathway model of eating disorders in individuals with type 1 diabetes. Int J Eat Disord. 2019; 52:630-42.
32. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, et al. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. Diab Care. 2008; 31:415-9.
33. Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C, et al. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diab Metab. 2009; 35:339-50.
34. Ábrahám I, Jambrik M, John B, et al. A testképtől a testképzavarig. Orv. Hetil. 2017; 158:723-30.
35. Allan J. Diabetes and eating disorders: Update to the NICE guideline. J Diabetes Nurs. 2017; 21:103–7.
36. Túry F, Szumska I, Pászthy B, et al. Irányelvek és ajánlások az evészavarok kezelésében. Psychiatr Hung. 2017; 32(4):392-413.
37. Clery P, Stahl D, Ismail K, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of interventions for people with Type 1 diabetes mellitus and disordered eating. Diabet Med. 2017; 34:1667-1675.


### Útravaló tudnivaló

- A 7–18 éves kor között kapott diabetes diagnózis hajlamosíthat későbbi evészavar kialakulására.
- Diabetes mellett kialakult anorexia esetén a fogyás gyakran nem olyan nagy mértékű, mint diabetes nélküli AN esetén.
- A hatékony kezelés multidiszciplináris teamben (diabetológus, pszichiáter, pszichológus, dietetikus és szakápoló-edukátor) történik, ahol fontos a pontos feladatmeghatározás, mely a szülők és a páciens számára is ismert.
- A szubklinikai evészavarok is ronthatják a diabetes adherenciáját.

## Tesztkérdések

**1. Mit jelent az inzulinpurgálás?**
a) T1DM-szal élő betegeknél az inzulin véletlenül történő kimaradása.
b) T1DM-szal élő betegeknél az ajánlott inzulinadag szándékos csökkentése vagy az inzulin kihagyása súlycsökkentés céljából.
c) T1DM-szal élő betegeknél az inzulin beadását követő spontán hányás.
d) T1DM-szal élő betegeknél az inzulin beadását követő szándékos hánytatás.
e) T1DM-szal élő betegnél hashajtó alkalmazása.

**2. Melyek lehetnek a T1DM mellett kialakult AN gyanújelei? Az alábbiak mind, kivéve a/az**
a) Elégtelen glykaemiás kontroll (különösen, ha előtte tartósan kielégítő kontrollt tapasztaltunk), a visszatérő, súlyos hypoglykaemiás epizódok, visszatérő vagy tartós ketonúria, ismétlődő diabéteszes ketoacidosisok.
b) Ideális vércukorszintek ellenére túl alacsony HbA1c-szint (amely utalhat a vércukornapló manipulálására).
c) Inzulinigény tartós csökkenése, a rövid idő alatt drasztikus, jelentős súlyvesztés, illetve a beteg életkorának megfelelő növekedés elmaradása.
d) Kortárskapcsolatok előtérbe kerülése, fokozottabb kockázatkereső viselkedés.
e) Titkolózás, abnormális vagy túlkontrolláló viselkedés az inzulinbeadások és az étkezések körül.

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

## Tallózó

### A gyermekkorban előforduló táplálási és étkezési zavarok gyakorisága és a betegutak fontossága francia mintán

Bertrand V, Tiburce L, Sabatier T, Dufour D, et al. Estimated prevalence and care pathway of feeding and eating disorders in a French pediatric population. Nutrients 2021; 13(6): 2048-60.

**Józsa Tamás**
E-posta: tamasjozsa2@gmail.com

Mivel a táplálási és evészavarok (Feeding and Eating Disorders, FED) leggyakrabban újszülöttkorban, s majd később, fiatal felnőttkorban kerülnek diagnosztizálásra, a köztes életkorokban (0–18 életév) fellelhető gyakoriságvizsgálatok és az azok kezelésével összefüggő betegutak revízió alá vonása sokáig nem került a kutatások fókuszába. Ennek oka részint a diagnosztikus kritériumokban rejlő nehezítettség: a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Mentális Zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve) betegségkategóriáinak tisztán nem megfelelő, a szubklinikus osztályozási forma szintjén maradó ún. nem-specifikus FED-del (Unspecified-FED, UFED) jellemezhető gyermekek kapcsán kevéssé fordulnak az egészségügyi ellátórendszerhez a szülők, pedig a gyermekkori UFED gyakorisága 25–45% is lehet. Mivel ezek nem olyan egyértelmű, jól körülhatárolt külső (pl. drasztikus fogyás) és kognitív (pl. a saját testképpel történő állandó foglalkozás) jelekkel megfogható kategóriák, a környezet hajlamos ezt életkori sajátságnak, múló hóbortnak, a tanuláshoz társuló stressznek stb. tulajdonítani. Míg az anorexia nervosa (kóros soványság), a bulimia nervosa (falási rohamokat követő purgáló-hánytató viselkedés), a binge eating disorder (falászavar), az orthorexia nervosa (egészségesétel-függőség), a body fat phobia (testépítő-típusú evészavar), a night eating disorder (éjszakai evés szindrómája) vagy a csecsemőknél előforduló pica (nem ehető anyagok evése) és ruminatio (az elfogyasztott étel ismételt visszaöklendezése) tiszta diagnosztikai specifikumokkal rendelkezik, addig az UFED gyakran más pszichopatológiai kórképek komorbid tényezőjeként kerül azonosításra (már ha egyáltalán). Egyelőre szintén nehéz betegségkategóriaként kezelni a szelektív evést (avoidant and restrictive food intake disorder, ARFID), hiszen ebbe számos családi és környezeti hiedelemrendszer belejátszik. Mindazonáltal ez az egyik leginkább alábecsült probléma a civilizációban akkor, amikor annyiféle, evéssel kapcsolatos oldalág került kialakításra (paleolit, vegetáriánus, vegán, predán stb.) – a gyakorisága viszont a legoptimistább becslések szerint is 3% a 0–18 éves korosztályt tekintve, s az átlagéletkor, amelyben elkezdődik, a 4,8 életév. Sajnos elmondható, hogy a táplálási és étkezési zavarok a kulturális és globális világpiaci vonatkozások miatt csak 15%-ban kerülnek orvosi látókörbe. A kóros elhízás (obesitas) és a túlsúly (overweight) összprevalenciája a vizsgált populáció 12–18 éves tagjai körében 28,7% (ugyanitt az alultápláltság aránya 0%), s ez bizonyos társadalmakban nem minősül kellő súlyú népegészségügyi problémának – a tachyphagia (a túlzott tempóban magvalósult étkezés) gyakorisága ugyanezen korosztály tagjainál 50%, a vizsgált gyermekek szülei közül pedig 79,7%-nyian mondták azt, hogy szerintük gyermekének problémás vagy már kóros is az evési viselkedése.
Dacára tehát az adatoknak, a fentebb említett két ok – a nozológiai rendszer gyermekekre vonatkoztatható nem tisztázottsága okán, illetve a szülőknek az ellátórendszerhez történő nem fordulásából fakadóan – el is érkeztünk napjainkig, amikor is az iskolás korosztály egy jelentős része ellátatlan és diagnosztizálatlan marad etekintetben, és későn kerül adekvát gyógyító közegbe: pedig az evészavarok egy része halálos végkimenetelű is lehet.

# A gyermekkori prezentációs diabeteses ketoacidosis a COVID-19-járvány idején

**Vatamány-Einbeck Adrienn dr.*, Érdi Júlia dr.*, Nyírő Ágota, Herczeg Vivien dr., Luczay Andrea dr., Körner Anna dr., Tóth-Heyn Péter dr.**

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Diabetes, Endokrinológia és Metabolikus Osztály (Igazgató: Szabó Attila dr.)

*Vatamány-Einbeck Adrienn és Érdi Júlia egyenlő mértékben járultak hozzá a kézirat elkészítéséhez

LEVELEZÉSI CÍM:
Tóth-Heyn Péter dr.
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-posta: toth-heyn.peter@med.semmelweis-univ.hu

*ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés. Célul tűztük ki, hogy felmérjük a COVID-19 járvány első hullámának hatását a gyermekkori prezentációs diabeteses ketoacidosis epidemiológiájára.*
*Módszerek. Kutatásunkba a COVID-19 járvány első hullámának idején az I. Sz. Gyermekklinikán 1-es típusú diabetes mellitusszal frissen diagnosztizált gyermekeket vontuk be. Adatainkat a 2015-19-es évek azonos időszakával vetettük össze.*
*Eredmények. A 15 diabeteses gyermek közül a diagnóziskor 7-nél volt jelen ketoacidosis, az első hónapban 4/4, a másodikban 2/5 és a harmadikban 1/6 arányban. A 2015–19-es időszakhoz viszonyítva magasabb volt a felvételi átlagos HbA1c (12,93% vs. 11,71%).*
*Következtetések. A megnövekedett prezentációs ketoacidosis incidencia jelzi, hogy fontos a korlátozó felhívások finomítása a korai ellátásra érzékeny kórképek időben történő ellátása érdekében.*

*KULCSSZAVAK COVID-19, 1-es típusú diabetes mellitus, diabeteses ketoacidosis*

## Bevezetés

A 2019-ben indult koronavírus-pandémia (COVID-19) első hulláma idején a járvány megfékezése érdekében hozott intézkedések világszerte az otthonmaradásra ösztönözték az embereket. Ez számos országban a fertőzéstől és a kontaktustól való félelem miatt jelentősen csökkentette az orvos-beteg találkozások számát. Ehhez hozzájárulhatott az a tényező is, hogy az orvosok gyakran a járványkezelés frontvonalában dolgozva kikerültek az alap- és szakellátásból. Több beszámoló született arról, hogy a gyermeksürgősségi osztályok lecsökkent forgalma a korai diagnózisra érzékeny kórképek ellátását késleltette (1, 2). Ilyen állapot jellemzően a szepszis és a gyermekkori malignitások mellett az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM).

**Rövidítések:**
T1DM 1-es típusú diabetes mellitus
DKA diabeteses ketoacidosis

A gyermekkori T1DM legfontosabb akut szövődménye és egyben vezető haláloka a diabeteses ketoacidosis (DKA), mellyel a betegség hosszú távú kimenetelére kifejtett hatása miatt is fontos foglalkoznunk. A DKA az agyödéma fokozott kockázata mellett a kognitív funkciók romlását okozhatja, továbbá – egyes tanulmányok eredményei alapján – a prezentációs DKA rossz glykaemiás kontrollt vetít előre (3, 4). Egyértelmű hatása lehet az inzulinrezervre és a diabetesszel kapcsolatos későbbi pszichés attitűdre. A gyermekkori T1DM korai diagnózisának fontosságáról, a prezentációs ketoacidosis megelőzésének jelentőségéről korábban hazánkban is több közlemény született (5, 6). A korai diagnózist 2014 óta itthon is laikusoknak szóló plakátkampány segíti. Minél fiatalabb egy diabeteses gyermek, általában annál rövidebb anamnézis – sokszor 1–2 hét – elegendő ahhoz, hogy kialakuljon a DKA. Érthető, hogy a COVID-19-járvány idején a még diagnosztizálatlan diabeteses gyermekeknél a DKA kialakulásának veszélye fokozott. Erre a veszélyre más országokban és hazánkban is

igyekeztünk felhívni a figyelmet, hangsúlyozva, hogy „a diabetes nem ismeri a karantént": az otthonmaradásra bíztató felhívások mellett is fontos, hogy a jellemző diabeteses tünetek észlelése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.
Vizsgálatunk célja volt, hogy a hazai gyermekdiabetes ellátás jelentős részét lefedő (a hazánkban gondozott közel 4000 T1DM-os gyermekből mintegy 900 az I. Sz. Gyermekklinika gondozásában áll) egyetemi gyermekdiabetológiai központ adatai alapján megvizsgáljuk, hogy hatással volt-e a COVID-19-járvány első hulláma, illetve a terjedést megelőző intézkedések a prezentációs DKA incidenciájára. Célunknak tekintettük azon tényezők feltárását, amelyek a DKA kialakulását elősegíthették. Adatainkat korábbi hazai országos, és a vizsgált centrumra vonatkozó epidemiológiai adatokkal tudtuk összehasonlítani.

## Betegek és módszerek

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Diabetes, Endokrinológia és Metabolikus Osztályára felvett újonnan diagnosztizált T1DM betegeket vontunk be. Az évente diagnosztizált friss esetek száma 60–70 közötti. Kutatásunk a COVID-19-járvány első hulláma alatt hozott intézkedések kezdetétől (2020. március 11-től) a korlátozások feloldásáig (2020. június 18-ig) tartó időszakot fedte le. Külön vizsgáltuk ezen időszak 1, 2. és 3. hónapját.
A vizsgálati időszakban a prezentációs DKA előfordulását értékeltük, az ISPAD 2018-as irányelveinek (1) megfelelően 3 csoportra (enyhe: vénás pH <7,3 és/vagy $HCO_3^-$ <15, középsúlyos: pH <7,2 és/vagy $HCO_3^-$ <10, súlyos: pH <7,1 és/vagy $HCO_3^-$ <5) osztva a betegeket. Az epidemiológiai adatokat az elmúlt évek (2015–2019) azonos időszakában a vizsgált osztályon kezelt betegek adataival, illetve korábbi hazai adatokkal hasonlítottuk össze.
A prezentációs DKA kialakulására hajlamosító (fiatalabb életkor, alacsonyabb BMI-érték, késleltetett diagnózis) és azzal szemben védő (családban előforduló diabetes, orvos hozzátartozó) tényezőket külön, leíró jelleggel értékeltük (7).
Az eredményeket egyszerű leíró, illetve paraméteres és nem paraméteres statisztikai módszerekkel mutatjuk be. Normalitás vizsgálathoz Kolmogorov–Smirnov-tesztet használtunk.

## Eredmények

A vizsgált időszakban összesen 15 frissen diagnosztizált diabeteses gyermeket vettünk fel az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikára. Átlagos életkoruk 9,0±3,77 év volt, a lány:fiú arány 11:4, a $HbA1_c$ átlaga 12,93±2,49% (117,5±3,71 mmol/mol). Az újonnan diagnosztizált betegekre vonatkozó klinikai adatokat az *1. táblázatban* foglaltuk össze, ezek nem különböztek szignifikánsan a 2015–19 között azonos időszakban felvett gyermekek adataitól (bár a jellemző kismértékű fiú túlsúllyal szemben ebben az időszakban a lányok túlsúlyát láttuk) *(2. táblázat)*. Prezentációs DKA a 15 eset közül 7 gyermeknél volt jelen (lány:fiú arány 4:3), közülük 2 esetben súlyos, 3 esetben középsúlyos, további 2 esetben enyhe volt a DKA. A veszélyhelyzet 1. hónapjában 4 új betegből 4 érkezett ketoacidosisban míg a 2. és 3. hónapban 5-ből 2, illetve 6-ból 1 gyermeknél alakult ki DKA. A súlyos DKA-esetek közül mindkettő az első hónapban érkezett. A 2015–2019-es periódus azonos időszakában (március-június) diagnosztizált 98 diabeteses gyermek közül 38 (38,77%) került ketoacidosisban a Klinikára. Közülük 6-nál volt enyhe (15,79%), 13-nál középsúlyos (34,21%), míg 19-nél súlyos (50%) a DKA.
A veszélyhelyzet bevezetését követően 11 napon keresztül nem érkezett új diabeteses beteg a Klinikára, majd 11 napon belül négyen ketoacidosissal, közülük ketten súlyos anyagcserestátuszban. A DKA-esetek jelentős részében (4/7) a protektív tényezők jelenléte (szűk családban előfordult T1DM, volt orvos hozzátartozó, illetve az értelmiségi családban otthon tartott vércukorméró) se tudta megelőzni a ketoacidosis kialakulását. Egy gyermeknek nem volt még választott háziorvosa, akihez fordulhatott.
Összehasonlítva a ketoacidosisssal és anélkül diagnosztizált gyermekek csoportját, a gyermekek neme, életkora, BMI-értéke alapján nem volt különbség. Az érintett gyermekek T1DM diagnózisakor mért átlagos $HbA1_c$-értéke a veszélyhelyzet idején magasabb volt, mint a 2015–2019 közötti átlagérték (12,93±2,49% vs. 11,71±2,06%, $p<0,05$), azonban a prezentációs DKA-sok csoportját külön vizsgálva $HbA1_c$-érték tekintetében nem találtunk különbséget a két periódus között (13,0±1,54% vs. 12,2±1,57%).

