

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Személyre szabott gyógyítás – a genomika tükrében
- Wilson-kór diagnosztikai útvesztői
- Gyermekgyógyászati MR-vizsgálatok – egy új korszak
- Alvási szokások csecsemő- és kisgyermekkorban
- Raynaud-szindróma gyermekkorban
- Arc-csók: Hirschberg Jenő

Gyermekegyógyászat

„... ne kövesd az én példámat, mert tudod, a gégecsék között én vagyok a legjobb fogorvos és a fogorvosok közt a legjobb gégecsé, de ez nem egy életcél – egyet, de oroszlánt.” (Halm Tibort idézte Hirschberg Jenő)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Gárdos László az MGYT főtktára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Molnár Dénes az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Boda Domokos
Budai József
Cholnoky Péter
Cserhádi Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Fekete Miklós

Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtar Pál
Karmazsin László
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
László Aranka
Machay Tamás
Madácsy László

Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oláh Éva
Oroszlán György
Orvos Hajnalka
Péter Ferenc
Pintér András
Pintér Sándor
Reusz György

Schuler Dezső
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó László
Szatmári András
Szőnyi László

Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László
Bene Ruzsena
Déralfi Beáta
Dezsőfi Antal
Dohán Judit
Erhardt Éva
Farkas András
Fogarasi András
Halász Zita
Harangi Ferenc
Hollódy Katalin
Kálmán Mihály
Katona Gábor
Katona Márta
Kis Éva
Kiss Csongor
Kiss Gabriella
Kovács Ákos
Kovács Gábor

ablonczyil@gmail.com
bene.ruzsena@gmail.com
deralfi.beata@med.semmelweis-univ.hu
dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
kodoju@gmail.com
eva.erhardt@aok.pte.hu
andras.farkas@aok.pte.hu
fog.andras@gmail.com
halaszszita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkorhaz.hu
katalin.hollody@aok.pte.hu
kalman.mihaly@upcmail.hu
g.katona@t-online.hu
katona.marta@med.u-szeged.hu
kis.eva@med.semmelweis-univ.hu
kisscs@dote.hu
gkiss@heimpalkorhaz.hu
kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu

Kovács Márta
Kovács Lajos
Kovács Tamás
Kövesi Tamás
Kriván Gergely
Laki István
Mikos Borbála
Mogyorósy Gábor
Nemes Éva
Nyúl Zoltán
Szabó Attila
Szabó Miklós
Szabó Tamás
Tálosi Gyula
Tory Kálmán
Trethon András
Újhelyi Enikő
Vannay Ádám
Vetró Ágnes

kovacsma@petz.gyor.hu
kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
kovacsst@med.unideb.hu
tamas.kovesi@aok.pte.hu
krivang@hu.inter.net
gyermektudo@gmail.com
borbala.mikos@gmail.com
mogyoros@dote.hu
enemes@dote.hu
zoltan.nyul@aok.pte.hu
szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu
szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
szabotamas@med.unideb.hu
talosigy@freemail.hu
tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
trethona@gmail.com
e.ujhelyi@gmail.com
vannayadam@med.semmelweis-univ.hu
vetro@gyjp.szote.u-szeged.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Tancos László dr.

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Mester Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

@ Semmelweis Kiadó, 2014
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: HÁRSFALVI MAGDOLNA: VASZARY MAGÁNGYŰJTEMÉNYEKBE – A VIRÁG JUDIT GALÉRIA KIÁLLÍTÁSA (lásd 132. oldal)
címmű cikkét kiegészítve.
Vaszary János: Kislány paradicsomos kosárral, 1895 (bal kép) és Kertben ülő nők, 1920 (jobb kép)

IN MEMORIAM

Dr. Román Ferenc (1939-2015)

„ARC-CSÓK”

*Hirschberg Jenő professzor úrral beszélget
Veres Gábor* 72

EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁS

Személyre szabott gyógyítás gyermekkorban –
a genomika tükrében
Szepesváry Eszter dr., Németh György dr. 75
*Personalized medicine in paediatrics in the perspectives of
genomics*

Numil Hungary Kft. beadványa az MGYT Eviden-
cia Bizottsághoz
Kralovánszky Gábor dr. 81

Az MGYT Evidencia Bizottsága véleményezése
Molnár Dénes dr. 83

HEPATOLÓGIA SAROK

A Wilson-kór diagnosztikai útvesszői
*Tóth Gergely dr., A.S. Knisely dr., Szőnyi László dr.,
Pajor László dr.* 84
The diagnostic challenges of Wilson's disease

INTENZÍV SAROK

CPAP légzéztámogatás csecsemőknél
Lódi Csaba dr. 6
CPAP Respiratory Support in Infants

EEG SAROK

Az EEG vizsgálatok során alkalmazott aktivációs
eljárások
Hollódy Katalin dr. 85
Activation procedures during EEG examinations

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Gyermekgyógyászati MR-vizsgálatok – egy új
korszak
Varga Edit dr. 88
Pediatric MRI – a new era

KÉP-ZÉS

Amikor a hasmenés oka a mellkasban van
*Gaál Diána dr., Garami Miklós dr., Micsik Tamás dr.,
Zalatnai Attila dr., Kovács Márta dr.* 91
Pediatric MRI – a new era

Methaemoglobinaemia – Egy el nem tűnő kórkép
*Szamosújvári Judit dr., Karoliny Anna dr.,
Almássy Zsuzsanna dr.* 93
Methaemoglobinaemia – Never disappearing disease

TERÁPIÁS AJÁNLÁS

D-vitaminnal dúsított gyermekitallal biztosítható
a napi D-vitamin-szükséglet
Szabó András dr. 94

PREVENCIÓ

Az alacsony fehérjebevitel szerepe
Dezsőfi Antal dr. 97
The role of low protein intake

ESETISMERTETÉS

Autoimmun hepatitis, autoantitestek nélkül?
*M. Tóth Melinda dr., Gulácsy Vera dr.,
Szőnyi László dr.* 99
Autoimmune hepatitis without autoantibodies?

Renalis tubularis acidosis előrehaladott
rachitisszel, nephrocalcinosis
*Kósik Nándor dr., Szabó László dr., Bolyos Aranka dr.,
Bajusz Ilona dr., Fodor Krisztina dr.* 103
*Renal tubular acidosis with advanced rachitis,
nephrocalcinosis*

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Alvási szokások csecsemő- és kisgyermekkorban
*Scheuring Noémi dr., Danis Ildikó dr., Papp Eszter dr.,
Németh Tünde dr., Szabó László dr.* 108
Sleeping habits in early childhood 112

A koraszülés epidemiológiája Északkelet-Ma-
gyarországon
*Balázs Péter dr., Fogarasi-Grenczer Andrea,
Rákóczi Ildikó, Kristie L. Foley* 114
*Epidemiology of preterm birth and low birth weight in
Hungary*

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Raynaud-szindróma gyermekkorban
Mosdósi Bernadett dr. 121
Raynaud-phenomen in childhood

A hepcidin kettős szerepe a gyulladásos bélbe-
tegséghez társuló anaemia kialakulásában
Tokodi István dr. 126
*The dual role of hepcidin in inflammatory bowel disease
associated anemia*

KÉPZŐMŰVÉSZET

Vaszary magángyűjteményekben – A Virág Judit
Galéria kiállítása
Hársfalvi Magdolna 132

TALLÓZÓ

Késői kezdetű szepszis mortalitását előrejelző
klinikai és laboratóriumi paraméterek nagyon
alacsony születési súlyú koraszülöttekben
Nagy Dóra dr., Tálosi Gyula dr. 74

Atopiás dermatitisben szenvedő gyermekek szisz-
témás cyclosporin kezelése után fellépő relapszu-
sainak retrospektív értékelése 83
Harangi Ferenc dr. 83

Az antenatalisan észlelt hydronephrosis korszerű
terápiája / A fetális hydronephrosis ellátása
Orosz Petronella dr., Szabó Tamás dr. 120

Infliximab-terápia 7 és 7 évnél fiatalabb beteg
gyermekekben
Szokira Zsófia dr. 125

In memoriam Dr. Román Ferenc (1939-2015)

Ez év január 7-én Szegeden elhunyt Dr. Román Ferenc főorvos, a magyar gyermekdiabetológia jeles képviselője.

1939. január 16-án Budapesten született orvos és pedagógus szülők gyermekeként. Az általános iskolát Dorogon, a gimnáziumot Esztergomban végezte.

1956-ban felvételt nyert a Szegedi Orvostudományi Egyetemre, ahol 1962-ben summa cum laude minősítéssel kapott diplomát.

Orvosi pályafutását Gyulán a Dr. Iványi János Főorvos vezette diabetes profilú Belgyógyászati osztályon kezdte, majd rövidesen a Dr. Boda Domonkos professzor úr által vezetett Szegedi Gyermekklinikán folytatta 12 éven át.

1975–1978-ig a Békés megyei Kórház Gyermekosztályának osztályvezető Főorvosa, megyei szakfőorvos volt.

1978-ban a Szeged Városi Gyermekkorház osztályvezető főorvosi, igazgatóhelyettesi felkérést elfogadta. A kórházban eltöltött 30 év alatt az intézethez tartozó regionális diabetes gondozót is vezette.

Szakmai érdeklődése kezdetben a hematológia volt, majd a szegedi Gyermekkorházba történő kinevezése után a diabetológia felé fordult. Tudományos munkája a diabetes sejszintű elváltozásai, genetikai jellegzetességei, valamint klinikai sajátosságai voltak, melyből írta kandidátusi értekezését és tudományos közleményeinek jó részét.



A Magyar Gyermekorvos Társaság, a Magyar Diabetes Társaság tagja valamint MGYT és a MDT Gyermekdiabetes Szekciójának vezetőségi tisztségét töltötte be 2008-ig. Rendszeresen részt vett tudományos üléseken és a szegedi rendezvények megszervezésében.

Az általa alapított Diabéteszes Gyermekeket Támogató Egyesület Elnöki tisztségét 17 éven át látta el, mely szorosan kapcsolódott a diabetesgondozó tevékenységéhez. Előadások, rendezvények szervezése mellett fő hangsúlyt kapott a nyári diabétesz tábor szervezése, lebonyolítása 25 éven át.

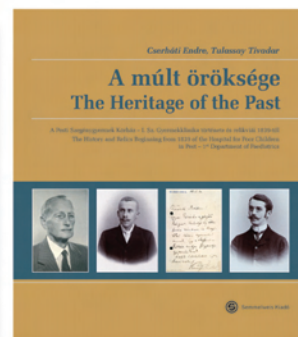
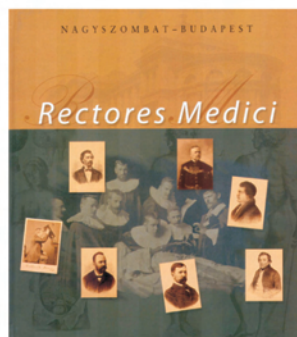
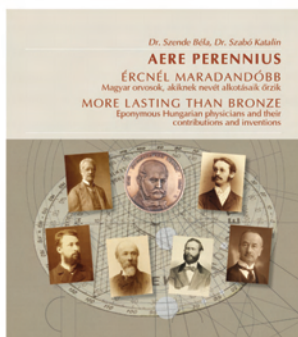
Felesége, Dr. Bruder Zsuzsanna fogszakorvos, aki munkáját mindvégig szertettel támogatta. Leányai az orvosi pályát tovább folytatták. Három unokájára mindig büszkén és szeretettel tekintett.

Türelemmel és méltósággal viselte betegségét, családja körében érte a halál.

Emlékét és gyermekek iránti szeretetét megőrizzzük és példaként tekintünk rá.

Dr. Kürti Kálmán

Válogatás a Semmelweis Kiadó albumaiból:



„ARC-CSÓK”

Hirschberg Jenő professzor úrral beszélget Veres Gábor

Ennek a rovatnak az ötletét az adta, amikor a 70-es évek végén ott álltunk a TV előtt és néztük, amint Nagy László ezüstös hajjal szavalja versét: a „Ki viszi át a szerelmet a túlsó partra”. Majd a végén, mikor a riporter megkérdezte a költőt, mit üzen az ifjúságnak 100 év múlva, ha megnézik a műsört, azt felelte: „Ha lesz emberi arcuk egyáltalán, akkor csókolom őket”. Erre gondolva indítottuk ezt a sorozatot, ahol a hazai gyermekgyógyászat prominens személyiségeinek teszünk föl néhány kérdést.

Tisztelt Professzor Úr, kedves Jenő, hosszú és értékes pályafutásod irigylésre méltó. Hogyan emlékszel vissza a kezdetekre?

Köszönöm, hogy megkerestek. Miskolcon születtem, ott is végeztem el iskoláimat, a Királyi Katolikus Fráter György Gimnáziumba jártam. Ez egy fél papi intézet volt, amely a minorita szerzetes-renddel állt kapcsolatban. Szigorú valláserkölcsi alapon nevelkedtünk, de megtanították a gimnáziumban



a fegyelmet is, az adott szó megtartásának fontosságát, a megbízhatóságot. Nagyon sokat köszönhetek nemcsak az iskolának, hanem édesapámnak is – aki ott latin-magyar szakos tanár volt –: megtanítottak arra, hogyan kell szabatosan beszélni, milyen stílussal kell megfogalmazni mondanivalónkat. Abban a gimnáziumban mindig én voltam az osztály szónoka. Ennek sok haszna volt később, életemben tartott rengeteg előadásom során. Mostanában sokat tapasztalom a rádióban és a televízióban, hogy az emberek nem tudnak igazán szépen, jól artikulálni és beszélni. Talán ez a megfigyelés is az, ami engem a gyermek-fül-orr-gégészlet mellett a foniátria felé is elirányított.

Hogyan alakult később az életed? Milyen körülmények között voltál orvos?

A miskolci érettségi után Budapestre kerültem, közben jött a háború... Az egyetemi évek alatt nehéz körülmények között laktam, nem volt fűtés a szobámban, nem tudtunk rendesen enni. Csak egy ebédemet említem: marharépa vízben főve. Nehéz körülmények között éltünk, az előadóterembe beesett az eső. Akinek volt esernyője, esernyő alatt hallgatta az előadásokat. Négyünknek volt egy könyve, szétszedtük a lapokat, és úgy adtuk körbe

a kollégiumban, hogy készüljünk a szigorlatokra. Ennek ellenére én – Istennek hála – mindegyik tárgyból kitűnőre vizsgáztam, 1952-ben summa cum laude végeztem.



Hol kezdtél dolgozni, kik voltak az első mestereid?

Már a szigorló évek alatt igyekeztem tájékozódni: hol szeretnék dolgozni? Bejártam a miskolci Erzsébet Kórház gyermekosztályára, ahol Kostyál főorvos és a kórházigazgató is meghívott végzésem után. De a politika közbeszólt. Azt mondták: „Mi jobbat mondunk. Önöl katonaoorvos lesz, mert most a honvédségnek van ilyen kiváló emberekre szüksége.” Így aztán behívtak. Négy évet töltöttem el, mint hivatásos tiszt, mint hadnagy. Ez alatt az idő alatt megtanultam a repülőorvostant, megvan a képesítésem is. Egyik főnökömre még ma is visszaemlékszem, Halm Tibornak hívták. Ő a Nobel-díjas Békésynek volt a tanítványa. Amikor hozzá kerültem, ő a magassági állomást vezette. Itt egy nagy acélgömbből a levegőt kiszivattyúzva lehetett imitálni, hogy felszállunk 30 km magasra, ahol vizsgálatokat végeztünk a pilótákon. Mindeközben Halm Tiborral, aki alezredes volt, a legújabb magyar audiométert teszteltük. Ő írta az első magyar Hallástan könyvet, amellyel kiváló fogorvos volt, és nemcsak repülőorvos, hanem aktív pilóta is: stukákkal repült a háború alatt. Tőle tanultam meg egy mondást, amit azóta is sokat emlegetek. Sokoldalú ember volt, ennek ellenére mindig azt javasolta nekem: „Jenő, ne kövesd a példám, mert tudod, a gégecskek között én vagyok a legjobb fogorvos és a fogorvosok közt a legjobb gégecske, de ez nem lehet életcél.” És akkor mondta ki a nagy mondást: „Egyet, de oroszlant”.



Olvasva, ismerve az életpályádat, megfogadtad a tanácsot, megfogtad az oroszlánt?

Igen, valóban úgy alakult, hogy követtem útmutatását, de a sorsom úgy hozta, hogy végül is két „oroszlanom” lett életem folyamán. Az egyik téma a csecsemők sírasi hangjának analízise, különös tekintettel a patológiás fonáció, stridor és köhögés vizsgálatára, akusztikai és endoszkópos módon is. A másik nagy törekvésem pedig, amit sikerült Magyarországon megvalósítanom: az ajak- és szájpadhasadékosok komplex ellátásának megszervezése és ezen belül – mint tudományos cél – a szájpad-elégtelenség különféle formáinak, eredetének tisztázása, diagnosztikája és terápiája. A szájpad-elégtelenséggel járó hipernazalitás és nyelési zavarok javítására vagy gyógyítására munkatársaimmal összesen 1300 velopharyngoplasticát végeztem. Tudomásom szerint ez a világon végzett legmagasabb, ilyen típusú műtéti szám.

Ha öt híres embert meghívhatnál beszélgetni kit hívnál meg ide teázni? Kik lennének azok és miért? Lehet élő személy, nem élő. Aki közel áll hozzád.

Inkább a tudomány területéről említek neveket. Mindenképpen meghívnám Szende Tamást, aki kiváló fonetikus. Ő 16 paramétert mért ki minden egyes, általunk összesen összegyűjtött 500 sírasi hangról. Hollandiában is ezeket tanulmányozta hónapokon át. Mikor onnan hazajött, egy évig elemeztük az akusztikai és endoszkópos adatokat. Ennek eredményeként publikáltunk magyar, angol, német könyveket, és megszületett az én kandidatúráim is.

A másik meghívott volt főnököm lenne, Kallay Ferenc. Őt tartom tanítómesteremnek, akitől én oly sok mindent megtanultam. Kallay sebészként kezdte, de később elkerült a Péterfy utcai kórházba, ahol bevezette a gégesebészetet. Időközben rátalált egy csecsemőotthonra az Üllői úton. Otthagytva kiváló adjunktusi beosztását, és eljött konziliáriusnak ebbe a csecsemőotthonba, amiből aztán két éven belül Heim Pál Gyermekkórház lett. Itt kapott 40 betegágyat a gyermek-fül-orr-gégészeten, és engem röviddel később – mikor a katonaságtól leszereltem — meghívott osztályára. Így kezdődött el egy életre szóló barátság. Szigorú ember volt, de mindig a betegek érdekében. Ketten voltunk akkor másodorvosok Csermely Gyulával, és Kallay főorvos mindennapi ügyeletet rendelt el, mert felvett az osztályra egy három hónapos tracheotomizált cigány csecsemőt, aki fokozott felügyeletet igényelt. Örülök neki, hogy a Heim Pál Gyermekkórházban utódom, Katona Gábor az egyik műtőt Kallay Fe-

rencről nevezte el. (A másik műtő az én nevemet viseli.)

Ki lenne a harmadik személy? – A gyermekorvosok közül egy szintre helyezek három embert: Dobszay Lászlót, Kemény Pált és Sárkány Jenőt. Sárkány Jenő a háború alatt a föld alatti mozgalomban tevékenykedett és gyógyított. A háború után egy csecsemőotthonból virágzó kórházat épített fel Dobszay László segítségével, aki az ambulanciát vezette. Két, egészen más politikai beállítottságú ember volt, de a szakma területén együtt csodálatos alkottak. Rajtuk kívül megnevezném még Kemény Pált; ő a Madarász-utcai Gyermekkórházban volt a főnököm. Csodálatos gyermekorvosi tudása volt, bizonyos ellenszenvvel a legújabb technikákkal, műtéti beavatkozásokkal vagy eszközökkel szemben, de a végén mégis mindig egyetértett egy endoszkópia vagy mandulaműtét elvégzésével. Konzervatív szemléletű, nagyon jó ember volt, neki köszönhetem, hogy harminckilenc éves koromban kineveztek főorvosnak kórházába. Ez a triumvirátus, ez a három nagyszerű gyermekorvos az, akikre szívesen visszaemlékezem.

Ha nem lettél volna orvos vagy nem lehetnél orvos, akkor mi lennél?

Talán író, de érdekes, hogy nagyon sok közöm van a muzsikához, a zenéhez is. Tanultam hegedülni hat évig, bár tudásommal nem sokra vittem. Érdekes, ha a családomat megnézem, két fiamat, öt unokámat: fele-fele arányban vannak, akik az orvosi vonalra kerültek, illetve mások a zene területére. Andor fiam utódom lett a gégeszetben, habilitált, és vezeti a Szent János Kórház Fül-orr-gége és Fej-Nyaksebészeti osztályát. Egyik unokám, az ő legnagyobb fia, a PhD-t már megszerezte, és kardiológus Heidelbergben. Legkisebb unokám a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karának hallgatója. Fiatalabb fiam, Henrik, zongoraművész, és a szombathelyi zenekonzervatórium zongora tanszakának a vezetője. Számos világkongresszuson, amit én szerveztem (így például Kőszegen, Egerben és Visegrádon) ő adta a zenei aláfestést szakmai produkcióimhoz. Lánya hegedűművész, aki Grazban tanul, és most Németországba készül; egyre-másra nyer versenyeket. Andor fiam lánya pedig elvégezte Pécsen a Zeneművészeti Egyetem ének tanszakát. Egy unokám van, aki nem a fenti szakterületekhez tartozik: ő most veszi át a Műegyetemen energetikai mérnöki diplomáját.

Tisztelt professzor úr, kedves Jenő! Nagyon köszönöm a beszélgetést, kívánok jó egészséget, a mostanihoz hasonló aktivitást és életkedvet!



Hirschberg Jenő (1928–)

1928. május 11-én született Miskolcon. Orvosi diplomáját, summa cum laude minősítéssel, 1952-ben vette át a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, 2012-ben gyémántdiplomával tüntették ki. 1952-56 között honvéddorvos, a Légiérő csapattesteinél, majd a Repülő Kórház fül-orr-gége osztályán. 1956-tól 11 évig a Heim Pál Gyermekkorház Fül-orr-gége és bronchológiai osztályán dolgozik, mint alorvos, majd adjunktus, 1967-ben kinevezik a Madarász utcai Gyermekkorház Fül-orr-gége osztályának főorvosává, amit 9 éven át vezetett. 1976-tól 1993-ig a Heim Pál gyermekkorház Fül-orr-gége és bronchológiai osztályának, Foniátriai-Audiológiai Állomásának osztályvezető főorvosa. 1996-tól a Hasadék Centrum Alapítvány kuratóriumának elnöke. 1976-ban kandidátus, 1988-ban az orvostudomány (MTA) doktora. Címzetes egyetemi docens (1980), címzetes egyetemi tanár (1987). 302 tudományos dolgozata jelent meg, 11 nyelven, 20 (magyar, angol, német) könyv szerzője, illetve szerkesztője, 3 szabadalom birtokosa. 32 országban összesen 462 előadást tartott. Volt főnökével Kallay Ferencsel, gyermek-fül-orr-gégészeti iskolát hozott létre Magyarországon. Alapító tagja a Magyar Fonetikai, Foniátriai és Logopédiai Társaságnak, amelynek 21 éven át volt a főtákar, majd 11 évig elnöke. 1985-ben az Európai Gyermekfülsész Munkacsoport elnökévé választják. A Nemzetközi Logopédiai és Foniátriai Társaság vezetőségi tagja, a Cleft Palate Bizottság elnöke, senior member. Az Európai Foniáterek Uniójának elnöke, alapító és vezetőségi tagja az International Association of Phonosurgerynek (IAP). 1961-ben megindítja hazánkban az első gyermekfoniátriai és pedaudiológia rendelőt, osztályán első között vezeti be a funkcionális endoszkópos orrsebészet (FESS) gyermekkori alkalmazását, valamint a csecsemő- és gyermekkori objektív audiológiai eljárásokat (BERA, OAE), Magyarországon – és az akkori szocialista országok közül – elsőként végez cochlearis implantációt gyermekeken 1989-ben. A szájjpad-elégtelenség műtéti megoldásnak nemzetközileg elismert szakértője. Munkatársaival együtt 1300 (velo)pharyngoplasticát végzett, ez a világon ismert legnagyobb műtéti szám.