## Megbeszélés, következtetések

A T1DM gyermekkori halálozása továbbra is elsősorban a DKA-hoz köthető. A DKA jelenlegi 0,15–0,3% körüli halálozása ugyan számottevően csökkent az elmúlt évtizedekben a szigorú protokoll szerinti ellátásnak köszönhetően, de mindenképpen azt jelzi, hogy a DKA megelőzése rendkívül fontos feladat (3). A prezentációs DKA a diabetes hosszú távú lezajlására is hatást gyakorol, akár az inzulinrezerv csökkentése révén a remissziós fázis lerövidítése, akár a diabetesszel kap-

**1. táblázat:** A COVID-19 járvány tavaszi hulláma során frissen diagnosztizált betegekre vonatkozó klinikai adatokat

| | 2020.03.11.–06.16. | | |
|---|---|---|---|
| | Összes FRISS | Nincs DKA | DKA |
| | 15 (100%) | 8 (53%) | 7 |
| | | | DKA1 = 2 |
| | | | DKA2 = 3 |
| | | | DKA3 = 2 |
| Fiú | 4 (27%) | 1 (12%) | 3 (43%) |
| Lány | 11 (73%) | 7 (88%) | 4 (57%) |
| Kor | 9,0±3,77 év | 8,81±3,46 év | 9,21±4,36 év |
| BMI | 15,51±4,13 kg/m$^2$ | 14,05±2,18 kg/m$^2$ | 17,18±5,31 kg/m$^2$ |
| CRP | 3,80±7,32 mg/l | 0,40±0,32 mg/l | 7,30±9,52 mg/l |
| Vércukor | 23,0±7,37 mmol/l | 20,4±7,01 mmol/l | 25,90±7,11 mmol/l |
| pH | 7,26±0,18 | 7,39±0,06 | 7,12±0,16 |
| $HCO_3^-$ | 14,30±7,43 mmol/l | 20,60±2,33 mmol/l | 7,23±3,42 mmol/l |
| $pCO_2$ | 27±10,23 Hgmm | 35±6,72 Hgmm | 18±5,11Hgmm |
| BE | -13,0±10,04 mmol/l | -4,6±2,44 mmol/l | -22,5±5,45 mmol/l |
| Na | 132±4,6 mmol/l | 134±2,64 mmol/l | 131±5,84 mmol/l |
| Scr | 48±17,5 mmol/l | 39±13,02 mmol/l | 61±15,28 mmol/l |
| HbA1c | 12,93±2,49 %<br>(117,5±3,71 mmol/mol) | 12,9±3,23 %<br>(117,5±11,69 mmol/mol) | 13,0±1,54 %<br>(118,6±6,67 mmol/mol) |
| 1. hónap | 13,6±1,42%<br>(125,1±7,80 mmol/mol) | - | 13,6±1,42 %<br>(125,1±7,98 mmol/mol) |
| 2. hónap | 11,3±3,17 %<br>(100,0±11,15 mmol/mol) | 10,4±3,88 %<br>(90,2±18,91 mmol/mol) | 12,7±1,98 %<br>(115,3±1,86 mmol/mol) |
| 3. hónap | 13,8±2,08 %<br>(127,3±0,77 mmol/mol) | 14,3±1,91 %<br>(132,8 mmol/mol) | 11,4±0 %<br>(101,1±0 mmol/mol) |
| Távolság a klinikától | 33,0±28,5 km | 34±31,3 km | 33±27,5 km |

**2. táblázat:** A 2015–19-es periódus azonos időszakában frissen diagnosztizált gyermekek klinikai adatai

| | 2015-2019 március-június | | |
|---|---|---|---|
| | Összes FRISS | Nincs DKA | DKA |
| | 98 (100%) | 60 (61,23%) | 38 (38,77%) |
| | | | DKA1 = 6 (15,79%) |
| | | | DKA2 = 13 (34,21%) |
| | | | DKA3 = 19 (50,0%) |
| Fiú | 51 (52,04%) | 30 (50%) | 21 (55%) |
| Lány | 47 (47,96%) | 30 (50%) | 17 (45%) |
| Kor | 9,3±4,0 év | 9,1±4,07 év | 9,1±4,54 év |
| BMI | 16,81±3,65 kg/m$^2$ | 16,5±3,34 kg/m$^2$ | 17,17±3,94 kg/m$^2$ |
| Vércukor | 24,1±9,64 mmol/l | 21,7±8,59 mmol/l | 27,9±10,64 mmol/l |
| pH | 7,28±0,162 | 7,39±0,045 | 7,13±0,131 |
| $HCO_3^-$ | 16,56±8,34 mmol/l | 22,9±2,83 mmol/l | 7,5±3,79 mmol/l |
| $pCO_2$ | 29,7±10,2 Hgmm | 36,7±4,8 Hgmm | 20,1±7,2 Hgmm |
| BE | -9,3±10,31 mmol/l | -2,4±3,2 mmol/l | -19,3±8,64 mmol/l |
| Na | 134±4,7 mmol/l | 135±4,29 mmol/l | 132±4,9 mmol/l |
| Scr | 52±16,67 mmol/l | 48±12,6 mmol/l | 57±20,26 mmol/l |
| $HbA1_c$ | 11,71±2,06%<br>(104,5±0,7 mmol/mol) | 11,27±2,27%<br>(99,7±1,3 mmol/mol) | 12,2±1,57%<br>(109,8±6,3 mmol/mol) |

csolatos félelmek kialakulása révén (1). A prezentációs DKA megelőzésére tehát komoly figyelmet kell fordítani. Minden olyan tényezőt, amely a diabetes prezentációs tüneteinek (polyuria, polydipsia, jó étvágy melletti fogyás, gyengeség, fáradtság) jelentkezése után késlelteti az orvoshoz jutást, érdemes feltárni és kiküszöbölni. Klasszikusan ilyen tényező a tünetek ismeretének hiánya, az alacsonyabb szocioökonómiai státusz, az ellátórendszertől való távolság, illetve – elsősorban a tengerentúlon – az egészségbiztosítás hiánya. A COVID-19-járvány idején a „maradj otthon" jelszavát mindenképpen ezen tényezők közé kell sorolnunk, kiegészítve az ellátórendszer lehetséges átmeneti nagyobb leterheltségével.

A prezentációs DKA előfordulása jelentős földrajzi variabilitást mutat, irodalmi adatok alapján 15–70% között változik (8, 9). Hazánkban a prezentációs DKA aránya 25–35% közé tehető korábbi közlemények adatai alapján (6, 10, 11), bár a jelenlegi rövidebb távú tendenciák inkább a magasabb arányú előfordulást jelzik (12). Ezen az adaton kíván javítani a 2014/15-ben hazánkban elindult két plakátkampány, mely a laikusok figyelmének felhívása útján próbálja a diagnózist időben előrehozni (5). A világ számos pontján lezajlott plakátkampányok a prezentációs DKA incidenciájának sikeres visszaszorításáról számoltak be (13-15). Ezen kampányok sikerének a kulcsa, hogy egy adott területre vonatkozóan tartósan teljes lefedettséget értek el. Hazánkban a plakátokkal egyelőre viszonylag kisebb területet értünk el, vélhetően ezért nem tudtak eddig a kampányok mérhető javulást elérni. Jelen vizsgálatunk eredményeit a plakátkampányok utáni időszak (2015–2019) eredményeihez hasonlítottuk.

A 2020. évi COVID-19-hullám miatti március-június közötti kijárási korlátozás idején 15 frissen diagnosztizált diabeteses beteget vettünk fel az I. Sz. Gyermekklinikára. Közülük heten érkeztek DKA-ban, ami a korábbi évek hazai (25–35%) és osztályunkon tapasztalt arányával (38/98 fő (38,77%) 2015–2019) összehasonlítva magasabb arányt jelez, de a különbség statisztikailag nem igazolható. Ha az első hónapban észlelt esetek közötti arányt (4/4) hasonlítjuk a korábbi évekhez, akkor a különbség már szembetűnő. Feltűnő, hogy 11 nap után jelentkezett az első eset, majd gyors egymásutánban még további 3 beteg DKA-val, ami arra utal, hogy hosszas várakozás előzte meg az egészségüggyel való kapcsolatba lépést, vélhetően a COVID-19-járvánnyal kapcsolatos kezdeti kommunikáció („maradj otthon!"), bizonytalanság és félelmek miatt. A veszélyhelyzet későbbi hónapjaiban jelentősen és progresszívan csökkent a DKA előfordulása, ami összefüggésben állhat a járvánnyal kapcsolatos kommunikáció finomodásával, a félelmek csökkenésével.

Más országokban is felfigyeltek a prezentációs DKA fokozott kockázatára. Nagy-Britanniából és Olaszországból származó két közlemény (2, 16) felhívta a figyelmet arra, hogy a gyermek sürgősségi ambulanciák jelentősen lecsökkent betegforgalma miatt számos korai diagnózisra érzékeny beteg későn kerül felismerésre és ellátásra, és köztük legmagasabb arányban a T1DM és a DKA szerepel. Németország egységes diabetes adatbázisa (DPV) alapján megbízható statisztikai adatokkal tudta alátámasztani a prezentációs DKA jelentkezésének emelkedését (17). A német adatok alapján az ottani emelkedés jelentősebb mértékű volt a klinikánkon tapasztaltaknál, de ez a korábbi évek jobb statisztikájának volt köszönhető. Egy átfogó olasz vizsgálatban 55 gyermekdiabetes centrum adatait értékelték, a járvány korábbi kezdetének megfelelően 2020. február 20. és április 14. között, összehasonlítva a 2019. évi eredményekkel (18). A megfigyelési idő alatt 23%-kal kevesebb diabeteses gyermeket diagnosztizáltak, mint 2019-ben. A DKA aránya az újonnan diagnosztizált esetek között 38,1% volt 2020-ban, 41,3% 2019-ben, és bár a különbség nem szignifikáns, mindenképpen ellenkező tendenciát jelez, mint hazánkban. Az egyetlen paraméter, ami 2020-ban rosszabb eredményt mutatott az olaszországi diabetes centrumokban, a súlyos DKA-esetek aránya az összes DKA-esethez képest (44,3% vs. 36,1%, $p=0,03$). Egy ausztrál tanulmány szintén beszámol a súlyos esetek gyakoriságának növekedéséről (45%, 2020 vs. 5%, 2015–2019; $p<0,003$) (19). Hasonló eltolódást a súlyos DKA-esetek irányában mi nem figyeltünk meg, bár kiemelendő, hogy az első négy gyermek között volt mind a két súlyos DKA-esetünk.

A DKA mellett a T1DM és a SARS-CoV-2 vírus lehetséges kapcsolatáról számos nemzetközi tanulmány látott napvilágot az elmúlt két évben. A T1DM incidenciájának változásáról kifejezetten heterogén eredmények jelentek meg, egyes centrumokban növekedésről, másokban csökkenésről számoltak be (18, 19). Természetesen ezen vizsgálatok értékeléséhez az is elengedhetetlen, hogy az országonként amúgy is eltérő incidenciaváltozási trendeket figyelembe vegyük. Több tanulmány vizsgálta a pandémia hatását az ismert diabetesesek anyagcsere-állapotára is. A nemzetközi SWEET adatbázis adatai alapján 2020-ban, a COVID-19-járvány alatt a T1DM-mel gondozott gyermekek $HbA1_c$-értéke kissé alacsonyabb volt, csökkent körükben a súlyos hypoglykaemia, illetve emelkedett a DKA gyakorisága (20). Egy olasz vizsgálatban folyamatos glükózmonitorizálási (CGM) adatokat elemeztek, a 2020 tavaszi első nagy lezárás előtt, közben és után. Szinte az összes CGM mérőszámban javulást tapasztaltak (21). A közelmúltban jelent meg két nagy elemszámú, jelentős tanulmány a témában. A német DPV Diabetes Re-

giszter adatai alapján a T1DM incidenciája nemcsak emelkedett 2020/21-ben, hanem a várható incidenciánál is magasabb volt (22). Az amerikai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) az új típusú koronavíruson átesett gyermekek között jóval magasabb diabetes (T1DM és T2DM) incidenciáról számolt be, mint azoknál, akik nem kapták el a vírust (23). Egy belga vizsgálatban nem találtak különbséget az újonnan T1DM-szal diagnosztizált gyermekek és az átlagpopuláció anti-SARS-CoV-2 pozitivitási arányában (24).

A vizsgálati időszakban mért, a korábbi évekhez hasonlítva magasabb átlagos $HbA1_c$-érték arra utal, hogy a betegek diabeteses anamnézise hosszabb volt, vagyis hosszabb idő telhetett el az egészségügy felkereséséig. Ennek az adatnak különös jelentősége van abból a szempontból, hogy minél fiatalabb egy diabeteses gyermek, annál rövidebb idő szükséges a DKA kialakulásához.

A gyermek-háziorvosok átlagéletkora Magyarországon az Egészségbiztosítási Alap 2018-as adata alapján 58,2 év , így nagyon sok kollégát érintett a járvány idején a 65 év felettiekre vonatkozó ellátási korlátozás. Egy helyettes által ellátott körzetben az orvoshoz fordulás késleltetése várható, ráadásul a helyettesre jutó nagyobb terhelés is nehezíti a korai diagnózist.

Olaszországban a COVID-19-járvány kapcsán egy diabetes centrum dolgozói zenés videóüzenetben hívták fel a figyelmet arra, hogy a jellegzetes tünetek esetén nem szabad várni az orvoshoz fordulással, hiszen „a diabetesben nincs karantén" (25). A fent ismertetett olasz vizsgálat (18) kedvező eredményeihez talán ez a kommunikációs lépés is hozzájárult. Mi osztályunk facebook-csoportjában küldtünk üzenetet a szülőknek, kiemelve, hogy ne csak ismert diabeteses gyermekeik fenyegető DKA tünetei esetén forduljanak időben orvoshoz a kijárási korlátozás idején is, hanem figyeljenek a környezetükben jelentkező, diabetesre jellemző tüneteket mutató gyermekekre is. Fontosnak tartjuk, hogy a „maradj otthon" egységes kommunikációja mellett egyes sürgősségi ellátást igénylő gyermekkori állapotokra külön, akár a sajtó útján is felhívjuk a figyelmet, illetve bizonyos tünetek jelentkezése esetén a telefonon tanácsot nyújtó orvos is mindenképpen azonnali személyes megjelenést javasoljon a területileg illetékes sürgősségi osztályon.

Bár nem képezte vizsgálatunk tárgyát, de kiemelnénk, hogy ismert T1DM betegeinknél a kijárási korlátozás során a DKA előfordulása ritkábbá vált. Ezt elsősorban azzal hozhatjuk összefüggésbe, hogy az oktató-nevelő intézmények bezárásával minden infekció terjedése korlátozott volt, illetve a home office munkarend mellett otthon dolgozó szülők korábban tudták észlelni és kezelni a kialakulóban lévő DKA-t, valamint vélhetően ritkábbá vált az inzulin kihagyás is.

## Összefoglalás

Vizsgálatunk eredményei rámutattak, hogy a COVID-19-járvány első hulláma alatt magasabb volt a DKA kialakulásának kockázata a frissen diagnosztizált diabeteses gyermekek körében. Ebben véleményünk szerint legfontosabb szerepet a kijárási korlátozás, a fertőzéstől való félelem és a leterhelt egészségügy játszott, amik együttesen késleltették az orvoshoz fordulást. A korábban megkezdett plakátkampányok, melyek a diabetes prezentációs tüneteire hívják fel a figyelmet, hasznosak lehetnek a kijárási korlátozás során is, amennyiben azokkal az eddiginél lényegesen nagyobb lefedettséget tudunk elérni. Mindenképpen indokolt az otthonmaradásra bíztató felhívások finomítása, kiemelve azokat az állapotokat, melyek esetén az otthonmaradás fokozott veszéllyel jár.

**Köszönetnyilvánítás:** Kocsisné Gál Csilla és a Szurikáta Alapítvány tevékenysége nélkülözhetetlen a hazai prezentációs ketoacidosis megelőző kampányok elindításában és szervezésében.

## Summary

**The childhood presentation diabetic ketoacidosis during the COVID-19 epidemic**

Vatamány-Einbeck Adrienn MD; 1st Department of Paediatrics, Semmelweis University

*Objective. We aimed to investigate the impact of the first wave of COVID-19 on the incidence of ketoacidosis in children at time of type 1 diabetes diagnosis.*
*Methods. We enrolled newly diagnosed type 1 diabetes mellitus children into our study who were diagnosed at the 1st Department of Pediatrics during the first wave of COVID-19 emergency, March-June 2020. Data were compared with the same period of 2015–2019.*
*Results. Out of the 15 newly diagnosed diabetic children ketoacidosis was present in 7 patients (4/4 in the 1st, 2/5 in the 2nd and 1/6 in the 3rd month). The HbA1c value at the time of the emergency was higher compared to the same period of 2015–2019 (12,93% vs. 11,71%).*
*Conclusion. It is important to refine restrictive calls in order to avoid late diagnosis of early diagnosis sensitive conditions like diabetic ketoacidosis.*

*KEYWORDS COVID-19, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis*

## Irodalom


1. Roland D, Harwood R, Bishop et al. Children's emergency presentations during the COVID-19 pandemic. Lancet Child Adolesc Health 2020 Aug; 4(8):e32–e33.
2. Lynn RM, Avis JL, Lenton S et al. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2020; 0:1-2. doi:10.1136/archdischild-2020-319848
3. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes 2018; 155-77.
4. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, et al. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. J Pediatr. 2010; 156(1): 109-14.
5. Tóth-Heyn P, Kocsisné Gál Cs, Luczay A et al. A prezentációs diabeteses ketoacidosis megelőzésének lehetősége. Gyermekgyógyászat 2016; 67:269-73
6. H Nagy K, Soltész Gy. A gyermekkori diabeteses ketoacidosis jelentősége, korai felismerése és kezelése. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2015; 20:136-9.
7. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ 2011; 343: d4092. doi: 10.1136/ bmj.d4092
8. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Dibetes. Diabetologia 2001; 44:B75-B80.
9. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, et al. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia 2012; 55:2878-94.
10. Soltész G, Györkö BJ, Levy-Marchal C. Clinical diagnosis of childhood insulin dependent diabetes mellitus. Hungarian Epidemiological Group for Childhood Diabetes Orv Hetil 1997; 138(1):7-9.
11. Gyürüs É, Soltész G, Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Munkacsoport. Epidemiology of ketoacidosis in children at presentation of diabetes in Hungary (2002–2009). [A gyermekkori diabeteses „prezentációs ketoacidosis" epidemiológiája Magyarországon (2002–2009).] Gyermekgyógyászat 2014; 65:36-40.
12. Vatamány-Einbeck A, Kocsisné Gál Cs, Érdi J, et al. Az első hazai ketoacidosis prevenciós plakátkampány négy évének tapasztalatai az I. Sz. Gyermekklinika adatai alapján. In: A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Diabetes Társaság közös Gyermekdiabetes Szekciójának XXXV. Országos Kongresszusa, 2019. 38-9.
13. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Care. 1999; 22(1):7-9. doi:10.2337/diacare.22.1.7.
14. King BR, Howard NJ, Verge CF, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2012; 13(8):647-51. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00896.x72.
15. Maitre CJ, Pierucci AF, et al. AJD Study Group. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. Diabetes Metab. 2014; 40(2):137-42. doi:10.1016/j.diabet.2013.11.001.
16. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19 Lancet Child Adolesc Health 2020; 4(5):e10-e11. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30108-5. Epub 2020 Apr 9.
17. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. JAMA 2020; 324(8):801-4
18. Rabbone I, Schiaffinin R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? Diabetes Care 2020; https://doi.org/10.2337/dc20-1321
19. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. Diabet. Med. 2021; 38:e14417.
20. Danne T, Lanzinger S, de Bock M, et al, A Worldwide Perspective on COVID-19 and Diabetes Management in 22,820 Children from the SWEET Project: Diabetic Ketoacidosis Rates Increase and Glycemic Control Is Maintained. Diabetes Technol Ther, 2021; 23(9):632-41.
21. Lombardo F, Salzano G, Bombaci B, et al. Has COVID-19 lockdown improved glycaemic control in pediatric patients with type 1 diabetes? An analysis of continuous glucose monitoring metrics. Diabetes Res Clin Pract. 2021; 178:108988. doi:10.1016/j.diabres.2021.108988
22. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert A, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. Diabetes Care, 2022; doi: 10.2337/dc21-0969
23. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022; 71(2):59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2.
24. Messaaoui A, Hajselova L, Tenoutasse S. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in new-onset type 1 diabetes in children during pandemic in Belgium. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021.
25. https://www.youtube.com/watch?v=OAiKgjLFn8Q&feature=share&fbclid=IwAR3029Z_jiWzFMnaqARG2SPR26BA3OxW6KWBSP-r993Qz3Ryv3KWolDQoUc


### Útravaló tudnivaló

- A COVID-19-járvány az ellátás késlekedése miatt növeli a prezentációs DKA kialakulásának veszélyét.
- A járvány további szakaszában fontos a diabetes és a ketoacidosis tüneteinek széles körben való ismerete és ismertetése.