Tallózó

Késői kezdetű szepszis mortalitását előrejelző klinikai és laboratóriumi paraméterek nagyon alacsony születési súlyú koraszülöttekben

Clinical and Laboratory Factors That Predict Death in Very Low Birth Weight Infants Presenting With Late-onset Sepsis

Levit O, Bhandari V, Li FY et al, *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:143-146.

Nagy Dóra dr., Tálosi Gyula dr.

A késői kezdetű szepszis a 72 órás életkornál később jelentkező, pozitív hemokultúrával igazolt fertőzés, melynek mortalitása és morbiditása jelentős a nagyon alacsony születési súlyú (VLBW) koraszülöttek esetében. A kockázati tényezők közvetlenül vagy közvetve a praematuritással mutatnak összefüggést. Ezen tanulmány célja a szepszis mortalitását befolyásoló klinikai, laboratóriumi, mikrobiológiai és demográfiai tényezők vizsgálata volt.

A retrospektív vizsgálatba 424, késői kezdetű szepszissel diagnosztizált, VLBW koraszülöttet vontak be, akiknél legalább egy alkalommal pozitív hemokultúra igazolódott. A polymicrobialis szepszist kizárták az analízisből. Több szeptikus epizód esetén az elsőt vették csak figyelembe.

A koraszülöttek 61,8%-ában Gram-pozitív, 29,7%-ában Gram-negatív baktérium és 8,5%-ában gomba okozta a szepszist. Leggyakrabban koaguláz-negatív *Staphylococcus* (37,7%-ban), *Staphylococcus aureus* (10,6%-ban), *Escherichia coli* (7,6%-ban), *Enterococcus faecalis* (6,8%-ban), *Klebsiella pneumoniae* (5,9%-ban), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%-ban), a gombák közül pedig a *Candida albicans* (5,0%-ban) tenyésztett ki a hemo-

kultúrából. A fertőzés kezdetekor az átlagos életkor mindhárom csoportban hasonló volt (Gram-pozitív: 24,3 nap, Gram-negatív: 26,9 nap és gomba: 27,4 nap). A gombaszepszis csoportban volt a legalacsonyabb az átlagos gesztációs kor (25,5 hét) és születési súly (783 g). Szintén ezen csoportban szignifikánsan nagyobb számban fordult elő intubáció (80,6%-ban), centrális vénás katéter (100%-ban), teljes parenterális táplálás (88,9%-ban), H₂-blokkoló (71,4%-ban) alkalmazása és előzetes antibiotikum-kezelés (36,1%-ban), mint a másik két csoportban.

Míg a gombaszepszis csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő leukocytosis (35,3%-ban), húgyúti fertőzés vagy meningitis (22,2%-ban), IVH (13,9%-ban) és BPD (75,9%-ban), addig a NEC a Gram-negatív csoportban volt szignifikánsan gyakoribb (27,8%). Instabil hőháztartás, bradycardia, hypo- vagy hyperglykaemia nem különbözött szignifikánsan a 3 csoportban.

Összesen 98 esetben (a vizsgált populáció 23,1%-ában) következett be exitus letális, ebből 45 esetben (10,6%-ban) a szepszis volt a közvetlen oka. A szepszis okozta exitus 60%-ában Gram-negatív baktérium volt a korokozó ($p < 0,0001$). A szepszis diagnosztizálása és az exitus között eltelt napok száma a Gram-negatív csoportban volt a legalacsonyabb (medián 1 nap) a gomba (medián 11 nap) és a Gram-pozitív csoporthoz (20 nap) képest. A szepszist túlélő koraszülöttek közül a gomba csoport igényelte a leghosszabb a kórházi ápolást (medián 97 napot).

A többváltozós analízis eredménye azt mutatta, hogy a Gram-pozitív csoport szignifikánsan kisebb rizikót jelentett az exitus szempontjából, mint a Gram-negatív és gomba csoport, viszont jelentősen emelte a mortalitási kockázatot, ha intubálásra és keringéstámogatásra volt szükség, vagy ha a szepszis kezdetekor hypoglykaemia, thrombocytopenia, vagy NEC volt jelen.

A késői kezdetű szepszis gyakori probléma a neonatológiai intenzív osztályokon, ezért az adott osztályra jellemző mikrobiológiai és a helyi érzékenységi adatoknak megfelelő antimikrobás kezelés döntő fontosságú.



Személyre szabott gyógyítás gyermekkorban – a genomika tükrében

Szepesváry Eszter dr., Németh György dr.

Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság

LEVELEZÉSI CÍM:

Németh György dr.

1103 Budapest, Gyömrői u. 32.

E-posta: gy.nemeth@richter.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A közleményben a századforduló genomikai ismereteinek tükrében közelítjük meg a személyre szabott gyógyítás iránti igényt, és annak elvét. Az egyén genetikai információjának a klinikai döntéshozatalba történő integrálása révén lehetőség nyílik hatékony és biztonságos terápia alkalmazására. Ezen szemléletmód a gyermekgyógyászatban is nagy jelentőségű, de a gyermekkorban használható eljárások klinikai vizsgálatokkal történő validálása nehéz, ugyanakkor a felnőttkori adatok gyermekekre történő adaptációja is csak speciális szempontok mérlegelése mellett lehetséges. A limitációk ellenére a személyre szabott gyógyításban rejlő lehetőség ebben az életkorban is nagy – a lehetséges alkalmazás főbb irányvonalait a gyermekkardiológia területéről vett példákkal szemléltetjük.

KULCSSZAVAK személyre szabott orvoslás, gyermekkor, genomika, fenotípusos változékonyság

Bizonyítékokon alapuló orvoslás és egyéni variabilitás

Napjainkra az orvosi gondolkodásban elfogadottá vált a bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeinek integrálása a klinikai döntéshozatalba. Ez a szemlélet a terápia hatékonyságát, a mellékhatásokkal kapcsolatos megfigyeléseket nagy egyén-számú betegpopuláció, prospektív, randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatai alapján statisztikailag elemzi, ezáltal mérsékelve az eseti megfigyelésekből adódó szubjektív értékelés esetleges torzító hatásait. A hatékonyság és biztonságosság tekintetében megnyilvánuló valódi terápiás igényt azonban ez a megközelítés sem elégíti ki teljességgel, hisz egy adott betegcsoportban az igazoltan hatásosnak mondott gyógykezelések nem mindenkinél egyformán hatékonyak, illetve ugyanazon terápia mellett is egyesekben előfordulnak nem kívánt mellékhatások, míg másokban nem. Az egyének közti variabilitás, azaz a populáción belüli fenotípusos változékonyság okainak megértésében jelentős előrelépések történtek a századforduló genetikai, genomikai kutatásai révén, melyek közvetten egy újfajta orvosi megközelítési mód kialakulásához is hozzájárultak.

Genetikai kutatások a századfordulón

A humán genom projekt 2003-as teljesítése óta a genetikában végbement egy technológiai forradalom, melyre a miniaturizálás, automatizálás és a DNS nagy teljesítményű analízise volt jellemző. Nagy sűrűségű array-k/microchipek, illetve új ge-

nerációs szekvenálási technológiák alkalmazása révén a genotípus-meghatározás időigénye és költségei jelentősen csökkentek, és a metodikák szélesebb körben is elérhetővé váltak (1). Mindez lehetőséget teremtett arra, hogy az egész genom (és az ebből származtatható további rendszerek, mint epigenom, proteom, metabolom) működését hálózati szinten és előzetes hipotézis felállításától mentesen lehessen tanulmányozni. Az ily módon nyert információ alapján közelebb kerülhettünk a genom fiziológiájának megértéséhez, és egyben vizsgálhatóvá váltak az emberiséget legnagyobb mértékben érintő gyakori, poligén, multifaktoriális megbetegedések genetikai alapjai is.

A 3 milliárd (4 különböző bázis által alkotott) bázispárból felépülő humán genom kb. 1,5%-a kódoló fehérjéket (2, 10). A genom fennmaradó, nem-fehérjéző kódozó része az ez idáig ismeretlen funkciójú vagy evolúciós relikviáknak gondolt szekvenciák mellett átiródó pszeudogéneket és igen fontos szabályzó régiókat tartalmaz (3). A pszeudogének olyan eredendően fehérjéző kódozó szekvenciák, melyek – beépülő mutációk vagy mRNS retrotranszpozíciója révén – elvesztették eredeti funkciójukat. A közel 24 000 fehérjéző kódozó gén mellett kb. 14 000 pszeudogént feltételeznek, melyek közül, érdekes módon, kb. 900 átiródik (fehérjéző) nem-kódozó RNS-be (non-coding RNA). Az ncRNS-eknek számos fajtája vált ismertté (miRNA, piRNA, lincRNA, IncRNA), melyek a gényexpresszió szabályozásában játszanak szerepet – pl. befolyásolják a mRNS transzlációját vagy a kromatinállomány transzkripcióhoz való hozzáférhetőségét. A gének expresszióját ezen kívül még számos, egyéb mechanizmus is szabályozza – pl. a



transzkripciót gátló DNS-metiláció, a nukleosomális hisztonok poszttranszlációs modifikációja, illetve az átrórást módosító kromoszóma konformációváltozások.

A humán genom szerkezetének feltérképezése során nyert információ (pl. az emberi populációban a genom szekvenciája 99%-ban azonos, illetve a fehérjét kódoló gének száma viszonylag csekély) és a génátíródást szabályzó mechanizmusok összetettsége rávilágított arra, hogy a biológiai komplexitás és a fenotípusos változékonyság nemcsak a génkészlet nagyságában, hanem a génexpresszió környezeti és genetikai tényezők által is befolyásolt szabályzási mechanizmusainak sokrétűségében rejlik.

Humán genetikai variáció és a betegségek asszociációs analízise

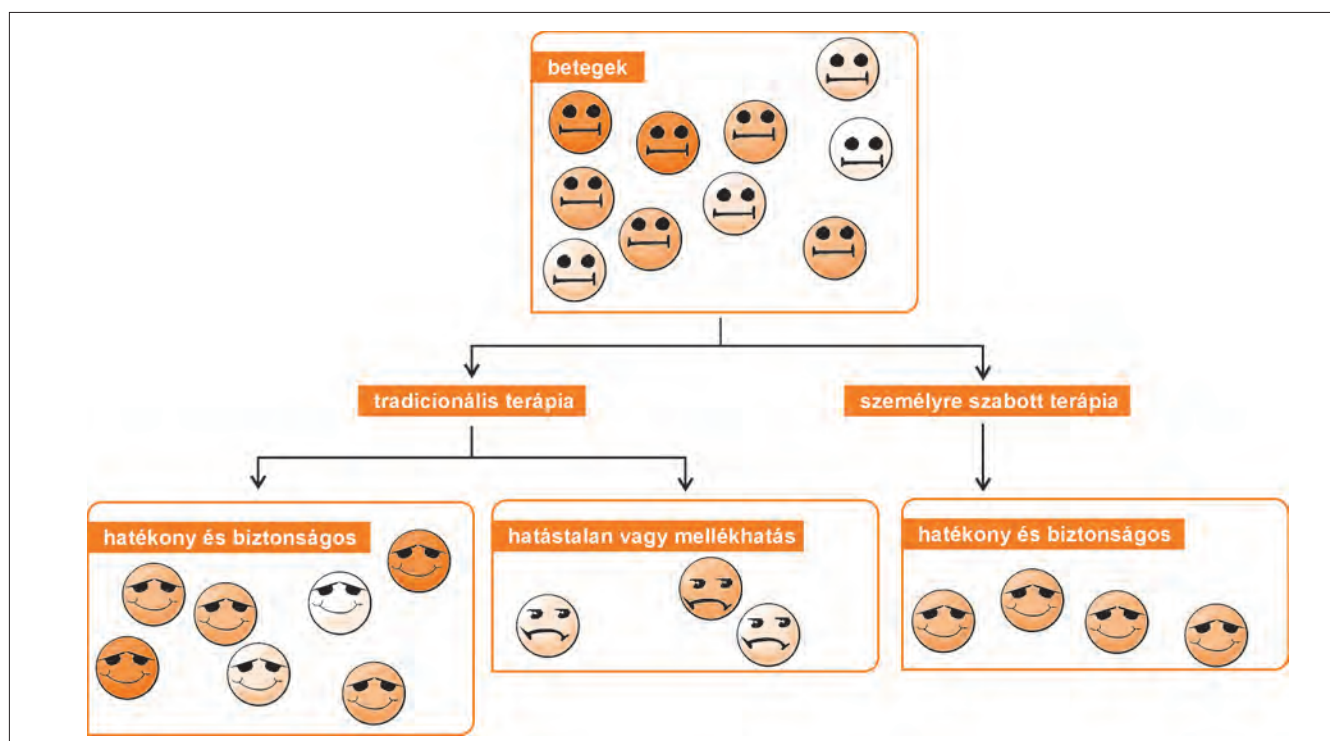
A humán genom szekvenciájában megfigyelt variációk egy vagy több bázispárra terjedhetnek ki. A ritka, és egy adott fehérje működését közvetlenül megváltoztató szekvenciaváltozásokat mutációknak, míg a populáció legalább 1%-át érintő, gyakoribb eltéréseket polimorfizmusoknak nevezzük. Egy bázispár felcserélődésével járó polimorfizmus az ún. egy pontos nukleotid polimorfizmus (SNP), míg egy rövidebb szakasz duplikációja vagy deléciója az ún. kópiaszám variáció (CNV). Az SNP-k leggyakrabban intronokban vagy intergenikus régiókban helyezkednek el, aminosav-

kódot csak a legritkább esetben (0,12–0,17%) változtatnak meg. A betegséghez asszociált SNP-k 80%-a a nem kódoló genomban található.

Egy beteg és egy egészséges szubpopuláció variációinak elemzése során (teljes genom asszociációs vizsgálat, GWAS) a betegséghez köthető jellegek (SNP, CNV) elméletileg azonosíthatók, ha azok szignifikánsan nagyobb számban fordulnak elő betegekben, mint egészségesekben. A betegséghez köthető genetikai variáns a kérdéses kórképet befolyásolhatja (pl. egy bizonyos gén expressziójának módosítása által), vagy a hozzá kapcsolt és a vele együtt öröklődő DNS szekvencia magának a betegségnek az oka is lehet (4).

Személyre szabott gyógyítás

A kutatásban alkalmazott hipotézismentes és rendszerszerű megközelítés, valamint az ezt lehetővé tevő technológiai fejlődés nyújtotta eredmények révén a betegségekről alkotott képünk finomult: új molekuláris utak, új betegségspecifikus gyógyszer-támadáspontok, egyéni vulnerabilitást, illetve gyógyszer-metabolizmust magyarázó génpolimorfizmusok kerültek felismerésre. Az egy betegségnek gondolt tünetegyüttesek mögött húzódó variabilitás és heterogenitás megértése, valamint a biztonságosabb és hatékonyabb terápia iránti igény paradigma-váltáshoz vezetett, mely a személyre szabott gyógyítást helyezte előtérbe.



1. ábra: Nem minden beteg egyforma



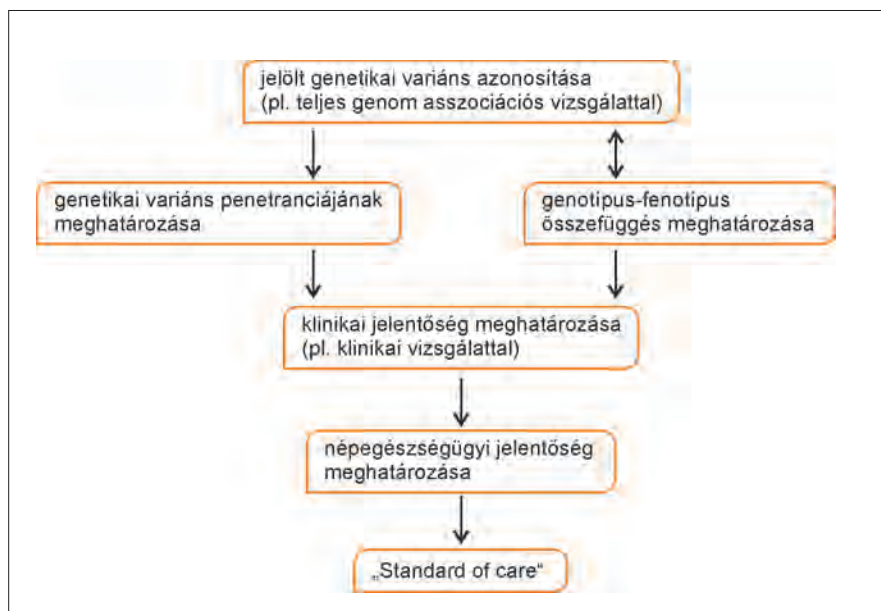
Tulajdonképpen az orvosok évszázadokon át gyakorolták intuitív és tapasztalati módon a „személyre szabott” gyógyítást, beépítve az individuális, pszichoszociális, családi és környezeti tényezőket is az orvosi döntéshozatalba, de modern értelemben a személyre szabott orvoslás a beteg genomikai információjának integrálását jelenti a mindennapi orvosi gyakorlatba. Ennek segítségével elméletileg egy adott betegségre való egyéni hajlam pontosabban megállapítható, és ezáltal a prevenció hatékonysága növelhető. Egy már kialakult betegség esetén pedig – a rizikóstratifikációba épített genetikai elem által – a diagnózis pontosítható vagy a terápiás válasz jobban előre jelezhető – így lehetőség nyílik célzott és optimális, azaz hatékony és biztonságos terápia megválasztására (1. ábra). Jelenleg az újfajta szemlélet előnye egyben a nehézsége is, hiszen az egészségügyi ellátás individuális és genomikai alapon történő javítása érdekében a rendelkezésre álló genetikai információt helyesen kell értelmezni és megfelelően kell alkalmazni, és ez napjaink kihívása (2. ábra).

A személyre szabott gyógyítás gyermekgyógyászati vonatkozásai

A sokat emlegetett „a gyermek nem kicsi felnőtt” elve esetünkben sincs másként: a genotípus-vezérelt klinikai döntéshozatal területén nyert felnőtt tapasztalatok csak bizonyos szempontok mérlegelése és óvatos interpretálás mellett vonatkoztathatók gyermekekre.

Gyermekekben – az egyének közti genetikai variabilitáson túlmenően – a fejlődés során végbeménő genetikai változásokat is figyelembe kell venni. A fizikai növekedéssel és a kognitív fejlődéssel párhuzamosan a farmako-genetikai útvonalakat érintő enzim- és transzportrendszerek ontogenezise is lejártsódik, mely életkortól függően változó aktivitásban nyilvánulhat meg (5, 6).

Egy optimális gyógyszeradag megállapításánál így nem feltétlenül elég a felnőttkori adatok alapján pl. egy gyenge metabolizmust okozó allél ismerete (pl. simvastatin esetén az OATP1B1 transzporter fehérjét kódoló SLCO1B1 gén allél-variációja: rs4149056), az adott genetikai variáns életkorral járó expressziós változását is érdemes figyelembe venni (7).



2. ábra: Farmakogenomikai kutatásokról a klinikai gyakorlatig

Egyes gyermekgyógyászati kórképeknek nincs felnőttkori megfelelőjük (pl. újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertonia, bronchopulmonalis dysplasia), vagy a betegség prevalenciája gyermekkorban jelentősen nagyobb (pl. akut lymphoid leukaemia, neuroblastoma, Kawasaki-betegség esetén). Számos gyógyszer mellékhatás is gyakoribb vagy jellegzetesen csak gyermekeknél jelentkezik (pl. újszülöttekben a nyitott Botallo-vezeték zárása céljából adott nemszteroid gyulladáscsökkentők esetleges bélperforációt okozó hatása felnőtteknél extrém ritás). Ilyen esetekben a felnőttkori farmakogenomikai ismeretek extrapolálása helyett az adott gyermekpopulációban elvégzett specifikus klinikai vizsgálatok látszanak célravezetőbbnek (5-7).

Ideális esetben prospektív, randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatok alapján állapítható meg, hogy a genotípus ismerete által módosított terápia javítja-e a kimenetelt vagy nem. Széleskörű gyermekkorban alkalmazás csak megfelelően tervezett és kivitelezett klinikai vizsgálatban hatékonynak és biztonságosnak talált terápia esetén történhet. A személyre szabott orvoslásban is mérvadónak tartott randomizált kontrollált vizsgálatok azonban sokszor nehezen kivitelezhetők gyermekpopulációkban – többek között a korlátozott esetszám, a mérhető és jelentőséggel bíró végpontok hiánya (mortalitás, szignifikáns gyógyszer mellékhatás), valamint a felnőtt vizsgálatokból nyerhető limitált gyermekkorban adatok, vagy a megfelelő kontrollcsoport kialakításának nehézsége miatt (7).

Mindezen extrapolálási, biostatistikai és etikai nehézségek ellenére a genomika eredményeit a személyre szabott orvoslás részeként érdemes és



szükséges gyermekkorban is alkalmazni. Jelenleg számos, gyermekek gyógyításával foglalkozó szakterületen már megfigyelhetők ilyen irányú tendenciák, elsősorban a hematoonkológia és az autoimmun megbetegedések területén, de a gyakori, multifaktoriális és poligén betegségek körében (pl. asthma, elhízás) vagy a neonatológiában is. A gyermekgyógyászathoz speciálisan kötődő területeken pedig a személyre szabott gyógyításnak különösen nagy perspektívája lehet. Ilyen a praenatalis és újszülöttkori szűrés, a veleszületett fejlődési rendellenességek, és a ritka diagnosztizálatlan megbetegedések köre.

Személyre szabott orvoslás a gyermek-kardiológiában – mit hozhat a jövő a veleszületett szívbetegségek területén?

Az elméleti megfontolásokat követően az irodalomból vett egy-egy példával szeretnénk illusztrálni a genomikai/farmakogenetikai információ klinikai alkalmazásainak lehetőségét a gyermek-kardiológia területén, ahol a szűréstől kezdve a terápia egyénre szabott kiválasztásáig jól szemléltethetők a személyre szabott gyógyítás főbb gyermekgyógyászati irányvonalai (3. ábra).

Veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikai rizikójának megállapítása

A leggyakoribb major veleszületett fejlődési rendellenességnek tartott szívfejlődési malformációk genetikai háttere kevesebb, mint 20%-ban ismert. A „szindrómás” esetek konvencionális citogenetikai vizsgálatokkal relatív jól megközelíthetők, de a gyakoribb „izolált” vitiumok hátterében számtalan, változó penetranciájú hajlamosító gén örökölt

vagy de-novo mutációja állhat. Az új generációs genom szekvenálási metodikák révén szívhibákhoz asszociálódó génpolimorfizmusok azonosíthatók [pl. Fallot-tetralógia esetén rs11066320 SNP a PTPN11 génen belül (8), ill. az 1q21.1 microduplicatio (9)]. Ha a jövőben a talált genotípus-fenotípus összefüggések megerősítést nyernek, nemcsak a szívfejlődési rendellenességek ismétlődési kockázatának becslése válhat lehetővé, hanem a vitiumok szubfenotípusainak embriogenetikus eredet alapján történő elkülönítése, és egy adott vitium típusának és súlyosságának predikciója is.

Neminvazív, új generációs szekvenáláson alapuló praenatalis diagnosztika

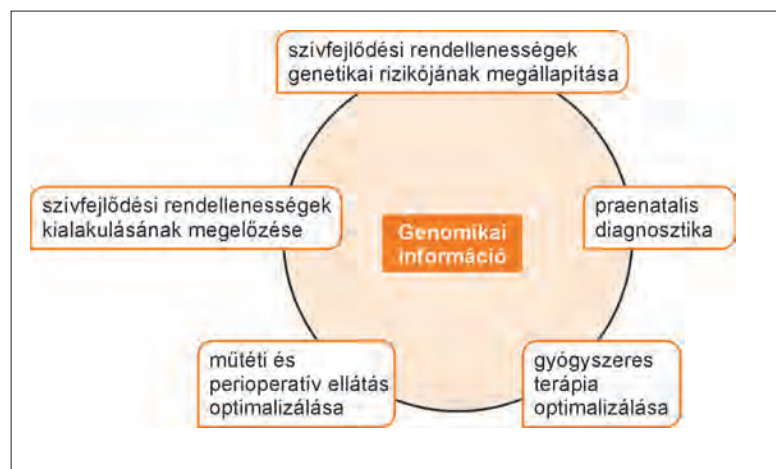
Jelenleg praenatalis szűrésre a 2. trimeszterben végzett, tercier centrumokban elérhető magzati echocardiographia használatos sz.e. chorionboly-biopsiával vagy amniocentesissel kiegészítve. A keringő foetalis DNS anyai plazmából való izolálásának lehetősége új generációs szekvenálási technikákkal ötvözve új irányt adhat a praenatalis szűrésnek. Megfelelő genetikai információ esetén (pl. familiáris esetekben, amikor a betegséget okozó gén vagy génmintázat már ismert) neminvazív anyai szűrés során korábbi, és adott esetben pontosabb praenatalis diagnózis felállítására kerülhet sor (10).