### Tesztkérdések

**1. Mi a prezentációs ketoacidosis egyik fontos hajlamosító tényezője?**

a) magas BMI
b) családban előforduló diabetes
c) késleltetett diagnózis
d) serdülőkor
e) nincs hajlamosító tényezője

**2. Melyek a diabetes jellemző korai tünetei?**

a) fáradékonyság, izzadás, remegés, tachycardia
b) fogyás, hányás, hasmenés
c) polyuria, polydipsia, hízás
d) polyuria, polydipsia, fogyás, fáradékonyság
e) fertőzésekre fogékonyság, láz

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

# A perinatalis stroke közép-magyarországi előfordulása populációs szintű vizsgálattal

**Vojcek Eszter dr.[1], Seri István dr.[1,2]**

[1]I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Dr. Szabó Attila dr.)

[2]Department of Pediatrics, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, Los Angeles, USA (Igazgató: Jeffrey Worthe)

LEVELEZÉSI CÍM:
Vojcek Eszter dr.
1083 Budapest, Bokay J. u. 53-54.
E-posta: vojcek.eszter@med.semmelweis-univ.hu

*ÖSSZEFOGLALÁS A perinatalis stroke olyan heterogén neurológiai tüneteket okozó betegség, mely agyi érsérülés következtében az esetek többségében kedvezőtlen neurológiai kimenetellel jár. Incidenciája 1100 élveszületésből 1 esetre tehető (1:1100), és az akut időszakban beszélünk perinatalis artériás ischaemiás stroke-ról, cerebralis vénás sinus thrombosisról vagy perinatalis vérzéses stroke-ról. Bár a stroke-os újszülöttek 40%-a később tünetmentesen fejlődik, a patológiás neurológiai kimenetelek között előfordulhat cerebralis paresis, epilepszia, kognitív károsodás, magatartászavar, beszédzavar és/vagy érzékszervi károsodás. A Közép-magyarországi régióban 2007 és 2017 között populációs szintű elemzéssel a perinatalis stroke-kal született újszülöttek incidenciáját, klinikai rizikótényezőit, MR képalkotó eredményeit és hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetelét vizsgáltuk. Továbbá, az akut perinatalis stroke vizsgálatának menetéről és terápiájáról irányelvet készítettünk.*

*KULCSSZAVAK perinatalis stroke, artériás ischaemiás stroke, vénás sinus thrombosis, vérzéses stroke, fejlődésneurológiai kimenetel*

## Bevezetés

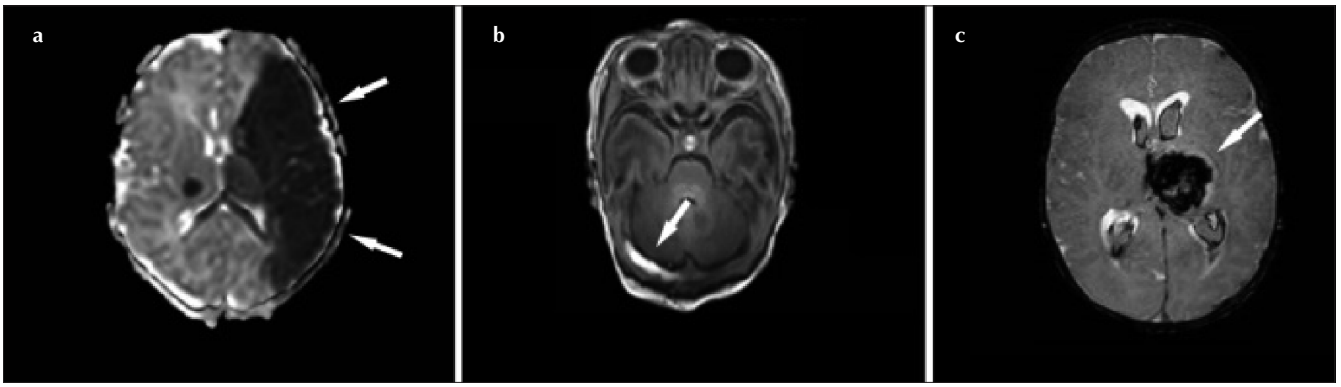
A perinatalis stroke olyan heterogén neurológiai szindróma, mely agyi érsérülést követően az esetek többségében krónikus idegrendszeri károsodással jár. A fejlett MR képalkotás széleskörű használatával egyre gyakrabban diagnosztizálunk perinatalis stroke-ot, mely az akut időszakban, újszülöttkorban felismerve lehet perinatalis artériás ischaemiás stroke (PAIS), cerebralis vénás sinus thrombosis (CVST) vagy perinatalis vérzéses stroke (PVS) *(1. ábra)* (1, 2). Az újszülöttkor után diagnosztizált stroke-ot feltételezetten perinatalis eredetű stroke-nak nevezzük. Ez a kórkép egy eseménytelen neonatológiai időszakot követően, általában 4–8 hónapos kor között fokális neurológiai tünettel, például aszimmetrikus kézhasználattal jelentkezik. A perinatalis stroke incidenciája 1 az 1100 élveszületésből (3), így Magyarországon körülbelül 80 stroke-os újszülött születik évente.

Kutatási programunk elsődleges célja volt, hogy 2007 és 2017 között a közép-magyarországi régióban populációs vizsgálattal a perinatalis stroke incidenciáját, klinikai rizikótényezőit, MR képalkotó eredményeit és hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetelét vizsgáljuk.

Másodlagos célunk volt annak megállapítása, hogy a stroke kiterjedtségének MR képalkotással történő vizsgálata felhasználható-e a kóros neurológiai kimenetel előrejelzésében, és hogy összefüggéseket találjunk a klinikai rizikótényezők, az MR képalkotó eredmények és a hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetel között.

## Módszerek

A Semmelweis Egyetem Orvosi Képalkotó Klinikáján a Neuroradiológiai Tanszéken a vizsgált időszakban összesen 1400 késő-koraszülöttnél (>32–36. gesztációs hét) és érett újszülöttnél készült koponya-MR-vizsgálat neurológiai tünetek miatt 28 napos kor előtt. Az 1400 MR-képet átnézve 225 újszülöttnél tudtuk megbízhatóan felállítani a perinatalis stroke diagnózisát. E betegek közül 102-nél (45%) PAIS, 96-nál (43%) PVS, míg 29




**1. ábra:** Akut stroke-ok megjelenése MR képalkotóval, ahol a stroke-ok pontos lokalizációját nyíllal jelöltük (2). a: Apparens diffúziós koefficiens (ADC) térkép, ahol bal arteria cerebri media fő ágának a területének a stroke-ja, valamint jobb oldalon a thalamus stroke-ja (arteria cerebri posterior látja el) látható. b: Jobb sinus transversus thrombosis T2*-súlyozott MR-felvételen. c: Perinatalis vérzéses stroke a bal thalamus és basalis ganglionok területén grádiens echo-MR-felvételen.

esetben (13%) CVST volt identifikálható. Többszörös stroke csak két esetben fordult elő. Számos újszülöttet kizártunk a végső analízisből, például a súlyos hypoglykaemia következtében kialakult infarctusokkal (4), az asphyxia következtében kialakult határzóna sérülésekkel született újszülötteket, valamint a vérzéses stroke-októl elkülönítendő epiduralis, subduralis és az agyi parenchymára nem átterjedő intraventricularis vérzéssel diagnosztizált betegeket (4).

Mivel a stroke pontos lokalizációjának és kiterjedésének meghatározása céljából MR képalkotó használata nélkülözhetetlen, csak azon újszülötteket vontuk be a vizsgálatba, akiknél MR képalkotóval igazolódott a perinatalis stroke. Elsőként ajánlott a diffúzió-súlyozott képalkotás (DWI), a látszólagos diffúziós koefficiens (ADC), a susceptibilitas súlyozott kép (SWI) és/vagy a grádiens-echo (5). Továbbá, az első héten a konvencionális T2-súlyozott képek magas jelintenzitást mutatnak az érintett szürke- és fehérállományban. Azonban egyhetes és egy hónapos kor között a kéreg szürkeállományának jelintenzitása alacsonnyá válik a T2-súlyozott képeken, viszont magas jelintenzitást látunk a T1-súlyozott vizsgálatokban (5). Egy hónapos és két hónapos kor között az infarctusos terület általában már szövethiánnyá, azaz cystává alakul. Amennyiben szükséges, a felvételek MR-spektroszkópiával, illetve MR-angiográfiával egészíthetők ki.

A stroke által érintett agyterületeket *Govaert és mtsai* által használt osztályozás szerint osztottuk fel, így a PAIS-t az egyes artériák által ellátott agyterületek szerint, míg a PVS-t az egyes lebenyek szerint csoportosítottuk (3.) Tekintettel arra, hogy a capsula interna hátsó szárának érintettsége egyes szerzők szerint emeli a későbbi cerebralis paresis kialakulásának a rizikóját (6), külön vizsgáltuk a capsula interna hátsó szárának az érintettségét a diffúziósúlyozott felvételeken. Továbbá, külön csoportosítottuk a thalamus és/vagy basalis ganglionok érintettségét is. Ezért az MR-képeket a T1-, T2* és diffúziósúlyozott felvételeken ismételten megvizsgáltuk, illetve a stroke volumenének pontos meghatározása céljából a T2*-felvételeken MR-szeletenként körberajzoltuk a vérzéses stroke-ot (MRIcron program 3D képrajzoló) (7). Végül, a supratentorialis agytérfogat volumenének az arányában kicsi (<5%), közepes (5–10%) és nagy (>10%) stroke-okra osztottuk az elváltozásokat.

Az alábbi perinatalis adatokat és klinikai kórlefolyást gyűjtöttük össze retrospektív módszerrel: gesztációs kor, születési súly, nem, születési mód, magzati distress megszületéskor, Apgar-pontok, görcs jelenléte, hypoglykaemia (vércukorszint <2,6 mmol/l), reszuszcitáció és/vagy gépi lélegeztetés szükségessége, és/vagy cardiovascularis támogatási igény, izomtónus vagy tudatállapoti változások (irritabilitás/letargia), illetve egyéb neurológiai tünetek jelenléte. Rögzítettük a terhességi rizikótényezőket, mint például a gesztációs diabetes mellitust, praeeclampsiát és a placentaabrupciót. Továbbá, vizsgáltuk a lehetséges születési sérülések szerepét (vákuumextrakció, elhúzódó kitolás vagy vállelakadás). Végül összegyűjtöttük a prothromboticus és/vagy vérzékenységi vizsgálatok eredményeit, illetve a szívultrahangon és az EEG-n látott eltéréseket.

Az összes perinatalis stroke-kal diagnosztizált újszülöttnek (n=225) 2018-ban fejlődésneurológiai utánkövetést ajánlottunk. Hároméves kor alatt a Brunet–Lézine-tesztet (8) vagy Bayley-II-vizsgálatot (9) és 3 év felett a Stanford–Binet-intelligenciatesztet alkalmaztuk (10). Az újszülöttek szüleit először telefonon értesítettük, majd levélben is felkerestük. Az esetek 90%-ában valósult meg a fejlődésneurológiai utánkövetés median 60 hónapos korban (IQR: 35–88).

A vizsgált beteganyag deskriptív statisztikai elemzésénél először a betegek elemszámát és százalékos arányát adtuk meg, majd átlagot és szórást, vagy mediant és interkvartilist számoltunk. Az

egyes stroke-típusok és a klinikai tünetek, illetve hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetelek kapcsolatát Fisher-féle egzakt teszttel hasonlítottuk össze. Egyváltozós logisztikus regresszióval kerestünk összefüggést a klinikai rizikótényezők és a hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetelek között. Többváltozós logisztikus regresszióval (11) vizsgáltuk az egyes agyterületek és a hosszú távú fejlődésneurológiai kimenetelek közti kapcsolatot úgy, hogy az egyváltozós logisztikus regresszióban szignifikáns összefüggést mutató paraméterekre is adjusztáltunk. A számításokhoz az IBM SPSS Statistica (25-ös verzió, IBM Corp. Armonk, NY, USA) programját használtuk.

## Eredmények

A vizsgált periódusban a közép-magyarországi régióban 225 újszülöttnél tudtuk véglegesíteni a perinatalis stroke diagnózisát. Kizártuk azon újszülötteket, akiknek a hosszú távú kimenetelét más kóroki tényezők is magyarázhatják (például koraszülöttek, anyagcsere-betegségek, genetikai szindrómák, asphyxia vagy egyidejűleg többféle stroke jelenléte). Így PAIS-sal 79 beteget (12), PVS-sel 55 beteget (13), és CSVT-vel 28 beteget vontunk be a vizsgálatba. Így a PAIS incidenciája 1 esetre tehető 3800 élveszületésből (1:3800), a PVS incidenciája 1 újszülöttre tehető 5300 élveszületésből (1:5300), a CSVT pedig 1 betegre tehető 11 000 élveszületésből (1:11 000). Ez az incidencia megegyezik a nemzetközi szakirodalomban említettel (3). Érdekesség, hogy hasonlóan a nemzetközi szakirodalomban talált eredményekhez, nálunk is a fiúknál volt gyakoribb a stroke (60%). A rizikótényezők közül PAIS esetén az infekciónak/gyulladásnak (>10 mg/l CRP) (19%) és a kongenitális vitiumnak (15%) volt később prognosztikai szerepe, illetve az első klinikai felvétel idején a görcs hosszú távon az epilepsziával mutatott összefüggést. A betegpopu-

**1. táblázat:** Klinikai adatok, anyai és újszülöttkori rizikótényezők és klinikai tünetek perinatalis artériás ischaemiás stroke **(A)** és perinatalis vérzéses stroke **(B)** esetén (12, 13). Feltüntettük tovább az abszolút számokat és százalékos megoszlásukat, az átlagot és a szórást (SD), illetve a medián értékeket és interkvartilis tartományokat (IQR).

| A | |
|---|---|
| Klinikai adatok, rizikótényezők és klinikai tünetek | Betegek perinatalis vérzéses stroke-kal, n=79 |
| Születési kor (hét), átlag (SD) | 38,8 (1,4) |
| Születési súly (g), átlag (SD) | 3312 (592) |
| Fiú nem, n (%) | 50 (58) |
| Apgar-pontok 1 perc, átlag (SD) | 7 (3) |
| Apgar-pontok 5 perc, átlag (SD) | 9 (2) |
| Gesztációs diabetes, n (%) | 8 (11) |
| Preeclampsia, n (%) | 13 (16) |
| Abruptio placentae, n (%) | 17 (22) |
| Hüvelyi szülés, n (%) | 37 (47) |
| Császármetszés, n (%) | 42 (53) |
| 5 perces Apgar-pontok <7, n (%) | 9 (11) |
| Veleszületett szívbetegség, n (%) | 12 (15) |
| Agyi vasculopathia, n (%) | 9 (11) |
| Infekció/gyulladás, n (%) | 15 (19) |
| CRP értéke infekció/gyulladás esetén, median (IQR) | 36 (13,5, 85,5) |
| Klinikai görcs, n (%) | 59 (75) |
| Postnatalis nap görcs idején, median (IQR) | 2 (1,3) |
| Hypoglykaemia ‡, n (%) | 20 (25) |
| Irritabilitás/letargia, n (%) | 10 (13) |
| Izomtónus abnormalitás, n (%) | 13 (16) |
| Légzési distress, n (%) | 29 (37) |
| Komplex újraélesztés , n (%) | 7 (9) |

| B | |
|---|---|
| Klinikai adatok, rizikótényezők és klinikai tünetek | Betegek perinatalis vérzéses stroke-kal, n=55 |
| Születési kor (hét), átlag (SD) | 38,5 (1,6) |
| Születési súly (g), átlag (SD) | 3317 (549) |
| Fiú nem, n (%) | 34 (62) |
| Apgar pontok 1 perc, átlag (SD) | 8 (2) |
| Apgar pontok 5 perc, átlag (SD) | 9 (1) |
| Lehetséges születési trauma, n (%) | 9 (16) |
| Hüvelyi szülés, n (%) | 38 (69) |
| Elektív császármetszés, n (%) | 11 (20) |
| Sürgős császármetszés, n (%) | 6 (11) |
| Veleszületett szívbetegség, n (%) | 5 (9) |
| Agyi vasculopathia, n (%) | 6 (11) |
| Infekció/gyulladás, n (%) | 11 (20) |
| CRP értéke infekció/gyulladás esetén, median (IQR) | 36 (13,5, 85,5) |
| Klinikai görcs, n (%) | 34 (62) |
| Posztnatális nap görcs idején, median (IQR) | 2 (1,3) |
| Hypoglykaemia ‡, n (%) | 10 (18) |
| Irritabilitás/letargia, n (%) | 8 (15) |
| Izomtónus abnormalitás, n (%) | 8 (15) |
| Légzési distress, n (%) | 20 (36) |
| Komplex újraélesztés , n (%) | 4 (7) |

‡ Hypoglykaemia definíció szerint <2,6 mmol/l vércukorérték esetén, CRP: C-reaktív protein

láció adatait az *1. táblázatban* foglaltuk össze (12, 13).

A perinatalis stroke leggyakoribb tünete az artériás ischaemiás és a vérzéses stroke esetén a görcs volt (75% és 61%), mely az élet első 2 napjában jelentkezett leggyakrabban. Gyakori volt még a légzészavar (37%), illetve érdekesség, hogy a hypoglykaemiás újszülötteknél is gyakrabban fordult elő, mint az a normál újszülött populációnál várható lenne (25% a PAIS esetén és 18% a PVS-nél) (12, 13).

A leggyakrabban érintett agyterületek PAIS esetén az arteria cerebri media főág területének a stroke-ja (20%), illetve az arteria cerebri media elülső- (22%) és hátulsó ág (19%) a területének a stroke-ja volt (12). Perinatalis vérzéses stroke-ban az agylebenyek egyforma gyakorisággal voltak érintettek: a frontalis és a temporalis lebeny 24–24%-ban, míg a parietalis és az occipitalis lebeny 18–18%-ban. A basalis ganglionok és/vagy a thalamus érintettségét 22%-ban találtuk. Nyolc betegnél (15%) alakult ki később hydrocephalus (13).