Gén-környezet interakció vizsgálata veleszületett szívfejlődési rendellenességekben

A szívfejlődési rendellenességek előfordulási gyakoriságát környezeti hatások (gyógyszer-expozíció, vírusfertőzés), illetve genetikai hajlam (előrehaladottabb szülői életkor, elhízás, diabetes) összefüggésében vizsgálva olyan információhoz lehet jutni, mely meghatározó lehet a vitiumok kialakulásának megelőzésére a szempontjából (10).

Szívsebészeti beavatkozások genetikai predikciója

Egy szívfejlődési rendellenesség esetén a szívsebészeti beavatkozás optimális időpontjának megválasztása nagyon fontos a hosszú távú kimenetel minősége szempontjából. Univentricularis szív esetén az egyetlen kifejlődött kamra a megszületés pillanatától szisztémás terhelésnek van kitéve, melynek következtében dilatatio és/vagy hypertrophia alakulhat ki, és ez – a volumen-tehermentesítő palliatív sebészeti



3. ábra: A személyre szabott orvoslás elméleti irányvonalai a gyermek-kardiológia területén



szi stratégia ellenére is – fennmaradhat. Egy ilyen betegcsoportot érintő klinikai vizsgálatban az enalapril és a 6 hónapos kor körül elvégzett Glenn-műtét (superior cavopulmonalis connexio) kamrai remodellingre gyakorolt hatását elemezték, kiegészítve a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) genetikai variációinak vizsgálatával (11). Az eredmények azt mutatták, hogy az enalapril – genotípustól függetlenül – nem javította a kamrai remodellinget, míg a műtéti beavatkozás után a kamra-dilatatio/hypertrophia javult, de csak az alacsony rizikójú RAAS genotípussal rendelkező betegekben. A vizsgálat alapján feltételezik, hogy a magas rizikójú RAAS genotípussal rendelkező egykamrás betegek korai műtéti palliációval esetlegesen elkerülhetik a kamrai remodelling irreverzibilissé válását.

A genomikai információ nemcsak egy szívűtét időzítésében, hanem a műtéti terhelés csökkentésében is szerepet játszhat. ALDH2*2 hordozó Fallot-tetralógiás betegekben szívűtét után alacsonyabb posztoperatív troponin I szinteket, csökkent inotrop igényt és rövidebb posztoperatív intenzív osztályon való tartózkodást lehetett kimutatni (12). Az ACE del/del genotípus ugyanakkor a korai posztoperatív időszakban jelentkező junkcionális ectopiás tachycardia gyakoribb előfordulásával volt összefüggésbe hozható (13).

Mindezen vizsgálatok alapján felmerülhet, hogy a jövőben, a szívsebészeti döntéshozatalban egyes genetikai markerek is mérlegelésre kerülhetnek.

Szívtranszplantáció kimenetelének genetikai predikciója

A betegek genotípusának ismerete a szívátültetést követő rejekció rizikójának becslésében, így a poszttranszplantációs immunosuppresszív terápia vezetésében is szerepet játszhat. Ebben a témakörben a vizsgált genetikai variációk részben az immunrendszer működéséhez (IL6, VEGF, IL10, HLA-G) (14), részben a jelenleg használatos immunosuppresszív gyógyszerek metabolizmusában szerepet játszó enzimrendszerekhez (CYP3A5) köthetők (15). A korai poszttranszplantációs időszakban a standard adagolási séma követése ellenére is a tacrolimus-szintek gyakran jelentős ingadozást mutatnak. A szubterápiás szintek a kilökődés veszélyével járnak, míg a magasabb gyógyszer-szintek toxicitást okozhatnak. A kilengésekért egy torontói munkacsoport a fiatalabb életkort és a CYP3A5 expresszor genotípust találta felelősnek (16). Ennek megfelelően a tacrolimus adagokat az életkor és a CYP3A5 genotípus szerint beállítva a szívátültetést követően hamarabb tudtak elérni stabil gyógyszer-szinteket.

Summary

Personalized medicine in paediatrics in the perspectives of genomics

E. Szepesváry, Gy. Németh; Hungarian Society of Personalized Medicine

The current publication offers a view on personalized medicine with special emphases on recent advances in genomics. Judicious and appropriate integration of individual genetic information into clinical practice carries an enormous potential from disease prevention to efficient and safe treatment in adults, as well as in children. However, extrapolation of adult experience with personalized medicine to paediatrics has limitations; and conducting clinical trials in younger age groups has its difficulties, too. The main future directions in paediatric personalized medicine are illustrated by examples from the field of paediatric cardiology.

KEYWORDS personalised medicine, children, genomics, phenotypic variability

Irodalom

- Schwartz AL. The Future of Children's Health in the Genomic Era. *RMMJ* 2011; 2: e0053
- Feero WG, Guttmacher AE. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics. *Academic Pediatrics* 2014; 14:14-22.
- Carini C, Menon S, Chang M. Clinical and statistical considerations in personalized medicine. 1st ed. Boca Raton (FL): CRC Press Taylor & Francis Group; 2014.
- Szalai Cs. Teljes genom asszociációs vizsgálat. *OTSz* 2011; 18(9).
- Goldman J, Becker ML, Jones B, et al. Development of biomarkers to optimize pediatric patient management: what makes children different? *Biomark Med* 2011; 5:781-794.
- Van Driest SL, McGregor TL. Pharmacogenetics in clinical pediatrics: challenges and strategies. *Personalized Medicine* 2013; 10:661-71.
- Leeder JS, Lantos J, Spielberg SP. Pediatric pharmacogenomics and personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2010; 11:1691-1702.
- Goodship JA, Hall D, Topf A, et al. Common variant in the PTTN1 gene contributes to the risk of tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:287-292.
- Soemedi R, Topf A, Wilson IJ, et al. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2336 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet* 2012; 21:1513-1520.
- Manickaraj AK, Mital S. Personalized medicine in pediatric cardiology: do little changes make a big difference? *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:584-591.
- Mital S, Chung WK, Colan SD, et al. Renin-angiotensin-aldosterone genotype influences ventricular remodeling in infants with single ventricle /clinical perspective. *Circulation* 2011; 123:2353-2362.
- Zhang H, Gong D-X, Zhang YJ, et al. Effect of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardioprotection in patients with



- congenital heart disease. Eur Heart J 2012; 33:1606-1614.
13. Borgman KY, Smith AH, Owen JP, et al. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease. Heart Rhythm 2011; 8:1900-1904.
14. Gírnita DM, Brooks MM, Webber SA, et al. Genetic polymorphisms impact the risk of acute rejection in pediatric heart transplantation: a multi-institutional study. Transplantation 2008; 85:1632-1639.
15. Korbel L., George M., Kitzmiller J. Clinically relevant pharmacogenomic testing in pediatric practice. Clinical Pediatrics, 2014; 53:831-838.
16. Gijsen V, Mital S, van Schaik RH, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. J Heart Lung Transplant 2011; 30:1352-1359.

Útravaló–tudnivaló

- A genomikai ismeretek bővülése és a századfordulón lezajló technológiai fejlődés lehetővé tette a gyakori multifaktoriális és poligénes megbetegedések genetikai alapjainak vizsgálatát.
- Az egyéni genetikai variációk és a környezeti hatások okozta epigenetikai módosulások megismerése és betegségek patomechanizmusában játszott szerepük leírása hozzájárult a személyre szabott orvoslás elvének kialakulásához.
- Az egyén genomikai információjának ismerete és az orvosi gyakorlatba való megfelelő integrálása révén lehetőség nyílik:
 - betegségekre való egyéni hajlam felismerésére, így személyre szabott prevencióra,
 - kialakult betegség esetén rizikó-stratifikációra, pontosabb prognózis felállítására,
 - egy adott terápia hatékonyságának becslésére,
 - személyre szabott, célzott és jó effektusú terápia megválasztására,
 így összességében az egyén életminőségének javítására.
- A személyre szabott gyógyítás elve a gyermekgyógyaszatban is nagy jelentőségű, de a gyermekkorban használható eljárások klinikai vizsgálatokkal történő validálása nehéz, és a felnőttkori adatok gyermekkorra történő adaptációja csak speciális szempontok mérlegelése, illetve figyelembe vétele mellett körültekintéssel ajánlott.

Tesztkérdések

1. Mi jellemző a személyre szabott orvoslásra?

- kizárólag egy betegnél lehet alkalmazni
- az egyéni információk figyelembe vételével kiválasztott terápia várhatóan hatékonyabb és biztonságosabb lesz
- csak multifaktoriális betegségben alkalmazható

2. Az alábbiak közül melyik szempontrendszerbe tartozó információkat érdemes mérlegelni felnőttkori farmakogenomikai vizsgálatok eredményeinek gyermekkori adaptációjánál?

- ontogenezis
- evolúció
- prognózis

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Sönke Müller:

MEMORIX – Sürgős esetek ellátása

Folyamatos javítás és korszerűsítés, a sürgősségi irányelvek figyelembe vételével az aktuális német és európai sürgősségi orvostani standardok feldolgozása: ezeknek köszönhetően vált a Memorix azzá, amire mindig is törekedett: könyv a sürgősségi orvoslás és a mentőgyakorlat mindennapjaira. Az aktualizált és kiegészített 4. kiadás tartalmazza a legfontosabb és elengedhetetlen ismereteket a helyszíni ellátó számára.

E-könyvként is rendelhető:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható a Legendus és EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.



Numil Hungary Kft. beadványa az MGYT Evidencia Bizottsághoz

Tisztelt MGYT Evidencia Bizottsága!

A mellékelt randomizált kontrollált vizsgálatok és szisztémás áttekintések alapján kérjük, hogy az MGYT Evidencia Bizottsága hagyja jóvá az alábbi 3 megállapítást:

1. „A szintű” evidenciával igazolt, hogy a Milumil tápszerekben alkalmazott egyedi rövid láncú galaktooligoszacharid és hosszú láncú fruktooligoszacharid (scGOS/lcFOS) 9:1 arányú prebiotikus rostkeverék 8 g/l adagban szignifikánsan növeli a csecsemők bélflórájának bifidus és lactobacillus tartalmát, amivel azt az anyatejes csecsemők bélflórájához közelíti.
2. „A szintű” evidenciával igazolt, hogy a scGOS/lcFOS rostkeverék bifidogén hatásának következtében csökken a széklet pH-ja, valamint megnő a székletürítések gyakorisága és lágyabbá válik a csecsemők széklete, mérsékelve az anyatejes csecsemő és a tápszerrel táplált csecsemő széklete közötti különbséget.

A fenti megállapítások megtalálhatóak az ESPGHAN Táplálkozási Bizottságának alábbi szisztémás áttekintésében:

ESPGHAN Committee on Nutrition: Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Malgorzata P, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition (JPGN 2011; 52: 238–250)

Az alábbiakban táblázatos formában vannak feltüntetve az egyes megállapításokat alátámasztó eredeti vizsgálatok:

1. táblázat: Evidenciák a széklet Bifidobacterium és Lactobacillus flóra megváltoztatására

Kimenet	Irodalom	Átlagéletkor a besoroláskor	Az intervenció időtartama	Hatás (prebiotikum vs. kontroll)
Széklet bifidobacterium kolonizációja	Rao 2009 (1)	≤28 nap	≥2 hét	6 RCT: A bifidobacterium-szám szignifikáns növekedése 3 RCT-ben növekedési trend, 1 RCT NS
	Haarman 2005 (2)	7–8 hét	6 hét	Pre vs. stand p=0,047 Pre vs. BF p=0,041
	Salvini F (3)	Születéstől	6 hónap	Bifidobacterium-szám növekedett (p<0,0001) egy éves korban is
Széklet lactobacillus kolonizációja	Rao 2009 (1)	≤28 nap	≥2 hét	2 RCT: magasabb lactobacillus szám; 1 RCT – NS.
	Salvini F (3)	Születéstől	6 hónap	Lactobacillus-szám növekedett (p<0,0044) egy éves korban is

2. táblázat. Evidencia a széklet frekvenciájának növekedésére

Kimenet	Irodalom	Átlagéletkor a besoroláskor	Az intervenció időtartama	Hatás (prebiotikum vs. kontroll)
Székletfrekvencia	Rao 2009 (1)	≤28 nap	≥2 hét	3 RCT: a székletfrekvencia magasabb, hasonló az anyatejes csecsemőkhöz

3. táblázat. Evidencia a széklet konzisztenciájának a csökkentésére

Kimenet	Irodalom	Átlagéletkor a besoroláskor	Az intervenció időtartama	Hatás (prebiotikum vs. kontroll)
Széklet konzisztencia	Rao 2009 (1)	≤28 nap	≥2 hét	5 RCT: lágyabb széklet



4. táblázat. Evidenciák a széklet-pH csökkentésére

Kimenet	Irodalom	Átlagéletkor a besoroláskor	Az intervenció időtartama	Hatás (prebiotikum vs. kontroll)
Széklet-pH	Rao 2009 (1)	≤28 nap	≥2 hét	7 RCT-ben csökkent széklet pH. 6 RCT meta-analízise alapján a pH csökkenés mértéke: -0,65 (-0,76 to -0,54)
	Knol 2005 (4)	7-8 hét	6 hét	pH-csökkenés 5,7 vs. 6,3 (p<0,001)

1. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:755-64.
 2. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. Appl Environ Microbiol 2005;71:2318-24.
 3. Salvini F, Riva E, Salvatici E, Boehm G, Jelinek J, Banderali G, Giovannini M. A specific prebiotic mixture added to starting infant formula has long-lasting bifidogenic effects. J. Nutrition 2011; 141, 1335-1339.
 4. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:36-42.
3. „A szintű” evidenciával igazolt, hogy a Milumil tápszerekben alkalmazott egyedi rövid láncú galakto-oligoszacharid és hosszú láncú fruktóoligoszacharid (scGOS/lcFOS) 9:1 arányú prebiotikus rostkeverék 8 g/l adagban szignifikánsan csökkenti 2 éves korra az atopiás dermatitis előfordulási gyakoriságát.

5. táblázat. Atopiás dermatitis

Kimenet	Irodalom	Hatás (prebiotikum vs. kontroll)
Atopiás dermatitis	Moro 2006 (1)	6 hónapos korban: 10/102 vs. 24/104, RR 0,42 (0,2 to 0,84)
	Arslanoglu 2008 (2)	2 éves korban: 13,6% vs. 27,9%; p<0,05
	Arslanoglu 2012 (3)	5 éves korban is kimutatható még tendencia az atopiás dermatitis csökkenésében (2,4% vs 12%, p=0,09)

1. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child 2006; 91:814-9.
2. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J Nutr 2008;138:1091-5.
3. Arslanoglu S, Moro G, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. J Biol Regul Homeost Agents. 2012, 26(3 Suppl):49-59.

Továbbá:

4. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol. 2010 Oct; 126(4):791-7.
5. Piemontese P, Giannè ML, Braegger CP, Chirico G, Grüber C, Riedler J, Arslanoglu S, van Stuijvenberg M, Boehm G, Jelinek J, Roggero P; MIPS 1 Working Group. Tolerance and safety evaluation in a large cohort of healthy infants fed an innovative prebiotic formula: a randomized controlled trial. PLoS One. 2011; 6(11)

Megjegyzés: A megállapítások a Milumil tápszerekben található speciális összetételű scGOS/lcFOS (9:1) prebiotikus rostkeverék hatását igazolják. A konklúzió a kontrollcsoporttal (scGOs/lcFOS keveréket nem tartalmazó formula) összevetve született, így a hivatkozásként megjelölt vizsgálatokban a fehérje hidrolizáltsági fokában előforduló különbségek a vizsgálat kimenetelét nem befolyásolják.

A Numil Hungary Kft. (Danone Nutricia ELN) termékeiben visszatükröződnek a sokévi kutatási eredmények; törekszünk arra, hogy tápszereink összetétele a csecsemők és kisdedek számára optimális táplálást és fejlődést biztosítsanak.

A Milumil tápszerekben található speciális összetételű scGOS/lcFOS (9:1) prebiotikus rostkeverék kedvező hatásait evidenciák támasztják alá. Fentiekben közöltük azokat az evidenciákat, amelyeket meghatározónak tartunk.

Kérjük a Magyar Gyermekeorvosok Társaságának Evidencia Bizottságát, hogy tekintse át ezeket a bizonyítékokat és járuljon hozzá, hogy a mellékelt megfogalmazásban, az Evidencia Bizottság jóváhagyására történő hivatkozással, az orvosok felé kommunikáljuk.

Kralovánszky Gábor dr.



Az MGYT Evidencia Bizottsága véleményezése

Az **Evidencia Bizottság** a MILUPA által felsorolt közleményeken kívül áttekintette a tárgyban publikált, elérhető áttekintő közleményeket, metaanalíziseket és a jelentős grémiumok állásfoglalásait is.

Mindezek alapján az alábbi véleményeket alakította ki:

1. „A szintű” evidenciával igazolt, hogy a Milumil tápszerekben alkalmazott egyedi rövid láncú galaktooligoszacharid és hosszú láncú fruktooligoszacharid (scGOS/lcFOS) 9:1 arányú prebiotikus rostkeverék 8 g/l adagban szignifikánsan növeli a csecsemők bélflórájának bifidus-tartalmát, mely változásnak a csecsemők egészségi állapotára való pozitív hatására nincs kellő súlyú tudományos adat.
2. „A szintű” evidenciával igazolt, hogy a scGOS/lcFOS rostkeverék hatására csökken a széklet pH-ja, valamint megnő a székletürítések gyakorisága és lágyabbá válik a csecsemők széklete, azonban a fenti változásoknak a csecsemők egészségi állapotára való pozitív hatására nincs kellő súlyú tudományos adat.
3. Vannak biztató vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy a Milumil tápszerekben alkalmazott egyedi rövid láncú galaktooligoszacharid és hosszú láncú fruktooligoszacharid (scGOS/lcFOS) 9:1 arányú prebiotikus rostkeverék 8 g/l adagban alkalmazva csökkenti 2 éves korra az atopiás dermatitis előfordulási gyakoriságát. Nem ismeretes azonban olya áttekintő közlemény, amely az atopiás dermatitis megelőzése céljából rutin használatra javasolná.

Az MGYT Evidencia Bizottság nevében

Dr. Molnár Dénes

Tallózó

Atopiás dermatitisben szenvedő gyermekek szisztémás cyclosporin kezelése után fellépő relapszusainak retrospektív értékelése

Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis

Sibbald C, Pope E, Ho N and Weinstein M. Pediatric Dermatology 2015; 32: 36-40.

Harangi Ferenc dr.

A súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenvedő gyermekek a hagyományosan alkalmazott lokális kortikoszteroid (KS) és kalcineurín-gátló (CI) kezelésre igen gyakran refrakterek, ezért a betegségtünetek kontrollja érdekében szisztémás immunszuppresszív kezelésre van szükség. A cyclosporin (C), mint szisztémásan alkalmazható immunszuppresszív készítmény, a T-sejtekre kifejtett szelektív hatásánál fogva képes az AD-s beteg súlyos tüneteit kedvezően befolyásolni. Gyermekkori alkalmazásával kapcsolatban a hatásosság, a biztonságosság és a hosszú távú következmények szempontjából csak kevés adattal rendelkezünk.

A kanadai szerzők retrospektív értékelésükben arra törekedtek, hogy saját tapasztalataik alapján a C-vel kezelt AD-s betegek

esetében meghatározzák a relapszusok arányát, a remisszió elérésének prediktív paramétereit, a C-terápia biztonságosságát és a hosszú távú kilátásokat. 15 AD-ben szenvedő gyermeket (80% fiú) kezeltek C-vel legalább 6 hónapon át, 12 beteg adatait tudták értékelni. A betegek átlagéletkora az AD diagnózisa idején: 4,2 ± 3,9 év, a C-terápia elkezdésének idején: 11,2 ± 3,4 év volt. Minden beteget hosszú időn át KS-sel, 7 beteget CI-vel is, 2 beteget egyéb szisztémás szerrel (methotrexate) is kezeltek a C-terápia megkezdése előtt, megfelelő eredmény nélkül. A C-kezelés időtartama: 10,9 ± 2,7 hónap, a kezdődózis: 2,8 ± 0,6 mg/kg/nap volt. A kezelés végén mind a 12 beteg remisszióban volt, 7 tünetmentes maradt 12 hónapos megfigyelés után is, 5 esetben relapszus jelentkezett és egyéb immunszuppresszív kezelést igényeltek (Imuran, fototerápia, újra C). 6 betegben a C-kezelés mellett mellékhatások jelentkeztek (különbféle banális infekciók, fejfájás, vesekárosodás), melyek a gyógyszer dózisának csökkentésére vagy elhagyására megszűntek. Megfigyeléseiket összegezve megállapították, hogy a C-terápia 12 betegben hatásos volt, 3-ban nem. 7 beteg 12 hónapos megfigyelés után sem esett vissza. A kezelés alacsonyabb gyógyszerdózissal és hosszabb kezelési időtartammal történt, végig vitele jobb eredményeket hozott más szerzők 6 hónapig tartó 5 mg/kg/nap dózisu kezelésénél.

Véleményük szerint az AD-s gyermekek jobban tolerálják a C-kezelést a felnőtteknél, kevesebb mellékhatás jelentkezik, de a hosszabb távú következményekről (pl. malignitás veszélye) nem tudnak nyilatkozni. Véleményük szerint fontos lenne az AD-ben szenvedő gyermekek C kezelésének protokollját összeállítani, figyelembe véve a hosszabb távú kilátásaikat is.



A Wilson-kór diagnosztikai útvesztői

The diagnostic challenges of Wilson's disease

**Tóth Gergely dr.¹, A.S. Knisely dr.²,
Szőnyi László dr.³, Pajor László dr.⁴**

¹ Balassa János Kórház Gyermekosztály, Szekszárd

² Institute of Liver Studies / Histopathology, King's College Hospital, London UK

³ SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

⁴ PTE KK Patológiai Intézet, Pécs

E-posta: drtothg@freemail.hu

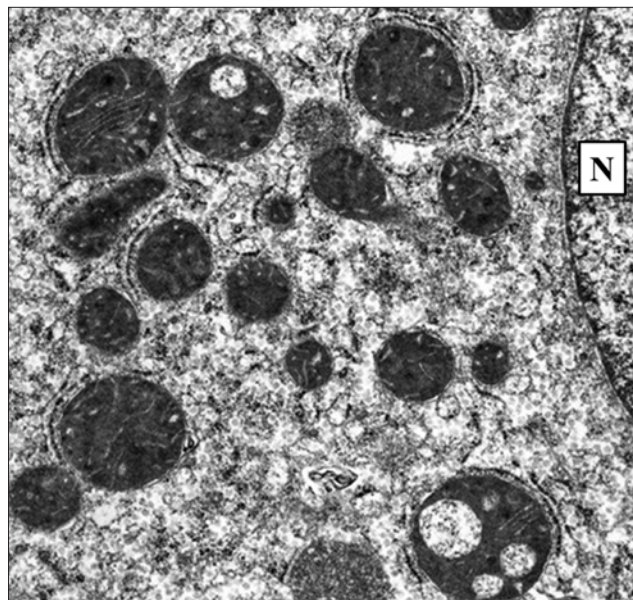
A szerzők egy 6 éves kislány esetét ismertetik, aki asthma bronchiale miatt állt gondozás alatt, és ennek kapcsán történt laboratóriumi vizsgálat emelkedett szérumszervamínázértékeket igazolt.