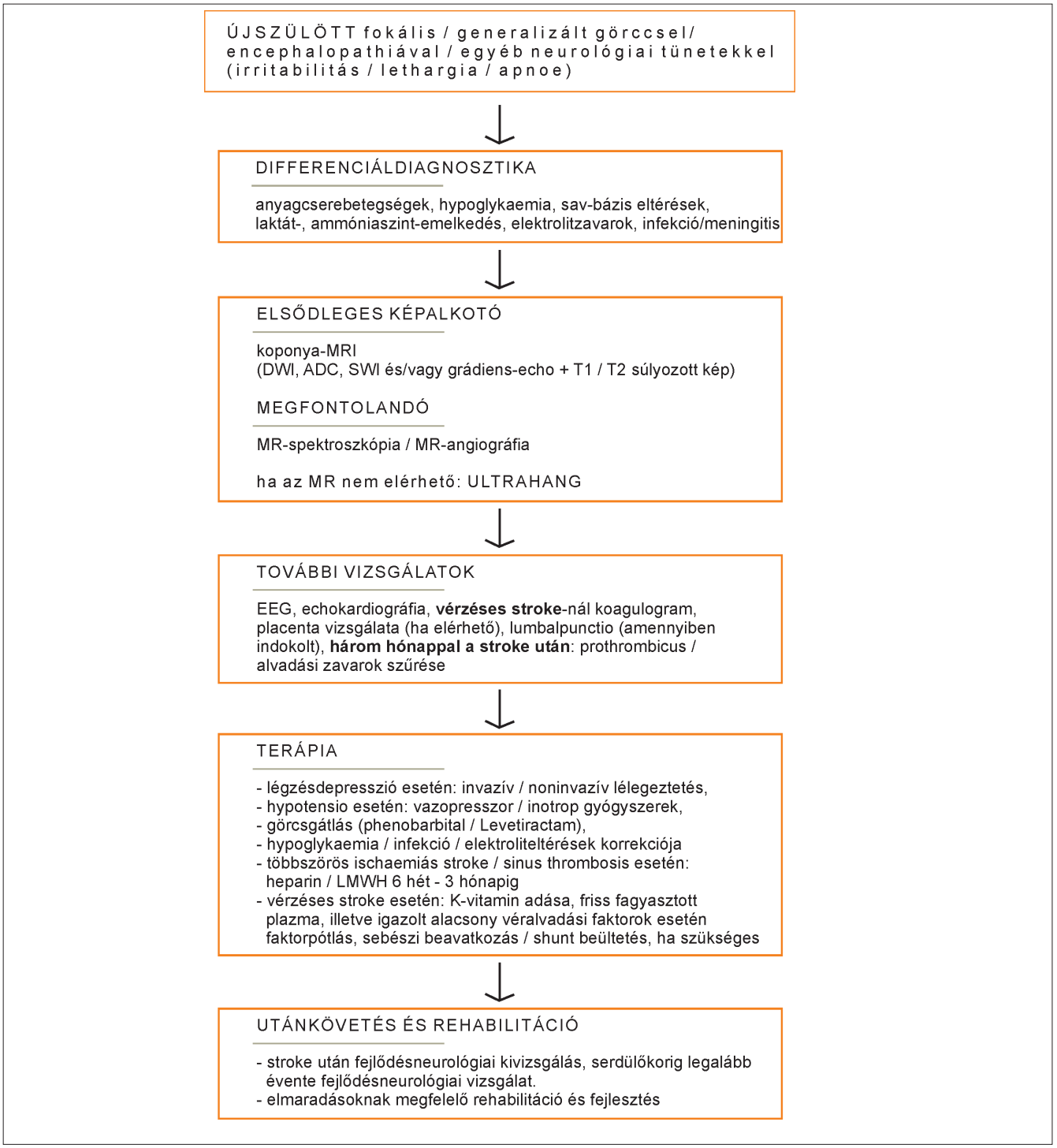
Fontos adat, hogy az összes stroke-os újszülöttek 40%-ának tünetmentes volt a hosszú távú kimenetele. A PAIS-os újszülötteknél 29%-ban alakult ki később cerebral paresis, míg 23%-ban beszédzavar, 21%-ban magatartászavar, 17%-ban kognitív károsodás és 13%-ban epilepszia volt diagnosztizálható (12). PVS esetén cerebral paresist jóval ritkábban, csak 16%-ban találtunk, ugyanakkor a paretikus gyerekek háromnegyedénél diagnosztizáltunk tetraparesist, a cerebral paresis egyik legsúlyosabb formáját. A kóros kimenetelek közül gyakori volt még a magatartászavar (24%), az epilepszia (22%), a beszédzavar (18%) és a kognitív károsodás (14%) (13).

Az érintett agyterületek és a hosszú távú kimenetel közti összefüggést többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva azt találtuk, hogy az arteria cerebri media fő ága területének stroke-ja az összes kóros kimenetel rizikóját szignifikánsan megnövelte (OR: 9,1, 95%CI: 1,7–48,0). Érdekes, hogy a vizsgált hosszú távú kimenetel kóros formái közül a későbbi cerebrel paresis kialakulásának a rizikója növekedett meg (OR: 55,9, 95%CI: 7,8–399,2) (12). Magának a corticospinalis traktusnak az érintettsége, kiterjedt stroke nélkül is emelte a későbbi motoros károsodás rizikóját (OR: 13,5, 95%CI: 2,4–76,3). A többszörös stroke a későbbi epilepszia (OR: 9,5, 95%CI: 1,0–88,9) és magatartászavar (OR: 4,4, 95%CI: 1,1–17,5) rizikóját emelte, míg az infekció/gyulladás a későbbi cerebral paresis (OR: 9,8, 95%CI: 1,4–66,9), kognitív károsodás (OR: 9,2, 95%CI: 1,8–47,8) és az epilepszia (OR: 10,3, 95%CI: 1,6–67,9) rizikóját növelte meg (12). Vérzéses stroke esetén többváltozós logisztikus regresszióval azt találtuk, hogy a parietalis lebeny stroke-ja növelte a cerebral paresis (OR: 6,7, 95%CI: 1,1–41,4) és a kognitív károsodás (OR: 23,6, 95%CI: 2,9–194,9) rizikóját, míg a thalamus és/vagy basalis ganglionok érintettsége a későbbi epilepszia (OR: 7,0, 95%CI: 1,3–37,7) kialakulásával állt összefüggésben (13). Az első klinikai felvétel idején diagnosztizált görcs szintén növelte a későbbi epilepszia kialakulásának rizikóját (OR: 10,8, 95%CI: 1,8–64,3) (13). Azoknak a betegeknek az életkilátásai, akiknek a vérzéses stroke-ja több lebenyt érintett, igen rossz kimenetelük volt. Érdekesség viszont, hogy a frontalis lebenyt érintő vérzéses stroke-nál a vizsgált kóros kimenetelek ritkábban fordultak elő: cerebral paresis, epilepszia vagy kognitív károsodás csak egy esetben sem fordult elő. Fontos hangsúlyozni, hogy e gyerekek kétharmada már iskoláskorú volt az utolsó fejlődésneurológiai vizsgálat idején, amikor ezek a neurológiai eltérések már biztonsággal megítélhetőek. Úgy feltételezzük, hogy a frontalis lebeny a magatartást és a kogníciót egy magasabb komplexitási szinten szabályozza (problémamegoldás, impulzuskontroll és szociális interakciók), ezért ennek a területnek a károsodása csupán egy atipikus fejlődési mintázatban nyilvánulhat meg, de nem eredményez kognitív károsodást (13).

CSVT esetén rossz kimenetelt találtunk, ugyanis a betegek 18%-a még újszülöttkorban elhunyt, és a túlélők közül is – azoknál, akiknél legalább 18 hónapig tartott az utánkövetés – 70%-uk kórosan fejlődött. Ennek legvalószínűbb oka az lehet, hogy az esetek háromnegyedében többszörös sinoidalis érintettséget találtunk, mely a vénás visszaáramlás akadályozása révén jelentősen rontja az egész agyi keringést.

Intrauterin stroke-ot 20 betegnél találtunk. Az ő esetükben talált magasabb arányú kóros kimenetel (67%) azzal magyarázható, hogy az inzultus az agyi fejlődés még koraibb szakaszában következett be, amikor az éretlen agy még érzékenyebb a kóros behatásokra (14). Érdekesség viszont, hogy három esetben már a terhesgondozás során a rutin ultrahangvizsgálatkor kiderült a stroke, ezért fontos, hogy a szülészek is gondoljanak a stroke lehetőségére a magzati ultrahangvizsgálat során. A többi esetben a klinikai tünetek alapján végzett koponya-MR képalkotón került diagnosztizálásra a stroke, és az MR-kép bizonyította, hogy a stroke már magzati korban kialakult.

A veleszületett szívbetegséggel és perinatalis stroke-kal diagnosztizált újszülöttek körében jóval magasabb mortalitást (25%) találtunk, mint a csak szívbeteg (5%) és csak stroke-os (2%, p=0,001) betegek körében. Úgy gondoljuk, hogy a műtéti beavatkozások magas száma, a műtétet követő komplikációk (például veseelégtelenség, szepszis), valamint a szívbetegség és stroke együttes rossz prognózisa járul hozzá a magasabb mortalitáshoz. A szívbeteg stroke-os gyerekek körében a motoros




**2. ábra:** Kivizsgálási irányelv az akut perinatalis stroke-hoz (2)

és globális elmaradás is gyakrabban fordult elő, mint a csak szívbeteg kontroll gyerekek körében, ami feltehetően a stroke által okozott agykárosodás következménye.

A szakirodalom nem egységes a protrombotikus mutációk genetikai szűrésének vonatkozásában, melyet legalább három hónappal a stroke lezajlását követően javasolt elvégezni. Egy populációs szintű prospektív vizsgálat azonban nem talált összefüggést a perinatalis stroke és a protrombotikus mutációk között, ezért nem ajánlott a rutinszerűen kiterjesztett véralvadási vizsgálatok elvégzése (15). A thrombophilia panel elvégzése azokban az esetekben javasolt, ahol a családban előfordult patológiás thrombosis, vagy ahol a perinatalis stroke ismétlődött. Jelen vizsgálatunkkal mi sem tudtunk egyértelmű összefüggést találni a protrombotikus/vérzékenységi mutációk és stroke kialaku-

lása között, azonban a jövőben kiterjesztjük a kutatásunkat eziránybа is.
Az akut perinatalis stroke észleléséről, diagnózisáról, kivizsgálásának menetéről és terápiájáról egy algoritmust készítettünk, melyet a *2. ábrán* foglaltunk össze (2). Az ajánlásunkat célszerű minden esetben az adott beteg körülményeihez és tüneteihez igazítani. További céljaink között szerepel egy országos stroke-regiszter létrehozása, mely segítségével remélhetőleg egységesebben tudjuk a perinatalis stroke-kal diagnosztizált újszülötteket ellátni és utánkövetni, és lehetőségünk nyílik további kutatásokkal ezen újszülöttek vizsgálatának és terápiájának eszköztárát is bővíteni.

## Megbeszélés

Kutatásunkkal Magyarországon először végeztünk populációs szintű vizsgálatot a perinatalis stroke-kal született újszülöttek hosszú távú fejlődésneurológiai kimeneteléről, és összefüggéseket kerestünk a klinikai rizikótényezők és képalkotó vizsgálatok, valamint a kimenetel kapcsolatáról. Továbbá, a nemzetközi irodalomban elsőként határoztuk meg PAIS-ban és PVS-ban az érintett agyterületek sérüléséhez specifikusan társuló hosszú távú fejlődésneurológiai következményeket.
Kutatásunk során megállapítottuk, hogy a perinatalis stroke közép-magyarországi előfordulási gyakorisága megegyezik a szakirodalom által említettel. PAIS 3800 élveszületésből 1 esetben, PVS 5300 élveszületésből 1 újszülöttnél fordult elő, míg a CSVT 11 000 élveszületésből 1 betegnél volt diagnosztizálható. A perinatalis stroke összesített incidenciája 1400 élveszületésből 1 újszülöttnél volt diagnosztizálható.
Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy a stroke által érintett agyterületek és a klinikai rizikótényezők meghatározók a kimenetel szempontjából.
Fontos kiemelni, hogy a perinatalis stroke-kal diagnosztizált újszülöttek 40%-a normális fejlődésneurológiai ütemet mutatott.
A kóros kimenetel rizikóját PAIS esetén az arteria cerebri media fő ága területének stroke-ja, a többszörös stroke, a tractus corticospinalis érintettsége és a fertőzés/gyulladás emelte (12). PVS esetén a parietalis lebeny stroke-ja, a thalamus és/vagy basalis ganglionok területének a stroke-ja, a többszörös stroke és az első klinikai felvétel idején dokumentált görcs állt összefüggésben a kedvezőtlen kimenetellel (13). Emiatt fontos, hogy perinatalis stroke-kal született újszülötteknél az MR képalkotáson kívül EEG is készüljön az első klinikai felvétel idején. Végül, CSVT-ben, in utero stroke esetén és veleszületett szívbeteg és stroke-os újszülöttek körében gyakrabban találtunk kedvezőtlen fejlődésneurológiai kimenetelt, illetve a szívbeteg és stroke-os újszülöttek körében szignifikánsan magasabb volt a mortalitás is.
Ezen ismeretek birtokában az adott beteg várható prognózisa pontosabban felbecsülhető, és a szülőknek adott kimenetelre vonatkozó információk is a feltételezések helyett, inkább tényekre támaszkodnak. Továbbá, a fejlődésneurológiai eltéréseknek az érintett agyterületek sérüléséhez igazodó korai rehabilitációja jobb terápiás hatásfokkal kecsegtet. Az akut perinatalis stroke kivizsgálásának menetéről és terápiájáról irányelvet készítettünk, mely standardizálhatja Magyarországon a perinatalis stroke-kal született újszülöttek kivizsgálását és ellátását. Összegezve úgy véljük, hogy a perinatalis stroke lokalizációjának és kiterjedtségének meghatározásával a prognosztikában és a korai fejlesztésben javíthatunk a stroke-os újszülöttek hosszú távú életminőségén.

**Köszönetnyilvánítás:** Köszönettel tartozunk Professzor *Szabó Attilá*nak, aki kutatásunkat mindvégig támogatta. Köszönjük továbbá Dr. *Gráf Rózsá*nak a hosszú távú fejlődésneurológiai vizsgálatok elvégzését és Dr. *László M. Anná*nak a statisztikai elemzésekben nyújtott értékes segítséget.

## Summary

**Perinatal stroke in the Central-Hungarian region: a population-based study**
Eszter Vojcek MD, First Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

*Perinatal stroke encompasses a heterogenous group of neurological syndromes due to cerebrovascular diseases, leading to chronic neurological sequelae in most of the cases. The overall incidence of perinatal stroke is ~1 in 1100 live births and in the acute period strokes are classified as perinatal arterial ischemic stroke, cerebral sinovenous thrombosis and perinatal hemorrhagic stroke. Even though neonates with stroke develop normally in 40% of the cases, most patients develop long-term neurological sequalae presenting as cerebral palsy, epilepsy, cognitive impairment, behavioral problems, language delay, visual field defect or hearing loss. Between 2007 and 2017 in the Central Hungarian Region with population-based study we analyzed the incidence, the clinical risk factors, MR findings and long-term neurodevelopmental outcome of neonates with perinatal stroke. We also included our proposed management guideline on the diagnosis and management strategies of acute perinatal stroke.*

*KEYWORDS perinatal stroke, arterial ischaemic stroke, venous sinus thrombosis, haemorrhagic stroke, neurodevelopmental outcome*

## Irodalom


1. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, et al. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics, 2007; 120(3):609-16.
2. Vojcek E, Seri I. Perinatalis stroke: Összefoglaló közlemény és vizsgálati irányelv. Orvosi Hetilap, 2022; 163. In press.
3. Dunbar M, Mineyko A, Hill M, et al., Population Based Birth Prevalence of Disease-Specific Perinatal Stroke. Pediatrics, 2020; 146(5):. e2020013201.
4. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, et al. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. Acta Paediatr. 2009; 98(10):1556-67.
5. Biswas A, Mankad K, Shroff M, et al. Neuroimaging Perspectives of Perinatal Arterial Ischemic Stroke. Pediatr Neurol 2020; 113:56-65.
6. Husson B, Hertz-Pannier L, Renaud C, et al. Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. Pediatrics 2010; 126:912-8.
7. Rorden C et Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. Behav Neurol. 2000; 12:191-200.
8. Brunet O, Lézine I, et Josse D. Brunet-Lézine révisé: échelle de développement psychomoteur de la premičre enfance: manuel BLR-C. Issy-Les-Moulineaux (France): Etablissements d'Applications Psychotechniques. 1997.
9. Bayley N. BSID-II: Bayley Scales of Infant Development (Second edition). Hartcourt Brace & Company, San Antonio. 1993.
10. Roid GH. Stanford Binet intelligence scales (5th ed.). Itasca, IL: Riverside Publishing. 2003
11. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. Wiley. 2000.
12. Vojcek E, Jermendy A, Laszlo AM, et al. The role of brain territorial involvement and infection/inflammation in the long-term outcome of neonatal arterial ischemic stroke: a population-based cohort study. Early Human Development, 2021. Jul; 158: 105393.
13. Vojcek E, Graf R, Laszlo AM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of term neonates with perinatal hemorrhagic stroke: a population-based study. Developmental Medicine & Child Neurology, 2022. DOI: 10.1111/DMCN.15149
14. Vojcek E, Csécsei M, Flach E, et al. (Perinatal stroke - from symptoms to follow-up). Ideggyogy Sz., 2018. 71(3-04):127-36.
15. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, et al. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. Blood 2017; 129:2793-800.


### Útravaló tudnivaló

- Az akut perinatalis stroke a kialakulás patomechanizmusa szerint lehet perinatalis artériás ischaemiás stroke, cerebralis vénás sinus thrombosis vagy perinatalis vérzéses stroke.
- A diagnózis felállításához és a stroke kiterjedésének pontos megítéléséhez MR képalkotó használata szükséges.
- Bár a stroke-os újszülöttek 40%-a később tünetmentesen fejlődik, a kóros neurológiai kimenetelek között előfordulhat cerebral paresis, epilepszia, kognitív károsodás, magatartászavar, beszédzavar és/vagy érzékszervi károsodás, ezért fontos, hogy legalább iskoláskorig évente fejlődésneurológiai vizsgálat történtjen, és az elmaradásoknak megfelelő fejlesztés.

### Tesztkérdések

**1. Milyen lehetséges kimenetele lesz az arteria cerebri media fő ága által érintett terület stroke-jának?**

a) Cerebral paresis
b) Epilepszia
c) Kognitív károsodás/Magatartászavar
d) Beszédzavar
e) Mindegyik

**2. Milyen hosszan kell utánkövetni a perinatalis stroke-on átesett újszülötteket?**

a) A tünetmenteseket nem kell
b) A tünetmenteseket és a tüneteseket is kell 1 éves korig
c) 3-4 éves korig évente
d) Serdülőkorig évente
e) Életük végéig

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


**Papp Magor (főszerk.):**

**EGÉSZSÉG ELVITELRE**

**Minden, amit önmagadért tehetsz**

*Ez az interaktív könyv az Olvasóra szabott, teljesíthető célok kijelölése révén valós segítséget nyújthat egy egészségesebb életforma megtalálásához.*

**Mérete: B5** ■ **Terjedelme: 362 oldal** ■ **Ára: 4000 Ft**

**www.semmelweiskiado.hu**

# Hasi terime ritka oka gyermekkorban

**Fang-Tóbiás Adrienn dr., Mona Tamás dr.**
Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház, Gyermeksebészeti és Traumatológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Ralovich Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Fang-Tóbiás Adrienn dr.
1125 Budapest, Diós árok 1-3.
E-posta: fang-tobias.adrienn@janoskorhaz.hu

*ÖSSZEFOGLALÁS Az 5 éves kislányt hónapok óta tartó hasfájást követően akutan jelentkező állapotromlás, hányás miatt, akut has diagnózissal vettük fel osztályunkra. Édesanya elmondása során fény derült arra, hogy a gyermek rágcsálja a haját, mindent a szájába vesz, haját megeszi, emiatt felmerült trichobezoár lehetősége. A feltételes diagnózisunkat képalkotó eljárásokkal nem sikerült igazolni, narcosisban endoscopiát végeztünk. A trichobezoárt endoszkóppal igazoltuk, eltávolítása azonban ily módon nem volt kivitelezhető, a trichobezoár mérete miatt nyílt feltárást, laparotomiát kellett végezni. A bélelzáródást okozó trichobezoár gyermekkorban ritka kórkép, mégis gondolnunk kell rá a krónikus hasfájás differenciáldiagnosztikájánál. Ezen betegek esetében rendkívül fontos szerepe van a pszichológiai utógondozásnak.*

*KULCSSZAVAK trichobezoár, hajevés, krónikus hasfájás, Rapunzel-szindróma, trichotillomania*

## Bevezetés

A hasfájás a csecsemő- és gyermekkor leggyakoribb tünete. A gyermekek 10%-ánál figyelhető meg visszatérő hasfájás, ami alatt 3 hónapos perióduson belül fellépő 3–4 hasfájásos epizódot értünk. A hasfájás okai 3 kategóriába oszthatók: organikus, funkcionális vagy pszichés. Organikus okot az esetek csak mintegy 5–10%-ában lehet kimutatni. A trichobezoár egy ritka kórkép, mikor a haj a gyomorba, valamint vékonybélbe kerül, és ott felgyülemlik. A „bezoár" elnevezés az arab badzehr és a perzsa panzehr szavakból ered, ami ellenszert jelent (1). A babonás nép még a 20. század elején is gyógyító erőt tulajdonított neki. A bezoár szóról egy vadkecskefajt is elneveztek, a bezoárkecskét *(Capra aegagrus aegagrus)*, mely valószínűleg a házikecske *(Capra aegagrus hircus)* őse (2).
A bezoár nem más, mint a megemésztetlen anyagokból képződött, szorosan összetapadt csomó, mely képtelen távozni a gyomorból. Általában azoknál fordul elő, akik valamilyen pszichiátriai rendellenességben szenvednek, megrágják és lenyelik a saját hajukat. A tünetek megtévesztőek, és általában alhasi panaszokkal, emésztési problémával járnak. Az esetek többségében a beteg trichophagiától szenved, s a diagnózis olyan későn következik be, mikor már csak a műtét segíthet. A Rapunzel-szindróma a trichobezoár egy ritka formája, mikor a haj a vékonybélbe kerül (3). A betegséget a Grimm testvérek egyik meséjéről nevezték el, melyben a főszereplő Rapunzel, aki hosszú haját egy börtöntoronyból leengedte, hogy a herceg azon felmászva ki tudja őt szabadítani (4). E hosszú, lelógó hajfonathoz való hasonlóság alapján kapta a szindróma az elnevezését (5). Ha a trichobezoár a gyomor határait meghaladja, Rapunzel-szindrómáról beszélünk.

## Esetismertetés

Az 5 éves gyermeket háziorvos utalta vidéki kórházba néhány napja kezdődő hasfájás, többszöri hányás, exsiccosis miatt. A szülő elmondása szerint görcsös hasi panaszai krónikusan, 4 hónapja fennállnak, melyeket időnként hányás is kísér. Egy hónappal kórházi felvétele előtt kivizsgálása során laborvizsgálatok, és hasi ultrahang is történt, melyek kóros elváltozást akkor még nem igazoltak. Jelen panaszai miatti felvételekor belszervi statusából sápadt küllem, bevont lepedékes nyelve, valamint bal felhasi régióban tapintható, ping-pong labda nagyságú, mobilis, fájdalmas terime emelendő ki. Akut panaszai miatt ismételt hasi ultrahangvizsgálata történt, mely során a középvonalban a

köldök fölött, a hasfalon kb. 3 mm-rel a bőrfelszín alatt, egy 5x4 mm-es echomentes területet írtak le, melyben vékonybélkacs sejthető, Ezek alapján kezelőorvosaiban kizárt hasfali sérv, illetve letokolt folyadékgyülem gyanúja vetődött fel. A gyermek ekkor került áthelyezésre további kezelés céljából gyermeksebészeti osztályunkra. Fizikális vizsgálata során a diónyi terimét továbbra is tapintani lehetett. A terime mögött hasfali sérv lehetőségét kizártuk. Natív hasi rtg. vizsgálat *(1. ábra)* során jobb oldalon a coecum területén 30 mm széles nívó ábrázolódott, mely felvetette subileus gyanúját, ami magyarázta hányásos panaszait.

Édesanyával történt hosszas beszélgetés kapcsán elmondta, hogy észrevette, hogy a gyermek rágja a haja végét, illetve a körmét. Ez felvetette panaszai hátterében trichobezoár lehetőségét. Az elvégzett hasi ultrahang vizsgálattal kóros eltérést kimutatni nem tudtunk. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat erősen szubjektív és vizsgálófüggő, a korábban leírt 5x4 mm-es elváltozást nem tartottuk kórjelzőnek. Az elváltozást közvetlen a hasfal alatt látták és hasfali sérvét fizikális vizsgálattal ki tudtuk zárni. (Későbbiekben igazolódott, hogy a korábban leírt elváltozás a gyermek betegségével és annak lefolyásával nincs összefüggésben.)

Kontrasztanyagos nyeletéses vizsgálattal *(2. ábra)* szintén nem tudtuk igazolni a trichobezoár jelenlétét.

Hasi CT-vizsgálatot a nagy sugárterhelés miatt elvetettük. CT-n a bezoar intragastricusan körülhatárolt inhomogén tömeget mutatna, amely „foltos gázmintából" vagy „összenyomott koncentrikus gyűrűs" mintából áll, a megrekedt levegő és ételtörmelék jelenléte miatt (6).

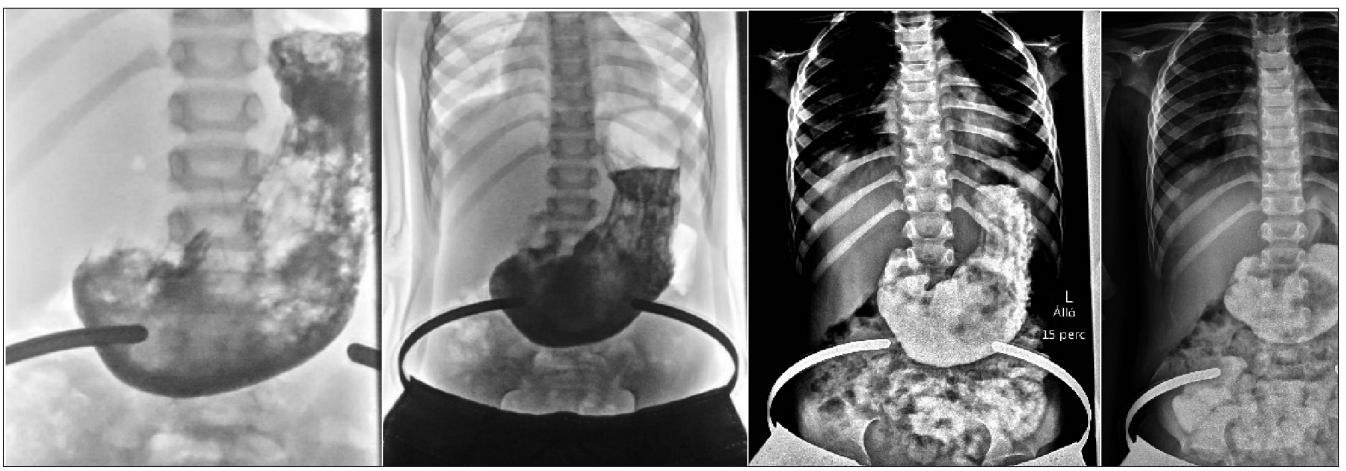
MR-vizsgálaton a trichobezoar alacsony denzitása miatt könnyen összetéveszthető a levegővel (7), ennek ellenére MR-vizsgálat elvégzése felvetődött bennünk, de mivel ebbel az életkorban a vizsgálat csak altatásban kivitelezhető, az esetleges terápiás megoldás lehetősége miatt végül gasztroszkópia mellett döntöttünk.

Narcosisban elvégeztük a vizsgálatot, mely során kb. férfiökölnyi szőrcsomót találtunk, mely kb. a duodenum leszálló szárában is követhető volt *(3. ábra)*.

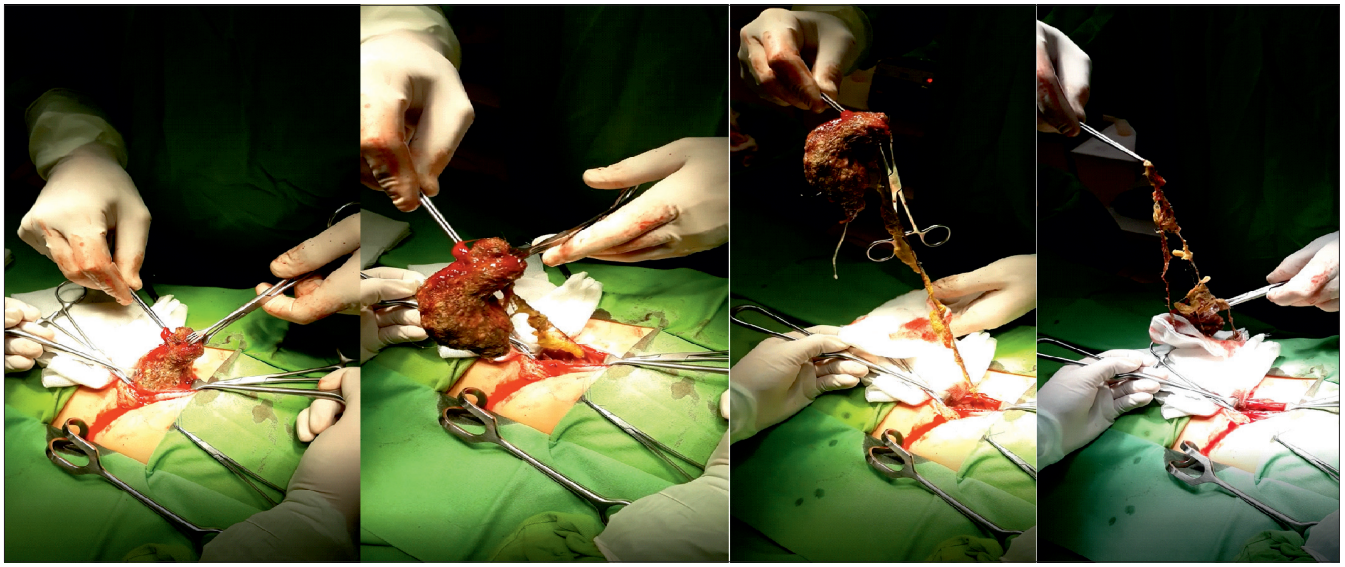
Eltávolítása gastroszkóppal nem volt lehetséges a bezoár mérete miatt. Laparotomiát és gastrotomiat végeztünk, melynek során az

**1. ábra:** Natív hasi röntgen gyermeksebészeti osztályon felvétele napján. A rekesz alatt szabadlevegő nem ábrázolódik. Egyenletes gázeloszlású be-

**3. ábra:** Gastroscopia: Az antrumban egészen a pylorusig szőrszálakat tartalmazó idegentest látható, mely kb. férfiökölnyi. Trichobezoar. A pyloruson keresztül is követhető a terime egészen a duodenum leszálló szakaszáig. Eltávolítása endoszkóppal nem lehetséges.




**2. ábra:** Kontrasztanyagos nyeletéses röntgen (1-5-15-45 perc): A duodenojejunalis határig követhető a kontrasztanyag, illetve a colon descendesnek megfelelően is látható halvány gastrographin telődés. A csípőlapátok felett egy tágabb jól körülhatárolt gázárnyék látható.



**4. ábra:** Műtét. A gyomorban tapintható a korábban leírt terime. Az elülső falán hosszanti metszést ejtünk. Szervfogó segítségével kiemeljük a szőrcsomót, melyet a duodenumba lógó részével együtt in toto eltávolítunk.

összeálló szőrcsomót eltávolítottuk *(4. ábra)*. A duodenumba tápláló szondát, illetve a gyomorba detensionáló szondát hagytunk hátra.

A posztoperatív időszakot zavartalanul töltötte, antibiotikus kezelést kapott, gyomorszonda védelem mellett a jejunalis szondatáplálását hamar felépítettük. Passage megindult. A posztoperatív 5. napon per os táplálását elkezdtük, 6. napon a szondákat eltávolítottuk.

Pszichológiai konzílium során fény derült arra, hogy a gyermek 3 hónapos kora óta előszeretettel eszik tárgyakat, ruhákat, cérnát, szöszöket, hajat, testápolót stb. Korai mozgás- és beszédfejlődése volt, mindig nagyon aktív volt, nehezen lehetett lekötni. A betegség hátterében óvodai beilleszkedési problémák, szorongás, hiperaktív magatartászavar volt valószínűsíthető, a gyermek és a család pszichológiai gondozásba vétele megtörtént, pszichológiai kezelése lakóhelyükhöz közel ambulánsan folytatódott. Jelen tudomásunk szerint ezidáig panaszai nem ismétlődtek.

## Megbeszélés

Gyomorbezoár nem vagy nehezen emészthető anyagok összetömörülése, meszesedése következtében alakul ki, az endoszkópiára kerülők kevesebb mint 1%-ánál fordul elő. A gyomorürülés zavara gyomorműtét, vagotomia után sokkal gyakoribb, de normál motilitás mellett is kialakulhat. Gyerekkorban emocionális, pszichés zavarokban, mentális retardációban is előfordulhat. A pszichiátriai kórképekhez társuló haj megevése során az a gyomorredőkben vagy más bélszakaszokban megtapad, étellel keveredve bezoárt (trichobezoárt) képezhet. A növényi eredetű bezoár (phytobezoár) emészthetetlen növényi rostokból alakulhat ki, mint például napraforgómag, kukorica, fűfélék evése (8). A gyógyszerek okozta bezoár (farmakobezoár) esetén a gyógyszer rossz oldódásának vagy a gyomormotilitás-zavarának van szerepe. A tünetek lassan fejlődnek ki, és nem specifikusak, gyomortáji hasi fájdalom, tapintható terime, hányás, hányinger, teltségérzés. Társulhat bakteriális és gombás kolonizáció is, ez okozhat rossz szagú leheletet. A vékony- és vastagbélben lévő bezoárok okozhatnak bélelzáródást, perforációt. A bezoár összetevőit tekintve különböző lehetőségeink vannak. A kis méretű növényi bezoárok oldására alkalmazható a celluláz enzim tabletta. Gyomormosás és oldódási terápiaként kóla és papain alkalmazásával is próbálkoztak, de a trichobezoárok mérete és sűrűsége korlátozta ezen módszerek sikerességét. A gyógyszeres oldás kombinálható a kő endoszkópos úton történő mechanikus feldarabolásával és részletekben történő eltávolítással, ez a módszer valamivel hatékonyabb a fitobezoár és a laktobezoár esetében. A haj eredetű bezoárok, a nagyobb növényi eredetű bezoárok és a más idegentest körül kialakult bezoárok sebészi eltávolítást igényelnek. A műtét esetében a laparotomia a leggyakrabban elvégzett eljárás. Mivel ezek a betegek gyakran nagyon későn és nagy intraluminalis tömeggel jelentkeznek, a laparoszkópos megköze-

lítés a legtöbb esetben nem lehetséges, különösen gyermekeknél és kis felnőtteknél, ahol a laparoszkópos munkaterületet a beteg mérete is korlátozza. (9) Ennek ellenére *Bustos és munkatársai* leírtak egy nagy gyomor-trichobezoár sikeres laparoszkópos kezelését egy 12 éves lánynál (10). A trichotillomaniát először 1889-ben írták le (11), és 2000-ből 1 embert érint a teljes populációban. Ez magába foglalja a haj alopeciaig történő kihúzását, mely leggyakrabban a hajas fejbőrt érinti, bár a szempillák, a szemöldök és a hónalj is potenciális terület. Ezeknek a betegeknek csak 30%-ánál alakul ki trichophagia, és azoknak kb. 1%-ánál alakul ki trichobezoár, amely műtéti ellátást igényel. A trichotillomaniás eseteknek csak 14%-a fordul elő 7 éves kor előtt.(1) Ha a betegség serdülőkorban vagy felnőttkorban jelentkezik, akkor nagyobb a valószínűsége annak, hogy krónikus és más pszichiátriai rendellenességekkel, például szorongással, depresszióval és rögeszmés-kényszeres betegséggel társul. Ha a trichophagia megismétlődik és hosszú ideig fennáll, a hajszálak a gyomorredőkben felhalmozódnak. A betegek legalább 10%-ánál pszichiátriai zavarok, viselkedési rendellenességek vagy mentális retardáció áll fenn, és gyermekeknél az esetek jelentős részénél a közelmúltban bekövetkezett, közeli családtag halálával vagy a szülők különválásával, bántalmazással vagy egyéb társadalmi-gazdasági hátrányokkal hozták összefüggésbe a panaszokat (12). Trichobezoár esetén célszerű a gyermek haját rövidre vágni, szükséges a megelőző kezelés és a beteg nyomon követése.