Fizikális státuszából mérsékelt hepatomegalia emelkedő ki. Laboratóriumi eredményeiben emelkedett szérumszervamínáz: 251 U/l, GPT: 390 U/l és kolesztatikus enzimértékeket gGT: 185 U/l, ALP 607 U/l, megtartott szintetikus kapacitást észleltünk. A szervamínáz emelkedettség izomszöveti eredetét ki lehetett zárni.

Vírusszerológiai (hepatitis-A, B, C, EBV, CMV, adeno-, herpesvírus) negatívak voltak. Autoantitestek jelenlétét igazolni (EMA, a-tTG, ANA, AMA, SLA, SMA) nem tudtunk. Immunglobulin szintek normál tartományban voltak. Alfa1-AT, szérumszervamínáz, szérumszervamínáz, karnitin-észter-profil, szemészeti vizsgálat: negatív.

Percutan májbiopszia a portális terekben mérsékelt fibrosist, nagyfokú lymphocytás gyulladásos beszűrődést írt le, mérsékelt aktivitású krónikus hepatitis regeneráció és vékony sövényyszerű fibrosis szöveti jeleivel.

Fentiek alapján autoimmun hepatitis véleményezve szteroidkezelést indult, mely mellett a szérumszervamínáz értékek 5 hét alatt normalizálódtak, így fokozatos szteroidleépítés és azathioprin terápia felépítése történt. A szteroid elhagyását követően ismét emelkedő szervamínázértékek észleltünk, a máj szintetikus kapacitásának beszűkülése mellett. A máj állapotának megítélése és a diagnózis revidálása céljából rebiopsziát végeztünk. Az elektronmikroszkópos lelet: néhány mitochondriális crista feltűnően dilatált, üregszerű, fellazult anyagot tartalmaz. Számos mitochondriumban sötét nagy granulumok láthatóak. A mitochondriális cristák kiszélesedése és a matrix-granulumok jelentősen megnövekedett mérete Wilson-kórra utalhat.



1. ábra: A képen látható hepatocytán két abnormalis mitochondrium látható tágult cristákkal. Ozmium-tetroxid / uranil-acetát / ólom-citrát; 10 000x nagyítás, N: nucleus

Mindezek alapján vizsgálatainkat Wilson-kór irányába megismételtük, mely során alacsony szérumszervamínáz- és rézsztintet, emelkedett basális és terheléses D-penicillamin utáni vizelet rézürtést észleltünk.

A csökkent szérumszervamínázszint, és a pozitív D-penicillamin próba alapján Wilson-kór diagnózis megalapozottá vált, a beteg D-penicillamin kezelését megkezdte, és genetikai vizsgálatot végeztünk, ami az ATP7B gén H1069Q homozigóta mutációját igazolta.

Megbeszélés: a gyermekkori májbetegségek kivizsgálása során gyakran adódhat félrevezető eredmény, jelen esetben a kezdetben normális szérumszervamínázszint és emelkedett ALP-érték. Több nemzetközi irodalmi összefoglaló szerint a Wilson-kór egyik legmegbízhatóbb diagnosztikai eleme a csökkent szérumszervamínáz- és nem emelkedett ALP-szintek, melyeket a betegek 80–95%-nál észlelhetünk (1, 2). Azt sem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy gyermekkorban az intenzív csontnövekedés miatt magasabb ALP-szinteket észlelünk, mely szintén bonyolítja a képet.

Irodalom

1. Brewer GJ: Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease P.S.E.B.M. 2000; 223:39-46.
2. www.eurowilson.org

Az EEG vizsgálatok során alkalmazott aktivációs eljárások

Activation procedures during EEG examinations

Hollódy Katalin dr.

PTE Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika

E-posta: hollody.katalin@pte.hu

Az EEG-vizsgálatok az esetek többségében interictalis jellegűek, vagyis a vizsgálat alatt rohamot nem produkáló gyermeknél készülnek. Az ictalis felvétel, főleg, ha szinkron videofelvétellel együtt történik, lehetőséget ad a rohamok indulásának, kiterjedésének, lezajlásának részletes elemzésére. A „roham-EEG” elősegítheti diagnosztikus és terápiás döntésünket. A **long-term EEG** a rutin-EEG vizsgálatnál hosszabb, több órás vagy több napos folyamatos felvételt jelent.

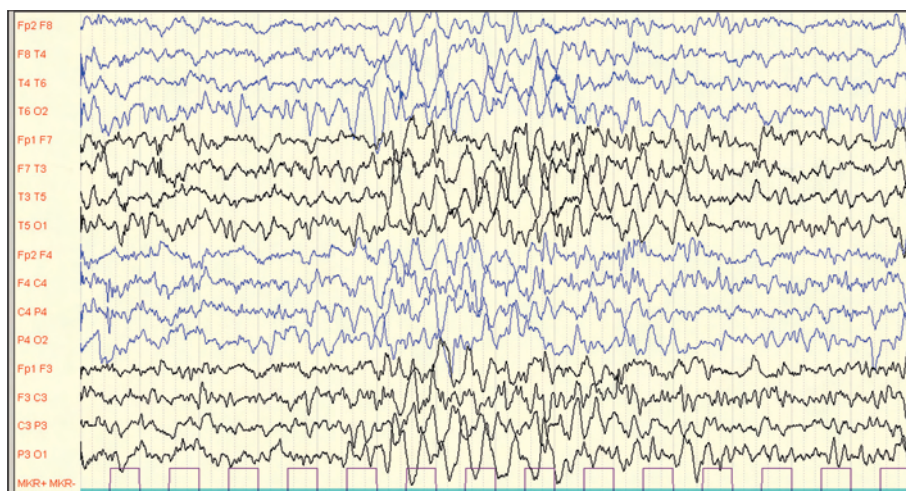
Video-EEG monitorizálás akkor szükséges, ha tisztázni szeretnénk, hogy 1: milyen típusú epilepsziás rohamról, szindrómáról van szó, 2: ha felmerül epilepszia műtéti megoldásának lehetősége, és lokalizálni szeretnénk az epilepsziás focust, 3: vagy felmerül a nem epilepsziás eredet, pl. a pszichogén nem epilepsziás roham. A felhelyezett elektródok több órán, vagy több napon át a páciens fején maradnak, miközben folyamatosan és szinkron videofelvétel is készül a gyermek magatartásáról, viselkedéséről, tevékenységeiről. Ez a vizsgálat a gyermek mozgáslehetőségét jelentősen beszűkíti, hiszen egy, az igényeihez képest meglehetősen kicsi térre, többnyire az ágyára korlátozódik. A diagnosztika szempontjából kedvező, ha a roham hamar jelentkezik, mert ilyen esetben a vizsgálat időtartama rövidíthető.

Aktivációs eljárásnak nevezük azokat a tevékenységeket, amelyeket a fiziológias vagy kóros paroxysmalis EEG-aktivitás fokozására,

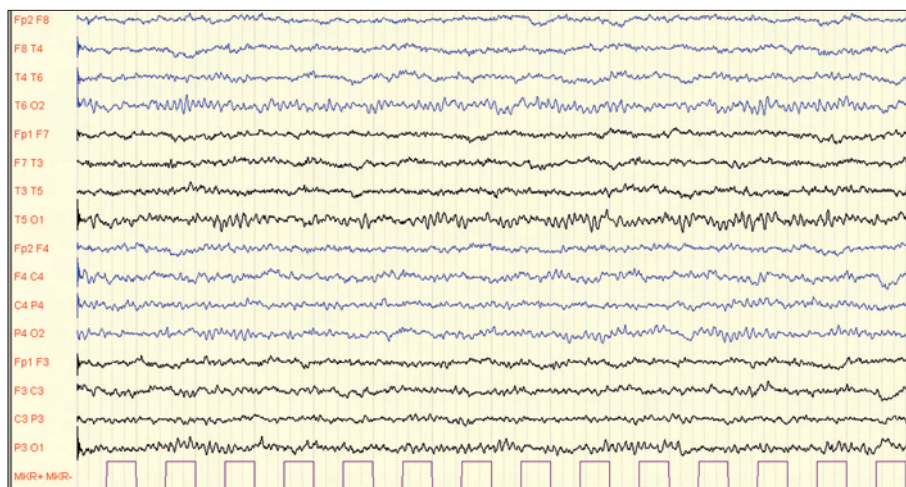
vagy kiváltására használunk. Az aktivációs eljárások segítik „felszínre hozni” az esetleges patológiákat.

Hyperventilatio

A rutin vizsgálat része. A korban és értelmében együttműködni képes gyermeket megkérjük, hogy 3 percen át mélyeket lélegezzon. Normális, ha az EEG alaptevékenység megváltozik, generalizáltan magas amplitúdójú, lassú hullámok jelennek meg, ami a hyperventilatio után azonnal megszűnik (1. és 2. ábra). Absence rohamok esetén az hyperventilatio ideje alatt a jellegzetes 3 Hz túske- és lassúhullám-komplexumok is provokálódhatnak.



1. ábra: 8 éves gyermek. Hyperventilatio hatására az alaptevékenység megváltozik, magas amplitúdójú, lassú hullámok jelennek meg generalizáltan, vagyis minden elvezetésben



2. ábra: Ugyanazon 8 éves gyermek EEG-görbéje; a hyperventilatio után visszatér az eredeti, életkorra jellemző normális kéri tevékenység



Spontán alvás és alvásdepriváció

Az alvás optimális esetben hozzátartozik a rutin EEG-vizsgálathoz. A felvétel időpontját kisdeteknél, fiatal gyermekeknél úgy időzítjük, hogy lehe-

tőség szerint a spontán alvási idejük időtartamára essen. A vizsgálatot közvetlenül megelőző etetés többnyire segít az spontán alvás előidézésében. Serdülőknél általában már nem tudunk a nappali időszakban spontán alvást elérni, ilyenkor alkal-

mazzuk az alvásmegvonást.

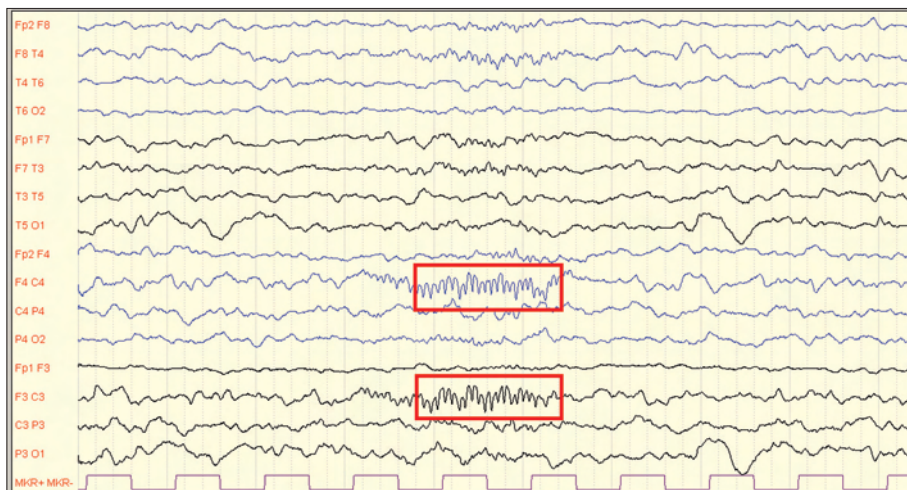
A gyermeket életkorától függően éjszaka felébresztjük (vagy el sem alszik egyáltalán), és virrasztást kérünk tőle. Kora reggel a csendes, valamennyire elsötétített EEG-helyiségben általában bekövetkezik az azonnali elalvás. Ez a módszer alkalmas olyan epilepszia kórmézésére is, ahol a rohamok általában fáradtság, alváshiány után jelentkeznek. A különben normális alaptevékenységet mutató éber EEG, az alvásdepriváció után egyértelműen jelezheti az epilepsiát.

Az alvás különböző stádiumainak megfelelően változik az EEG-tevékenység is. A rutin vizsgálatok kapcsán általában az I-II. stádium kerül rögzítésre. Az I. stádiumban az alfa-ritmus eltűnik, a hullámok amplitúdója csökken, a frontocentrális területek felett lassulás következik be. A II. stádiumban jelennek meg a jellegzetes alvási orsók és K-komplexek (3. ábra). A III-IV. stádiumban a delta-aktivitás dominál (lassú hullámok).