Egy 2017-ben a Journal of Pediatric Surgeryben megjelent cikkben 2 gyermekkori trichobezoár esetéről számolnak be. Az első egy 8 éves kislány esete, aki évek óta felhasi panaszokkal jelentkezett visszatérő betegként. A gyermeket dyspepsia diagnózissal kezelték konzervatívan vidéki kórházakban. Klinikai kivizsgálás során, a szülők beszámoltak arról, hogy a gyermek az utóbbi egy évben hajszálakat eszik. Fizikális vizsgálattal egy kb. 5×6 cm átmérőjű mobilis kemény terimét lehetett tapintani az epigastrialis régióban. Felmerült bezoár diagnózisa, melyet ultrahangvizsgálattal és kontrasztos nyeletéses vizsgálattal igazoltak. Sebészi feltárás során a gyomorból egy nagy trichobezoárt távolítottak el, mely megtartotta a gyomor alakját. A posztoperatív időszak zavartalan volt, a beteget stabil általános állapotban emittálták (13). A másik esetben egy 6 éves kislányt mutattak be, akit sokkos állapotban vittek a sürgősségi osztályra egy hete tartó súlyos hasfájás, láz, többszöri hányás miatt. Fizikális vizsgálattal kemény, defanse-os hasat lehetett tapintani. Peritonitisszel szövődött bélperforatiót gyanítottak, melyet röntgennel igazoltak. Reanimatiót követően sürgősségi laparotomiat végeztek. Feltárás után kb. 200 ml gennyes folyadék ürült. A beleket átnézve a gyomor elülső falán két apró perforációt, és néhány perforációt megelőző állapotot találtak. A gyomorban kb. 6×6 cm-es kemény terime volt. A perforáció felett ejtett metszéskor egy nagy, gyomor alakú trichobezoár került elő, melyet eltávolítottak. A perforációt elvarrták, bélresectio nem történt. A szülők később megerősítették a hajfogyasztás kórtörténetét. Műtét után a beteg állapota fokozatosan javult, komplikáció nem volt, a beteget panaszmentesen emittálták (13).

Egy másik, 2020-ban megjelent ausztrál cikkben egy 7 éves kislány esetéről számolnak be. A kislány appendicitisre jellemző tünetekkel került felvételre. Fizikális vizsgálattal a középső hasi régióban egy mobilis, kolbász alakú terimét lehetett tapintani. Hasi ultrahang a jobb fossa iliaca területén egy echogén tömeget írt le, az appendixet nem sikerült látótérbe hozni, de az appendicitist nem lehetett kizárni. A hasban nagy mennyiségű szabad hasi folyadékot írtak le. Röntgenfelvételen vékonybélileus képe ábrázolódott. A romló klinikai állapot, a képalkotókon látott eltérések miatt laparoszkópia mellett döntöttek. Műtét során extrém módon kitágult proximalis vékonybelet, és nagy mennyiségű szabad hasi folyadékot találtak. Az appendix épnek tűnt, a distalis vékonybélkacs összeesett. A vékonybeleket végigkövetve a duodenalis átmenettől kb. 60 cm-re egy nagy terimét találtak. Nyílt feltárás mellett döntöttek. Egy 15×5×3 cm nagyságú, henger alakú, a gyomor alakját felvevő hajcsomót találtak. A bezoárt eltávolították, a beleket suturázták. A trichobezoár 96 gramm tömegű volt. A műtét után hosszasan beszélgettek a kislány szüleivel, és kiderült, hogy 4 éves korában trichotillomaniában és trichophagiában szenvedett. Mindig úgy tűnt, hogy fizikai fáradtságra adott válaszként jelentkezett, például egy óvodai hosszú nap végén. Ez a viselkedés kopasz foltokat eredményezett a fejbőrén, ami miatt szülei borotválták a fejét, hogy megakadályozzák annak folytatását. Körülbelül 12 hónap elteltével nem volt objektív, folyamatos bizonyíték erre a magatartásra, és vélhetően spontán megszűnt. Ennek eredményeként akkor még nem kértek szakmai segítséget. Mindkét szülő tagadta a közelmúltbeli társadalmi stresszfaktorok fennállását, és nem figyeltek fel lányuk szokatlan viselkedésére. Úgy tűnt, hogy valóban szerető szülők, és a kezelő sebész észrevételei alapján nem volt utalás a családi diszfunkcióra. A beteg zavartalanul gyógyult, posztoperatív 5. napon emittálták (1). A szülők gyermekkori és serdülőkori mentálhigiénés szolgálathoz fordultak segítségért a trichotillomaniához és trichophagia kialakulásához vezető magatartási problémák, valamint a nem kívánt viselkedés leküzdéséhez.

## Következtetések

Az akut vékonybél-elzáródást okozó trichobezoár egy gyermekekben rendkívül ritka állapot. Gyanakodnunk kell olyan gyermeknél, akinél krónikus hasi fájdalom, tapintható rezisztencia és akut vékonybél-elzáródás jelei vannak, különösen akkor, ha kórtörténetében trichotillomania fordul elő.


## Summary

**Abdominal space is a rare cause in childhood**

Fang-Tóbiás A, et al. North-Central Buda Center, New St. John's Hospital, Department of Pediatric Surgery and Traumatology, Budapest

*The 5-year-old girl was admitted to our department with an acute abdominal diagnosis due to acute deterioration and vomiting after months of abdominal pain. During her mother's narration, it became clear that the child was chewing her hair, taking everything in her mouth, eating her hair, which raised the possibility of a trichobesoar. Our conditional diagnosis could not be confirmed by imaging procedures, and endoscopy was performed in narcosis. The trichobesoar was confirmed with an endoscope, but its removal was not possible in this way, due to the size of the trichobesoar, an open excavation and laparotomy had to be performed. Trichobesoar, which causes intestinal obstruction, is a rare disease in childhood, yet we need to think about it in the differential diagnosis of chronic abdominal pain. In these patients, psychological aftercare plays an extremely important role.*


*KEYWORDS trichobezoar, hair loss, endoscopy, chronic abdominal pain, Rapunzel syndrome, trichotillomania*

## Irodalom


1. Kwok AMF. Trichobezoar as a cause of pediatric acute small bowel obstruction. Clin Case Rep., 2020 aug; 166-70.
2. Takada T, Kikkawa Y, Yonekawa H. Bezoar (Capra aegagrus) Is a Matriarchal Candidate for Ancestor of Domestic Goat (Capra hircus): Evidence from the Mitochondrial DNA Diversity. Biochem Genet. 1997; 35. 315-26.
3. Appak YC, Ertan D, Karakoyun M et al. The cause of abdominal mass in a child with celiac disease: Rapunzel syndrome. A case report. Sao Paulo Med J. 2019; 137:292-294.
4. Grimm J, Grimm W. „Rapunzel" Kinder- und Hausmärchen, Göttingen: Verlag der Dieterichschen Buchhandlung, 1857.
5. Khanna K, Tandon S, Yadav DK et al. Rapunzel syndrome: a tail too long to tell! BMJ Case Rep., 2018.
6. Saber M, Namdev R et al. Rapunzel syndrome. Radiopaedia, https://radiopaedia.org/articles/rapunzel-syndrome-1.
7. Barrows A, Vachon T, Campin R, et al. Trichobezoars Detected and Treated Based on Plain Radiography. Mil Med. 2015 Oct; 180(10).
8. Garcia-Ramirez BE, Nuno-Guzman CM, Zaragoza-Carrillo RE, et al. Small-bowel obstruction secondary to ileal trichobezoar in a patient with Rapunzel syndrome. Case Rep Gastroenterol. 2018; 12(3):559-65.
9. Nour I, Abd Alatef M, Megahed A, et al. Rapunzel syndrome (gastric trichobezoar), a rare presentation with generalised oedema: case report and review of the literature. Paediatr Int Child Health. 2019; 39(1):76-8.
10. Bustos R, Gheza F, Masrur M. Snapshot in surgery: how do you approach this 12-year-old girl. Clin Case Rep. 2018 Jun-Jul; 1389-90.
11. Hallopeau H. Alopecie par grattage (trichomania ou trichotillomania). Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1889. 440-1.
12. Cannalire G, Conti L, Celoni M. Rapunzel syndrome: an infrequent cause of severe iron deficiency anemia and abdominal pain presenting to the pediatric emergency department. BMC Pediatr.2018; 18:125.
13. Amit Kumar Sinha. Pediatric gastric trichobezoars with acute life threatening and undifferentiated elective bipolar clinical presentations. Journal of Pediatric Surgery Case Report, 2017 Jan; 5-7.
6. San Martín-García I, Aguilera-Albesa S, Zazpe-Cenoz I, Yoldi-Petri ME. RevNeurol 2015;60 (08):351-4 doi: 10.33588/rn.6008.2014472. Recurring post-traumaticgrowingskullfracture
7. Mierez R, Guillén A, Brell M, Cardona E, Claramunt E, Costa JM. Neurocirugia (Astur). 2003; 14(3): 228-34. doi:10.1016/s1130-1473(03)70542-9.:Fracturaevolutiva de cráneoen la infacia. Presentación de 12 casos [Growingskullfracture in childhood. Presentation of 12 cases].


### Útravaló tudnivaló

- A trichobezoár ritka, de fontos differenciáldiagnózis a krónikus hasfájás, és az epigastrialis tapintható terime esetén.
- A változatos megjelenés miatt a korai diagnózis elengedhetetlen a késői szövődmények elkerülése végett.
- Ez egy sebészeti úton jól kezelhető betegség, mely bár a legtöbb esetben kedvező kimenetelű, a gyomor perforációja következtében fellépő hirtelen állapotromlás súlyos peritonitist okozhat, ha nem kerül időben felismerésre és kezelésre.

### Tesztkérdések

**1. Hogy nevezzük a haj eredetű bezoárokat?**

a) fitobezoár
b) laktobezoár
c) dioszfirobezoár
d) trichobezoár
e) farmakobezoár

**2. Mi a trichobezoárok kezelési módja?**

a) otthoni megfigyelés
b) műtét
c) gyógyszeres kezelés
d) szoros kórházi observatio
e) gyomormosás

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

# Immunmoduláció spinalis muscularis atrophia génpótló terápiája során

**Mikos Borbála dr.[1], Schunk Cecília dr.[2], Balázsfi Réka dr.[1], Dezsőfi-Gottl Antal dr.[3], Bányász Edina dr.[1], Jakus Rita dr.[4], Fogarasi András dr.[4], Velkey György János dr.[5]**

[1] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest (Osztályvezető főorvos: Mikos Borbála dr.)

[2] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, III. Sz. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Budapest (Osztályvezető főorvos: Szabolcs Andrea dr.)

[3] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai és Hepatológiai Osztály, Budapest (Osztályvezető egyetemi docens: Dezsőfi-Gottl Antal dr.)

[4] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Gyermekneurológiai Osztály, Budapest (Osztályvezető főorvos: Fogarasi András dr.)

[5] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Mikos Borbála dr.
1146 Budapest, Bethesda u.3.
E-posta: mikos.borbala@bethesda.hu

*ÖSSZEFOGLALÁS A génpótló terápia új lehetőség a spinalis muscularis atrophiában szenvedő gyermekek életkilátásainak és életminőségének javítására. Az adenovírusvektorral keringésbe juttatott transzgén által indukált súlyos szisztémás immunreakció esetén a konvencionális szteroid-immunszuppresszió intenzifikálása válhat szükségessé. Cikkünkben annak a génterápián átesett gyermeknek a kórlefolyását ismertetjük, akinél a nagyfokú transzaminázérték-emelkedés miatt elsőként alkalmazott szteroid-lökésterápiával szövődmény nélkül rendezhető volt a májérintettség. Az eset kapcsán utalunk a terápiát követő második hónapban is lehetséges szervi érintettség fokozott kockázatára és a tartós szoros betegkövetés fontosságára.*

*KULCSSZAVAK adenovírus, génpótló terápia, immunszuppresszió, spinalis muscularis atrophia, szteroid*

## Bevezetés

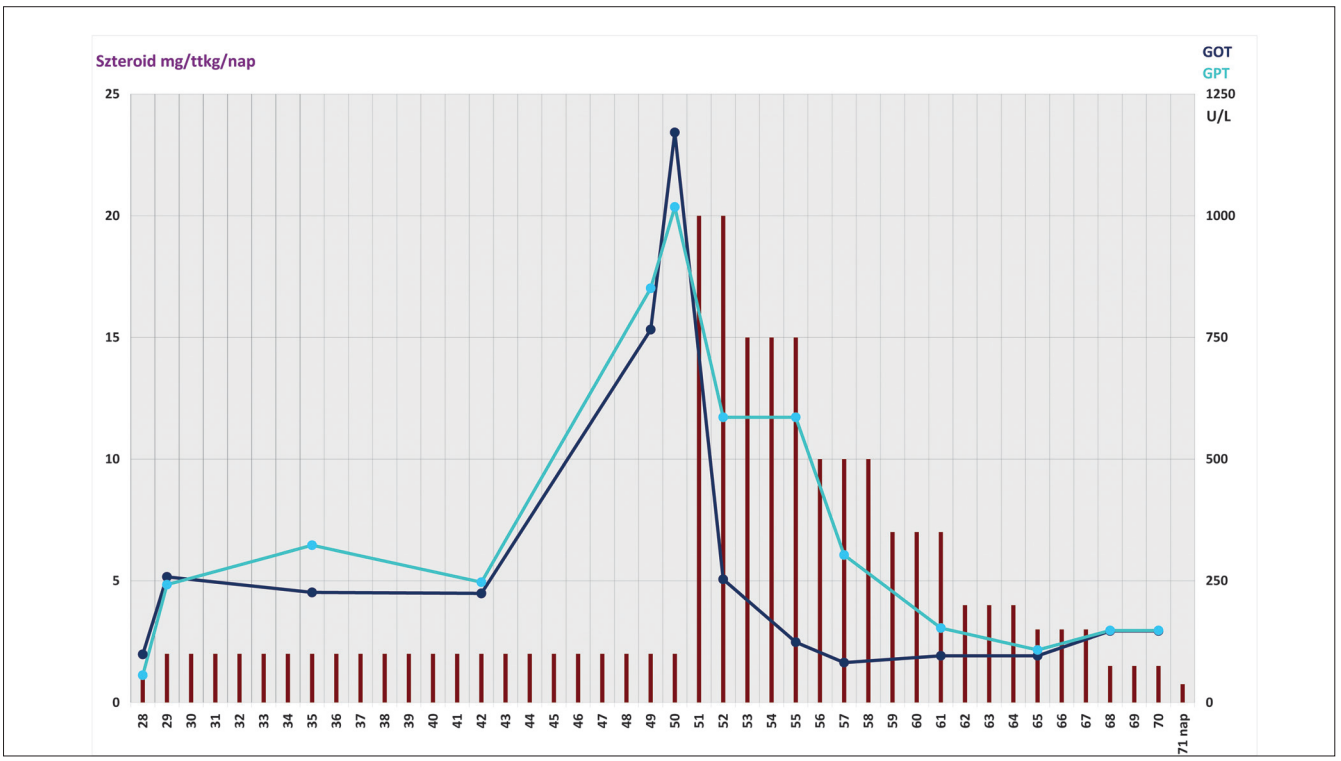
A súlyos spinalis muscularis atrophiában (SMA) szenvedő betegeknél évtizedeken át csak az állapotromlás lassítására, és a szövődmények ellátására korlátozódhatott a komplex szupportív terápia. A legsúlyosabb típusban: SMA1 esetén a nyelésképtelenség eszközös táplálást, a légzési elégtelenség folyamatos gépi lélegeztetést tett szükségessé. Bár a csupán 7 hónapos átlagos túlélés a korszerű technológia, és multidiszciplináris gondozás eredményeként javult, és az egyéves kort az SMA1 -betegek kb. 50%-a megéri, azonban a 20 hónapos túlélés csak 25% (1-4). Mind a szülők, mind az orvostársadalom várta azokat a genetikai hibára irányuló terápiás lehetőségeket, melyek megnövelik a betegek életkilátásait, és javítják életminőségüket. Az áttörést 2016-ban az intrathecalis nuszinerszen (5, 6), 2019-ben az intravénás onaszemnogén abeparvovek (7, 8), 2021-ben az orális riszdiplám hozta meg (9).

A három betegségmódosító terápiás készítmény hatásának lényege az izmokat beidegző motoneuronok működését biztosító túlélő fehérje (SMN: survival of motor neuron) képződésének elősegítése. A nuszinerszen és a riszdiplám az *SMN2* génről történő transzláció során alternatív hasítás (splicing) befolyásolásával segíti elő a normál funkciójú SMN fehérje képződését, az onaszemnogén abeparvovek a betegségért felelős, deléciót szenvedett *SMN1* gén pótlásával fejti ki hatását. A génpótló terápia testtömeghez adaptált dózisú szisztémás adása révén dózisfüggő szisztémás mellékhatásokkal járhat a T-sejt-mediált immunreakció következtében. Ezért a készítmény beadása előtti naptól két hónapon át a betegek a transzaminázérték emelkedése mértékétől függő dózisban szteroid-immunszuppresszióban részesülnek. Az ajánlott napi prednisolon dózis 1 mg/ttkg az első 30 napban, amit a következő 28 nap alatt fokozatos leépítés követ, amennyiben a májenzimértékek nem haladják meg a normál felső határ kétszeresét (8). Progresszív emelkedés azonban szte-

roid-lökésterápiát tehet szükségessé az akut májelégtelenség megelőzése érdekében (10).
A Bethesda Gyermekkórházban 2019. október és 2021. augusztus között 16 gyermeknél történt génpótló kezelés, a legidősebb gyermeknél 34 hónapos korban, aktuális testsúlyához (9,6 kg) adaptálva 55,3 ml ($2\times10^{13}$ vg/ml) egyszeri intravénás dózisban. A konvencionális gyógyszeres immunszuppresszió ellenére fellépett szimptómás progresszív májérintettség szteroid-lökésterápiát igényelt, mellyel a definitív májkárosodás kivédhető volt. Közleményünkben a gyermek kórlefolyását, és annak tanulságait ismertetjük.

## Esetismertetés

A kisfiú terminusban, 2900 g súllyal, természetes szüléssel született. Perinatalis adaptációja eseménytelen volt. Hat hónapos korában észlelték alsó végtagjainak súlyos mozgáselmaradását. SMA-betegségét 8,5 hónapos korában igazolták, a molekuláris genetikai vizsgálat az *SMN1* gén 7. és 8. exonjának delécióját, az *SMN2* gén 7. és 8. exonján 2 kópiát állapította meg. Intrathecalis nuszinerszen kezelése (Inj. Spinraza 12 mg, Biogen) 11 hónapos korában kezdődött. Hét dózis után CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) értéke 52/64 pont volt, képessé vált fejemelésre, támasz nélküli ülésre és támogatott állásra. Betegségét nyelészavar nem kísérte, korának megfelelő táplálkozás mellett 34 hónapos korában testsúlya 9,65 kg volt. A neminvazív légzéstámogatást (NIV) 21 hónapos korában kezdték, kiegészítve köhögést segítő készülék rendszeres használatával. A gyermek törvényes képviselői a Bethesda Gyermekkórháztól kérték az onaszemnogén abeparvovek (Inj. Zolgensma, AveXis) génpótló terápia kivitelezését. Az elvégzett vizsgálatok kontraindikációt nem tártak fel, a génterápia alkalmazási előiratában meghatározott feltételek teljesültek.
A gyermeket a készítmény beadása előtti napon izolált steril kórteremben helyeztük el, és elindítottuk a prednisolon rektális adását 1 mg/ttkg/nap egyszeri dózisban, 2×0,5 mg/ttkg/nap per os famotidinnel kiegészítve gyomornyálkahártya-védelem céljából. Másnap egyórás infúzióban beadtuk a génpótló készítményt, az életfunkciók folyamatos neminvazív többparaméteres monitorozása mellett. A kezelést a gyermek jól tűrte, életfunkciós paraméterei végig fiziológiásak voltak. Egyszeri 37,8 °C hőemelkedése nem ismétlődött, parenterális folyadékpótlást egy napig igényelt. A 4. napon láztalan, jó általános állapotban bocsátottuk el kórházunkból. A génterápia után az első hónapban hetenkénti ellenőrzés mellett a napi 1 mg/ttkg prednisolon dózisának módosítása nem vált szükségessé. A második hónaptól tervezett fokozatos dózisredukciót azonban a GOT (glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz) normál felső határértékhez viszonyított 4,3-szeres (258 U/l, range 0-60), a GPT (glutamát-piruvát-aminotranszferáz) 5,3-szeres (242 U/l, range 0-45) emelkedése nem tette lehetővé.




**1. ábra:** A szteroid adagolása a májenzimértékek alapján

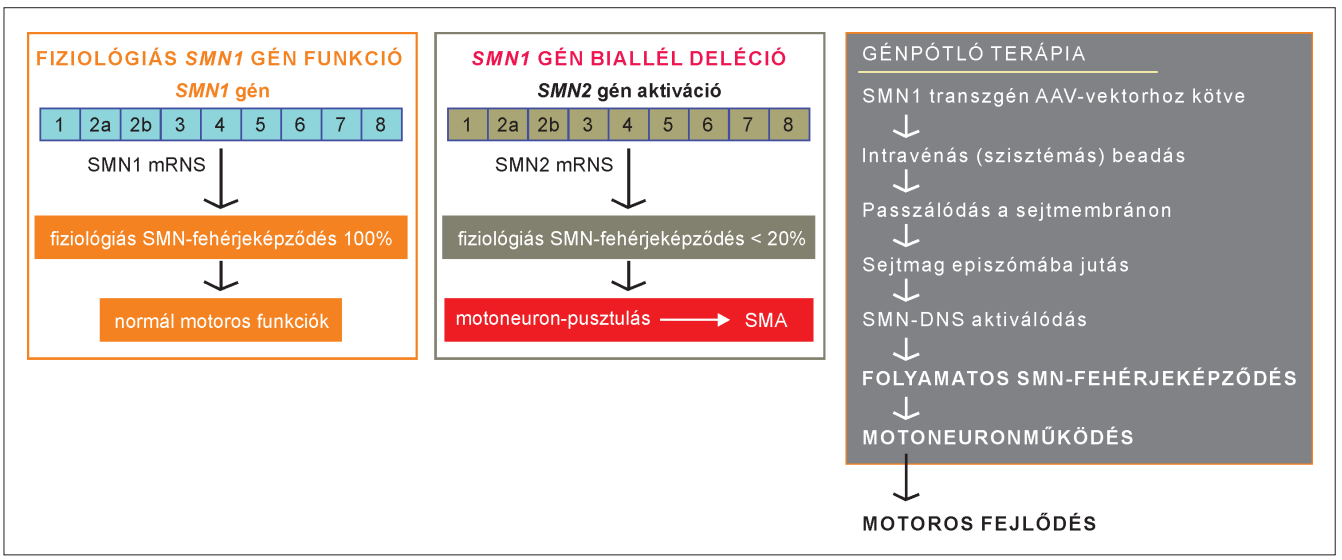
*Ziegler és mtsai* (10) gyakorlatát követve az 5–7. héten 2 mg/ttkg/nap dózisra emelve folytattuk az immunszuppressziót, de a kontrollvizsgálat progresszív és excesszív transzaminázérték-emelkedést jelzett (a GOT 19,5-szeres [1176 U/l], a GPT 22,6-szeres [1017 U/l] emelkedésével). A vizsgálat során a gyermeket bágyadtnak, somnolensnek és dehidráltnak találtuk. Génterápia-indukált hepatotoxicitás gyanúja miatt felvettük intenzív osztályunkra, folyamatosan monitoroztuk a szervfunkciókat, és kiterjesztettük a vizsgálatokat (hepatotrop vírusszerológia, komplex véralvadás vizsgálat, komplement-, ADAMTS13- és haptoglobinmeghatározás, képalkotó vizsgálatok, kardiológiai, hepatológiai és immunológiai szakkonzíliumok), melyek eredményei kizárták a génterápián kívüli egyéb etiológiai tényezőket. 20 mg/ttkg/nap intravénás methylprednisolon (Inj. Solu-Medrol, Pfizer) lökésterápia hatására a GOT (253 U/l) és a GPT (586 U/l) 2 nap alatt jelentősen csökkent. A további óvatos dózisredukciót *Chand D és mtsai* (11) közleménye alapján kalkulálva, a májenzimértékek további folyamatos csökkenést mutattak. A kiindulási 1 mg/ttkg/nap dózisnak a redukcióját így 30 nap helyett 10 hét elteltével tudtuk megkezdeni. A transzaminázértékek génterápia utáni változását és a szteroid adagolását az *1. ábrán* mutatjuk be.

## Eredmények

A génterápia nem kívánt hatásai között a gyermeknél egy héttel a beadás után átmeneti aszimptomatikus, egy hét alatt spontán rendeződött thrombocytopenia, és a 6. héten minimális, hemodinamikai és ingerületvezetési zavart nem okozó szívizom nekroenzim (troponin-I: 23,1 pg/ml, normál felső határ: 19,00) emelkedés mellett a késői transzamináz emelkedés dominált. A génterápiás készítmény víruskonstrukciója által indukált immunreakció a 7. héten klinikai tünetekkel (somnolentia, étvágytalanság, szórványos hányás), és nagyfokú transzaminázemelkedéssel járó hepatikus érintettséget provokált. Az intenzifikált szteroidterápia, és óvatos deeszkaláció eredményeként definitív májkárosodás, és perzisztáló hepatopathia nem következett be. A nagy dózisú szteroid további szövődménnyel (hypertensio, hyperglykaemia, infekció) nem járt. A génterápia után 10 hét múlva a CHOP intend érték 9, a HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale) érték 7 pontot emelkedett.

## Megbeszélés

Az onaszemnogén abeparvovek *in vivo* génterápia a XXI. század nagy vívmánya az SMA betegek kezelésében. Egyedülálló tulajdonsága, hogy a betegségért felelős, hiányzó *SMN1gént* pótoljuk, amit intravénásan juttatunk a szervezetbe. A gént transzportáló adenovírus 9 (AAV-9) DNS-állományának előzetes eltávolítása után az *SMN1* transzgént helyezik a kapszidba (12). Átjutva a sejtmembránokon, a kapszid degradációja révén felszabaduló *SMN1* gén a sejtmag episzómájába ágyazódik, megkezdi működését, elősegíti strukturálisan, funkcionálisan és mennyiségileg megfelelő folyamatos SMN fehérje képződését. Így tartósan megelőzhető a további motoneuronvesztés és izomdegeneráció *(2. ábra)*.
A betegség természetes lefolyása során, génmódosító vagy génpótló terápia nélkül, a megszületéskor még életképes motoneuronok folyamatos pusztulása miatt a betegség törvényszerű progressziója, a legsúlyosabb esetekben korai tragikus kimenetel a következménye (1, 2, 13-15).




**2. ábra:** Az *SMN1* gén funkciója, deléciója és a génpótló terápia hatásmechanizmusa

Optimális hatás a diagnózis korai megállapítása, és preszimptomatikusan vagy fiatal csecsemőkorban elkezdett kezelés esetén várható. Az életkor előrehaladtával olyan mértékű a motoneuronvesztés, hogy a génterápia hatásosságának valószínűsége minimális, esetleg a további progresszió lassítható (16). A tanulmányok megerősítik, hogy a preszimptomatikus, illetve szimptomatikus, de féléves kornál fiatalabb csecsemőknél történő alkalmazás biztosít legjobb eredményeket (17-20).

A további fejlődésre vonatkozó újabb követési adatok is bíztatóak a 2 SMN2 kópiával rendelkező SMA1-betegeknél. Két évvel a génterápia után egyetlen gyermek sem igényelt permanens légzéstámogatást, 75%-uk legalább 30 másodpercig ülőképes lett, 17–17%-uk állni-járni tudott. Öt év múlva a terápiás dózist kapott 10 gyermek mindegyike élt, 2 állóképes volt, 8 megőrzött minden elért motoros funkciót (21).

Az USA alkalmazási előirat kétéves kornál idősebb gyermekeknél nem javasolja a génterápiát (6). Az európai engedély nem szab korhatárt, bár a konszenzusok felvetik a dózissal arányos mellékhatáskockázatot (8, 15).

A Bethesda Gyermekkórházban eddig génterápiában részesült 16 gyermeknél magunk is tapasztaltuk, hogy a legnagyobb mozgásfejlődés a legfiatalabb gyermekeknél következett be, bár a két évnél idősebb betegeknél is érvényesült a génterápia pozitív hatása.

Betegeink átlagéletkora beadáskor 19,2 (range 3–34) hónap volt. Közülük 2 gyermek igényelt átmenetileg nagy dózisú szteroidterápiát, elsőként a kéziratunkban ismertetett legidősebb gyermek. A későbbiekben egy 15,5 hónapos gyermeknél a májenzimérték-emelkedés 5 héttel a génterápia után érte el csúcsértékét (GOT: 2690 U/l, GPT: 1971 U/l), hyperbilirubinaemia, hypalbuminaemia, coagulopathia és klinikai tünetek nélkül. A közel 45-szörös emelkedés, és a definitív hepatocyta degeneráció fokozott kockázata miatt vetettük be a szteroid-lökésterápiát, az ismertetett gyermekhez hasonlóan jó eredménnyel. Legmagasabb transzaminázérték-emelkedést egy 3 hónapos csecsemőnél a génterápia utáni 3. napon mértünk (GOT: 3537 U/l, GPT: 731 U/l). Mivel a kontroll megnyugtató csökkenést igazolt (GOT: 495 U/l, GPT: 355 U/l) és 4 hét után a transzaminázértékek normál tartományban stabilizálódtak, szteroid-lökésterápia nem vált szükségessé.

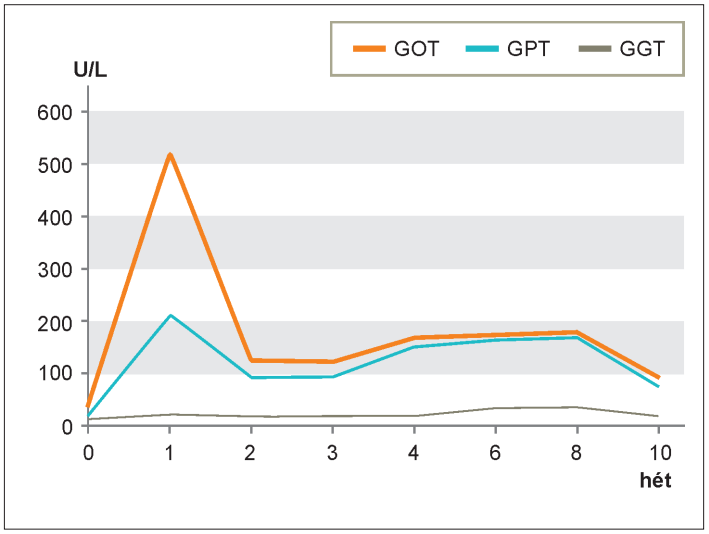
A többi 13 gyermek közül az utánkövetés 10–12 hete alatt a napi szteroid dózisának átmeneti emelésére több esetben sor került 400 U/l fölötti májenzimérték miatt, így a szteroid alkalmazásának átlagos időtartama 76,6 (range 58-102) nap volt (9) *(1. táblázat, 3. ábra).*

A klinikai és posztmarketing adatokkal összehasonlítva, betegeinknél az izolált transzaminász emelkedés gyakoribb volt (100 vs. 57%), tünetekkel járó májérintettség azonban egy esetben lépett fel a közölt 33%-os előforduláshoz képest (3).

*Weiss és mtsai* 76 génterápián átesett betegnél 9% gyakoriságúnak találták a subakut hepatopathiát, melyben tapasztalatainkhoz hasonlóan a GOT-emelkedés dominált, és az első csúcs a génterápiát követő 2 héten belül jelentkezett, illetve a májérintettség szignifikánsan súlyosabb volt az idősebb, nagyobb súlyú gyermekeknél (22). Magunk konzekvens életkori korrelációt nem figyeltünk meg, bár a szteroidigény növekedése a 17 hónaposnál

**1. táblázat:** A szteroidterápia vezetése az európai alkalmazási előirat ajánlása alapján (7)

| | | |
|---|---|---|
| **Az infúzió beadása előtt** | 24 órával | Oralis prednisolon napi 1 mg/ttkg (vagy ezzel egyenértékű kezelés) |
| **Az infúzió beadása után** | 30 napig (a génpótló terápia napját is beleértve) | Oralis prednisolon napi 1 mg/ttkg (vagy ezzel egyenértékű kezelés) |
| | 28 nappal később:<br>■ nem jelentős eltérések (negatív klinikai vizsgálat, normál bilirubinszint a normálérték felső határának 2-szeresénél alacsonyabb GPT- és GOT-értékek a 30 napos időszak végén) esetén<br>vagy | prednisolon (vagy azzal egyenértékű szer) dózisának fokozatos csökkentése:<br>■ 2 hétig napi 0,5 mg/ttkg<br>■ majd 2 hétig napi 0,25 mg/ttkg orális prednisolon |
| | ■ májfunkciós rendellenességek a 30 napos időszak végén<br>■ folytatás mindaddig, amíg a GOT- és GPT-értékek nem csökkennek a normál felső határ 2-szerese alá + az összes többi vizsgálati eredmény nem tér vissza normál tartományba<br>■ ezt követően 28 nap alatt fokozatos dózis-csökkentés | szisztémás kortikoszteroidok (napi 1 mg/ttkg orális prednisolonnal egyenértékű) |
| ***Szakértő segítségét kell kérni, ha a beteg nem reagál megfelelően az 1 mg/ttkg/nap oralis prednisolonnal egyenértékű kezelésre.*** | | |




**3. ábra:** Az átlagos májenzimértékek alakulása a génterápia után

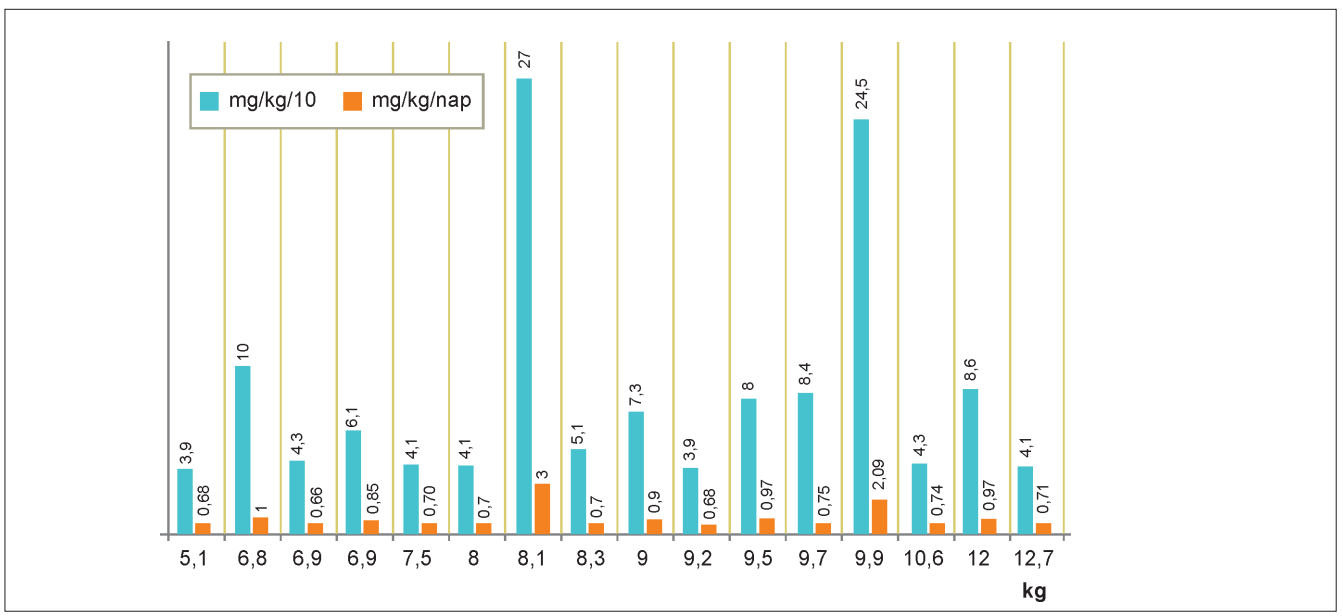
idősebb gyermekeknél gyakoribb volt. A laboratóriumi eltérések mértékében nem tapasztaltunk egyértelmű összefüggést az életkorral, aktuális testsúllyal, és beadott dózissal *(4. ábra)*. Kis esetszámunk miatt azonban korrekt következtetés nem vonható le. Tekintettel a szubakut transaminasaemia gyakori fellépésére, támogatjuk a szerzők azon ajánlását, hogy a 30 napon át 1 mg/ttkg/nap dózisban javasolt szteroid adását terjesszük ki az első 8 hétre a génterápia után (22).

Úgy véljük, hogy bár a génterápiát követő első hetek a leginkább kritikusak szövődmény fellépésére, a lappangó immunreakció a génterápia után több héttel is fellángolhat. Ezért a folyamatos és tartós követés elengedhetetlen a szövődmények korai észlelése és adekvát kezelése érdekében. Betegeinknél a génterápia mellékhatásaként elsősorban transzaminázérték-emelkedést figyeltünk meg. Ez összefüggheet a készítmény biológiai eloszlásának jellegzetességével, ugyanis a vektor-DNS a májban éri el a legmagasabb koncentrációt, a Kupffer-sejtek agresszív transzdukciója miatt (8). A hepatocyta-degenerációhoz vezető T-sejt-mediált gyulladásos infiltráció a GOT és GPT értékek excesszív megemelkedésén túl hyperbilirubinaemiával, coagulopathiával és encephalopathiával is járhat (10).

Többszáz esetjelentésen alapuló posztmarketing adatok és klinikai vizsgálatok megerősítik a génterápiát követő, általában izolált májenzimszint-emelkedést, esetenként tünetekkel, májfunkciózavarral (icterus, ascites, coagulopathia, hyperammoniaemia, hypalbuminaemia) társulva, elvétve akut májelégtelenségbe torkollva, főként a kórelőzményben szereplő májérintettség vagy a génterápiát követő acetaminophen és/vagy ranitidin terápia kapcsán (3). Bár 16 betegünk mindegyikénél bekövetkezett változó mértékű átmeneti izolált transzaminázérték-emelkedés, mindössze 1 esetben járt klinikai tünetekkel. A szteroid-lökésterápia mellékhatást nem okozott, a májkárosodást hatékonyan kivédte. Véleményünk szerint a szoros monitorozással vezetett és szükség esetén emelt dózisú szteroidterápia alapvető feltétele a definitív májelégtelenség megelőzésének *(2. táblázat)*.

## Következtetés

Az SMA betegség génpótló terápiája szigorú szakmai feltételekhez kötött. Alkalmazásának előnye a hiányzó gén célzott pótlása, és egyszeri intravénás




**4. ábra:** Szteroid-testtömeg összefüggések. A grafikonon a szteroidterápia során összesen beadott, testtömegre vonatkoztatott dózis 1/10 értékét tüntettük fel a könnyebb ábrázolás érdekéebn

**2. táblázat:** A szteroid-immunszuppresszió megfontolása *Ziegler A* (10) és *Chand D* (11) ajánlása alapján

| (-1) – 30 nap | 31–58. nap | Megfontolások |
|---|---|---|
| 1. dózis:<br>■ génterápia előtt 24 órával, majd minden reggel étkezés előtt egy adagban 1 mg/ttkg összesen 30 napig | 28 nap alatti fokozatos elhagyás:<br>■ hetenkénti csökkentés a teljes dózis 1/4-ével<br>■ sz.e. váltás hidrokortizonra, gyermekendokrinológus javaslatára | ■ ha az első 4 hétben a transzaminázérték > 400 U/l: emelés 2 mg/kg/nap-ra legalább 1 hétig – a májenzimek 1/2-ére csökkenéséig<br>■ további csökkentés 1 mg/kg/nap-ra + a szteroidadás tartamának meghosszabbítása, amíg a rutin helyzet nem áll elő |
| | | ■ ha az első 4 hétben a transzaminázérték > 1000 U/l: konzultáció – esetleg iv. methylprednisolon 20 mg/kg/nap 3 napig<br>■ vagy a szteroidterápia meghosszabbítása egyéni döntés alapján |
| ■ ha a kontrollok során progresszív a transzaminázérték-emelkedés, heti kontrollok során döntünk a prednisolon adagjának emeléséről<br>■ sz.e. kórházi felvétel és szteroid lökésterápia methylprednisolonnal az alábbiak szerint:<br>■ 20 mg/ttkg 2 napig<br>■ 10 mg/ttkg 3 napig<br>■ három naponkénti csökkentés 2 mg/ttkg-val<br>■ mindaddig, amíg a normál felső határ 2-szeresét meghaladja a GOT és/vagy GPT | | |

beadás után folyamatos működése révén várható hosszú távú hatásossága. A bővülő tapasztalatok, és jelenleg zajló tanulmányok releváns eredményei alapján határozható meg az indikáció életkori kritériuma. Megfigyelésünk szerint 3 éves kor közelében történő adása is hatékony lehet, de nem helyettesíti a komplex fejlesztés multidiszciplináris módszereit a lehető legjobb mozgásfejlődés és életminőség elérése érdekében. Kórházunkban a betegek génterápiája után is multidiszciplináris team munka folyik a gyógytornászok, rehabilitációs, pulmonológus, kardiológus, gastroenterológus, neurológus, dietetikus, ortopéd, kognitív fejlesztő specialisták közreműködésével. Szükségessé válhat immunológus, hepatológus és nefrológus bevonása is a teammunkába, a hepatotoxicitás és thromboticus microangiopathia, veseelégtelenség korai felismerése és kezelése, az immunreakció hatásos megfékezése érdekében. A betegek szigorú és tartós követése, a gondozóorvos ébersége a kulcsa a súlyos szövődmények megelőzésének.

**Köszönetnyilvánítás:**
Köszönetünket fejezzük ki a Bethesda Gyermekkórház valamennyi dolgozójának segítő közreműködéséért, a logisztikai-gazdasági háttér biztosításáért, és a betegek komplex követéséért, fejlesztéséért a lélegeztetést, táplálásterápiát, mozgásszervi rehabilitációt, neurológiai, kardiológiai, pulmonológiai, immunológiai, hepatológiai, dietetikai gondozást, gyógytornát, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat és ápolást végző munkatársainknak.

## Summary

**Immunomodulation in gene replacement therapy for spinal muscular atrophy**
Borbála Mikos, Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church, Budapest

*Gene replacement therapy is a new opportunity to improve the life expectancy and quality of life of children with spinal muscular atrophy. Intensification of conventional steroid immunosuppression may be required in case of a severe systemic immune response induced by adenoviral vector associated transgene therapy. In our article, we describe the course of the disease in a child who underwent gene therapy and whose liver involvement was resolved by high dose steroid therapy without complication. In this case, we refer to the increased risk of organ involvement occurring in the second month after therapy and the importance of long-term close patient follow-up.*

*KEYWORDS adenovirus, gene replacement therapy, immunosuppression, spinal muscular atrophy, steroid*

## Irodalom

1. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2016; 26: 754-9.
2. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin 2015; 33: 831-46.
3. Day JW, Mendell R, Mercuri E, et al. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. Drug Safety 2021; 44:1109-19. DOI org/10.1007/s40264-021-01107-6.

4. Rosenfeld J. Spinal Muscular Atrophy. https://emedicine.medscape.com/article/1181436-overview#a6
5. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 77:1723-32.
6. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord 2018 DOI: 10.1177/1756285618754459
7. https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmp-opinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma
8. Zolgensma alkalmazási előírás. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf
9. Risdiplam alkalmazási előírás 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf
10. Ziegler A, Ekkehard W, Ulrike S, et al. [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. Nervenarzt 2020; 91(6):518-29.
11. Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. J Hepatol 2021; 74(3): 560-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.001.
12. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery: Nat Rev Drug Discov 2019; 18, 358–378 https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9
13. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégium Egészségügyi szakmai irányelv – A spinális muscularis atrophiáról, klinikumáról és kezeléséről. 2018.04.07. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2731/fajlok/EMMI_szakmai_ iranyelve_spinalis_muscularis%20.pdf
14. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on realtime light Cycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 2002; 70:358-68.
15. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord 2018; 28:208-15.
16. Kirschner J, Goemans N, Haberlova J, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol 2020; doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
17. Friese J, Geitmann S, Holzwarth D, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec – A Single Centre Experience J Neuromuscul Dis 2021; 8(2):209-16. doi: 10.3233/JND-200593.
18. Mendell JL, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy N Engl J Med 2017; 377:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198
19. Mikos B, Gergely A, Balázsfi R, et al. Kezdeti tapasztalataink spinalis muscularis atrophiában szenvedő gyermekek intravénás génterápiájával. Orvosi Hetilap 2020; 161(42): 1806-16.
20. Waldrop MA, Karingada C, Storey M, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes, Pediatrics 2020; 146 (3): e20200729. doi: 10.1542/peds.2020-0729.
21. Mendell J, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-year extension results of the phase 1START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. JAMA Neurol 2021; 78:834-41. DOI 10.100/jamaneurol.2021.1272.
22. Weiss C, Ziegler A, Becker LL, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X


## Útravaló tudnivaló

- Intravénás génterápia során a transzgén adenovírus vektorhoz kötve passzálódik a sejtekbe, és T-sejt-mediált immunreakciót indukálhat, főképpen a hepatocytákban.
- Az immunreakció megfékezése érdekében legalább 2 hónapon át szteroid adása szükséges, súlyos májérintettség esetén emelt dózisban vagy lökésterápia formájában.
- A mellékhatások megelőzésének és hatékony kontrolljának alapfeltétele a betegek klinikai állapotának és szervfunkcióinak rendszeres monitorozása.

## *Tesztkérdések*

**1. Jelölje meg a hamis állítást!**

a) SMA-betegség esetén a motoneuronpusztulás a megszületésig befejeződik
b) A genetikai jellegű gyógyszeres terápia a túlélő fehérje képződésének javítását szolgálja
c) Az intravénás génpótló terápia során a hiányzó *SMN1* gént visszük be adenovírus vektorhoz kötve
d) A beadásra kerülő SMN1 transzgén a sejtmag episzómájába ágyazódik, a genomba nem épül be
e) SMA1-betegség természetes lefolyása során elmarad a fiziológiás mozgásfejlődés, légzési és nyelési elégtelenség, korai halál következik be

**2. Mi az indikációja az immunszuppresszív terápiának a génpótló kezelés kapcsán?**

a) elsősorban a szívizom nekroenzim aszimptomatikus emelkedése
b) kizárólag sepsis esetén indokolt az alkalmazása
c) az izomtömeget növelő hatásának kiaknázása
d) a testtömegnövekedés elősegítése
e) a T-sejt-mediált immunreakció megfékezése

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

# Kitett gyermekek Európában, a lelencházak IV.

**Lelencházak a cári orosz birodalomban**

**Harmat György dr.**
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Dörnyei Gabriella dr.)
E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A cári birodalomban a XVIII. században az európai helyzethez képest modern és felvilágosult intézkedések történtek az árva vagy kitett gyermekek ellátásában.
II. Nagy Katalin a művészetek, irodalom és oktatás pártfogójaként ismert *(1. kép)*. Magángyűjteménye volt az alapja az Ermitázs múzeumnak, amely ma elfoglalja a teljes Téli Palotát.
Könyvet is írt a gyermeknevelésről, John Locke elveit követve, és megalapította a Szmolnij Intézetet a nemeslányok számára. Ez az iskola az egyik legjobb volt a maga nemében egész Európában, és a haladás jeleként felvették a gazdag kereskedők gyermekeit is a nemesek mellé.
A moszkvai lelenczházat II. Katalin cárnő 1763-ban alapította.
Óriási, ötemeletes épületben voltak elhelyezve itt a csecsemők; húsz terem 980 ággyal szolgált a csecsemők befogadására. Nyáron a nagy kertben levő 12 barakkban tartózkodtak a gyermekek.
Miként a moszkvai lelenczházat, úgy a szentpétervárit is II. Katalin cárnő alapította 1770-ben. Hatalmas kőből épített palota, melynek első emeletén voltak a felvételi szobák, a falusi szoptatós asszonyok várószobája, egy refectorium, a szolgák lakásai és egy terem, ahol a gyermekeket beoltották! A második emeleten az egészséges gyermekek termei, az orvosok lakóosztályai, laboratórium, könyvtár, sebészeti osztály és a mérőszoba voltak. A harmadik emeleten volt 9 terem az egészséges gyermekek részére, a negyedik emeleten a beteg dajkák és beteg gyermekek kórszobái voltak elhelyezve.
A leírások szerint: *„A lelenczek felvétele reggel 9 órától este 9 óráig tart. Minden újszülött külön szoptatós dajkát kap és körülbelül egy hónapig marad az intézetben; csak akkor, ha legalább 3500 grammnyi súllyal bír, adják ki falusi ápolásba. A dajkaságba adott gyermekek 32 kerületben vannak elosztva, amelyeknek élén orvosok állanak. Minden kerület külön kórházzal rendelkezik beteg gyermekek részére. Az orosz lelenczet az intézetbe való felvétel után, ha még megkeresztelve nincsen, az orthodox vallásra keresztelik. Bámulatos és valóban magasztos az a bánásmód, a melyben az orosz lelenczházak az ápoltjaikat részesítik. Nemcsak az életnek tartják meg őket, hanem gondoskodnak arról is, hogy jövőjük biztosítva legyen. Az orosz lelencz oly nevelésben részesül, a milyenben jobbmódú családok gyermekei.*

**1. kép:** Nagy Katalin II. Jekatyerina Alekszejevna nagyhercegnőként, 1745, George Grooth festménye. Forrás Wikipédia, a szabad enciklopédiából

*Az elemi iskolák elvégzése után a tehetségesebb fiúnövendékeket a középiskolába, később egyetemre küldik, ahol mindig különös figyelemben részesülnek. A lányokat zenére, kézimunkára oktatják, sőt magasabb nevelésben is részesítik őket úgy, hogy mint előkelő nevelőnők és tanítónők kerülnek ki a lelenczházból. A fiú-lelenczek 21, a leányok 18 éves korukban bocsáttatnak el az intézet kebeléből, de előbb gondoskodnak megfelelő alkalmaztatásukról. Az elbocsátásnál a fiúk 18, a leányok 25 rubelt*

**2. kép:** A moszkvai árvaház grafikus képe. Forrás lifeglobe.net

*kapnak ajándékul, azonkívül elegendő ruhát, fehérnemű és azon 20 rubelt kamataival együtt, melyet az utolsó 4 esztendőben (évi 5 rubel) számukra félretettek. A lányokat gyakran férjhez adják s ilyenkor 100 rubel hozományt adnak nekik."*

A moszkvai árvaház 1764-ben kezdte meg munkáját, a szentpétervári – négy évvel később. Feltételezték, hogy az ilyen házakban olyan gyerekeket nevelnek, akik érlelődve alkotják az ún. *„harmadik birtok"*-ot, gyárakban dolgoznak majd, és fejleszteni fogja a termelést, sikeres kereskedők vagy művészeti emberek lesznek. Az árvaházak munkáját egy speciálisan összeállított kuratórium felügyelte. A gyámok és gondnokok feladata az volt, hogy adományokat gyűjtsenek a gyermekek fenntartására, mivel állami támogatást nem osztottak ki. Maga Katalin cárnő is rendszeresen adományozott a lelenc házaknak, és legközelebbi alattvalóit is erre buzdította.

A gyermekeket névtelenül hozták az árvaházba, szívesen fogadták őket dokumentumok nélkül. Az intézményben volt egy szülőszoba is, ahol szülészorvosok nyújtottak segítséget a vajúdó nőknek. A megszületett csecsemőket is az árvaházba küldték.

Úgy tűnik, hogy a kezdeményezés kiváló volt, de nem sikerült pozitív eredményt elérni.

Először probléma merült fel a csecsemők etetésével, akiket több száz otthonban hordtak. Ha kiderült, hogy az ápolók személyzete „létszámhiányos", azonnal éhínség következett be. Másodszor, a járványok folyamatosan történtek a házakban, az orvoslás még mindig primitív szinten állt. Annak ellenére, hogy a házakat gyermeknevelésre tervezték valójában a tanulók csak 10%-a élte túl a 16 éves kort.

Összesen évente körülbelül 30–40 ezer gyereket fogadtak mindkét házba, de a várakozásokkal ellentétben a létesítmények nem növekedtek, hanem a megszokott módon működtek. A tanulók számát a „természetes szelekció" szabályozta.

1830-ban változások történtek: I. Miklós cár parancsának megfelelően a gyermekeket először több hónapra elvitték az árvaházakba, ahol ingyenes ápolónők voltak, és ezt követően parasztcsaládokban nevelték őket. Igaz, a gyerekek csaknem fele egyszerűen nem élte meg ezt az „újraelosztást".

**3. kép:** A szentpétervári császári árvaház ápolási osztályának tanulói egy csendes órában. Fotó: historymed.ru

**4. kép:** A szentpétervári császári árvaház bébiszitterei gyermekekkel a karjukban az ápolási osztályon, 1913. KK Bulla fotóstúdiója. Fotó: citywalls.ru

A gyermekek befogadásának eljárása is megváltozott 1891-ben, úgy döntöttek, hogy csak okmányokkal rendelkező csecsemőket fogadnak be, és az alapítványok ezen okmányokat továbbították a rendőrségre. Azoknak a parasztcsaládoknak, akik beleegyeztek, hogy a gyermekeket nevelésre átveszik, havi juttatást (legfeljebb 4 rubelt) adtak. A pénzt addig fizették, amíg a gyermek 15 éves (lányok), illetve 17 éves (fiúk) lett.

Az örökbefogadó szülők ellenőrzése érdekében bevezették a gyermekek „ feltöltésének rendszerét": az árvaház minden „háziállatához" (így nevezték ezeket a gyermekeket) medallion zsinórt tettek fel a gyermekek testére erősítve (hogy melyik testrészre erősítették, erre nincs adat.) Ezt a díszítést lezárták, így lehetetlen volt „felülmúlni" (áthelyezni) egy másik gyermek számára. A pecsét bemutatásakor kaptak pénzt a nevelőszülők a havi ellátás fejében.

Ma ez a módszer embertelennek tűnhet, de akkoriban nehéz volt más módszereket kidolgozni az örökbefogadott gyermekek „megjelölésére" mivel fényképek nem voltak, és a rendőrök nem emlékezhettek minden csecsemőre. A gondozó paraszt családok pedig gyakran az elhunyt örökbefogadott gyereket „kicserélték" a sajátjukra, ezért ezt próbáltak megelőzni.

## Forrás

1. Wikipedia
2. THE FOUNDLING HOSPITAL AT MOSCOW.
Funding for digitisation contributed by State Library Victoria