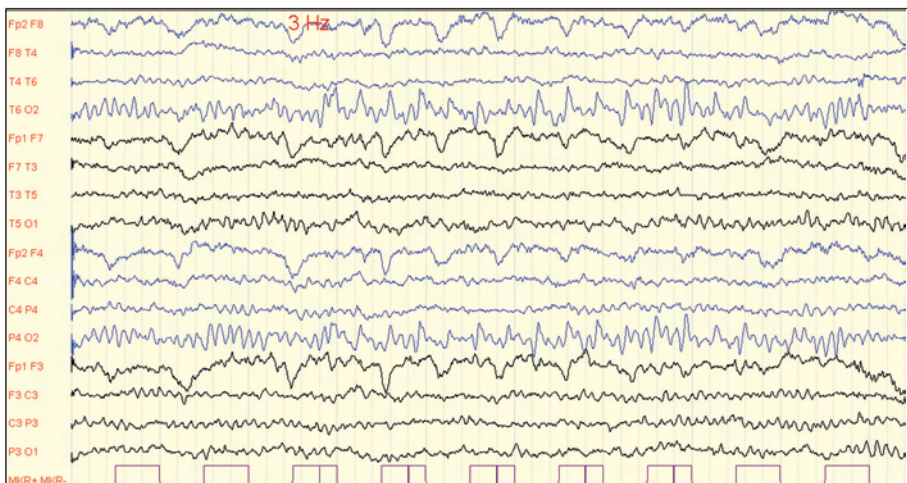
Az alvás alatti EEG-vizsgálat alkalmas a különböző alvással kapcsolatos tünetek vizsgálatára is (pl. parasomniák, éjszakai rémálmok, somnambusmus).

Photostimulatio

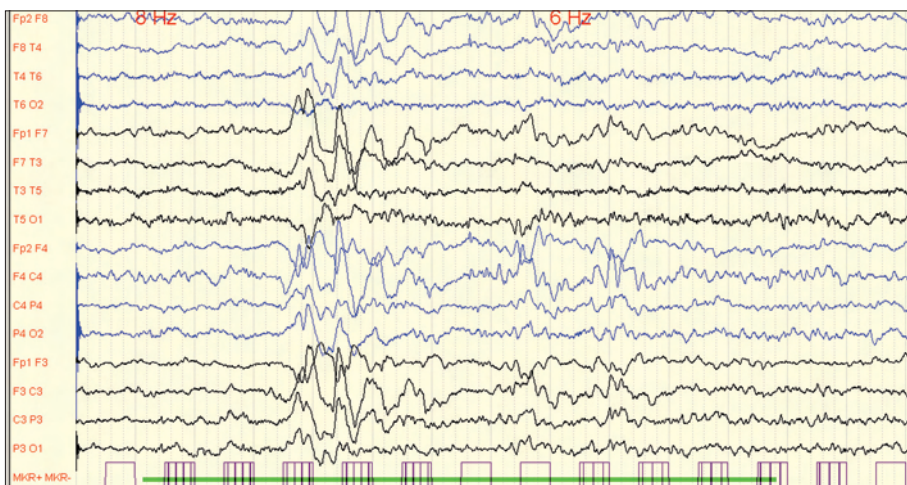
A szem felé irányuló, intermittáló fényfelvillanással történő ingerlést jelent. A csukott szemmel fekvő páciens feje felett elhelyezett fényingerlő erős fényű, különböző frekvenciájú felvillanásokat ad (1-20 felvillanás/másodperc). Normális esetben nincs változás az EEG-n, vagy az ún. fénykövetés (photic driving) jelensé-



3. ábra: Az alvás II. fázisában szimmetrikus, orsó alakú (növekvő, majd csökkenő amplitúdójú), 12-14 Hz frekvenciájú, sinusoid elemekből álló alvási orsók láthatók mindkét oldalon a frontális területek felett



4. ábra: 8 éves lány. Photostimulatio hatására occipitalis driving lép fel. Normális válasz



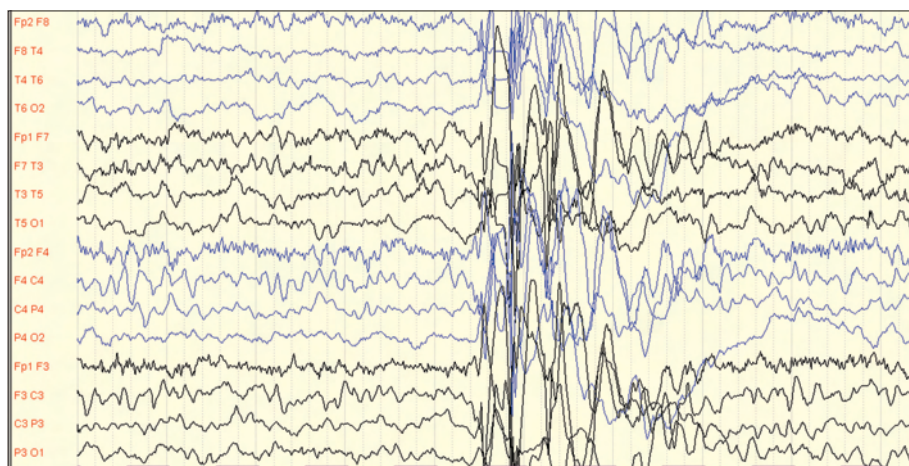
5. ábra: Photoparoxysmalis válasz: 8 Hz photostimulatio mellett magas feszültségű meredek hullámok jelentkeznek generalizáltan



gét észleljük: az ingerrel egyidőben jelentkező, az ingerlésnek megfelelő frekvenciájú, a fej hátsó területei felett elvezethető ritmikus aktivitást (4. ábra). A photoparoxysmalis válasz kóros, a fényingerlés hatására frontálisan vagy generalizáltan túske- és lassúhullám vagy többestúske- és lassúhullám-komplexumok jelennek meg, és néhány másodperccel az inger megszűnése után is megmaradnak (5. ábra).

Egyéb stimulusok

Erős, hirtelen hanghatásra myoclonusok jelentkezhetnek (6. ábra).



6. ábra: 6 éves fiú. Hirtelen erős hanghatásra az egész testen myoclonus lép fel, ezzel szinkronon az EEG görbén generalizáltan magas feszültségű, meredek hullámok rövid csoportja jelentkezik.

Útravaló tudnivaló

- A rutin EEG vizsgálatok többnyire interictalis jellegűek.
- Aktivációs eljárások alkalmazhatók a diagnosztika pontosítására.
- A leggyakrabban alkalmazott aktivációs eljárások:
 - hyperventilatio,
 - photostimulatio,
 - spontán alvás,
 - alvásdepriváció

Az EEG-vizsgálat kiválóan alkalmazható eljárás az agy funkciójának vizsgálatára. Ahhoz azonban, hogy a leletező orvos a gyakorlatban jól használható véleményeket tudjon adni, elkerülhetetlen, hogy megfelelő minőségű, műtermékektől mentes EEG-felvétel készüljön. Ehhez az EEG-asszisztens türelmére, elméleti és gyakorlati felkészültségére és a leletezőt segítő együttműködésére van szükség.

Az „EEG sarok” rovat megjelent hat közleményében rövid (korántsem teljes) betekintést kívántam nyújtani az EEG vizsgálatok klinikai indikációjába. Az ábra anyag bemutatása nem jöhetett volna létre *Lábadi Árpádné* EEG-asszisztens segítségével. Ezúton is köszönöm Saci asszisztensnőnek, hogy hosszú éveken át végezte kiváló szaktudással, empátiával és türelemmel az EEG-vizsgálatokat, és ezzel is elősegítette a gyermekek gyógyulását.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Kis Éva:

A gyermekradiológia alapjai

A könyv célja alapvető gyermekradiológiai ismeretek nyújtása gyermekgyógyász, gyermeksebész, radiológus rezidensek, gyermekgyógyászok, családorvosok számára és mindazoknak, akik mindennapi munkájukban kapcsolatban állnak újszülött, csecsemő, gyermek, serdülő betegekkel.



Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.



Gyermecképzővizsgálati MR-vizsgálatok – egy új korszak

Pediatric MRI – a new era

Varga Edit dr.

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermecképzővizsgálati
Klinika (Igazgató: Szabó András dr.)

Semmelweis Egyetem MR Kutató Központ
(Igazgató: Rudas Gábor dr.)

1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

1082 Budapest, Balassa u. 6.

E-posta: vargae@gmail.com

A mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) egy ionizáló sugárzástól mentes képalkotó eljárás, amely mára nélkülözhetetlenné vált a gyermekgyógyászati diagnosztika és a betegkövetés területén. Természetesen szem előtt kell tartanunk azt a tényt, hogy az MR-vizsgálat, néhány kórképtől eltekintve (pl. akut neurológiai kórképek), döntően másodvonalbeli modalitás. Gyermekekben az elsőként választandó vizsgálómódszerek továbbra is az ultrahang és/vagy a hagyományos radiográfia, és bizonyos esetekben nincs is szükség további képalkotásra.

Az elmúlt évtizedben az MR-vizsgálatok terén robbanásszerű fejlődésnek lehettünk tanúi. A képalkotó módszerek közül itt tapasztalható a legnagyobb mértékű fejlődés. Eleinte néhány szekvencia – T1 és T2 súlyozott, valamint protondenzitás (PD) mérések – közül választhattunk, ma már azonban több mint kétszáz különböző mérés áll rendelkezésünkre. A vizsgálat célja minden esetben a diagnózishoz jutás, a lehető legrövidebb vizsgálati idő alatt, a betegségre optimalizált és az adott betegre adaptált protokollok alkalmazásával.

Az MRI nagy *előnye*, hogy kiváló szöveti kontraszt érhető el, akár kontrasztanyag adása nélkül is. Egyes mérések alkalmazásával az anatómiai képalkotáson túl, funkcionális információt is nyerhetünk. Az összes lehetőség tárgyalása meghaladná a cikk terjedelmét, így csak néhány fontosabb alkalmazásról és újdonságról szeretnék említést tenni.

Koponyaűri vérzések esetén az MR messze felülmúlja a CT érzékenységét. Az ún. *hemoszekvenciák* (FFE T2, SWI) a mikrovérzések kimutatására is alkalmasak. Másrészt a T2 súlyozott és a T1 méréseken az idő múlásával a vérzés jelmenete – azaz, hogy magas (fehér) vagy alacsony jeladású (fekete) – változik. Ennek oka, hogy a vér különböző lebomlási termékei más-más jeladásúak. Ez lehetővé teszi, hogy megbecsüljük a vérzés kialakulásának idejét, megmondhatjuk, hogy akut, szubakut vagy krónikus vérzésről van-e szó.

Bár a **vascularis megbetegedések** döntően a felnőttkorra jellemzők, gyermekkorban is vannak olyan kórállapotok, amikor felmerül valamilyen ér-betegség gyanúja. Ilyen esetekben, amennyiben a duplex Doppler-vizsgálat nem használható (pl. agyi erek betegsége esetén) vagy nem elégséges a diagnózis felállításához, az *MR-angiográfia* a választandó módszer, mivel nem jár sugárterheléssel és noninvazív módon, akár kontrasztanyag adása nélkül, 2D és 3D (fáziskontraszt: PC, time-of-flight: TOF) technikával is vizsgálhatók az erek. Válogatott esetekben szükség lehet az erek jobb és pontosabb ábrázolására, mely kontrasztanyag adásával érhető el. Erre a célra leggyakrabban extracelluláris kontrasztanyagokat használunk, de egyre inkább terjed az ún. *vér-pool kontrasztanyagok* használata már gyermekkorban is. Előnyük, hogy reverzibilis módon az albuminhoz kötődve, hosszú ideig az érpályában maradnak és ezáltal jobb felbonthatóan vizsgálhatók mind az artériás mind a vénás érhálózatok. Ráadásul, az extracelluláris kontrasztanyagok dózisének kb. 30%-a elegendő a vizsgálathoz. Ezzel a módszerrel a perifériás erek is nagyon jól vizsgálhatók (1).

Az MR-vizsgálatok diagnosztikus értékének a növekedése nagyrészt a technikai fejlődésnek (1,5T és 3,0T berendezések elterjedése, jobb jel-zaj viszony, újabb és újabb szekvenciák megjelenése stb.) köszönhető, de az eddigi vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink is hozzájárultak a betegségek pontosabb megismeréséhez és felismeréséhez. Ma már ún. *multiparametriás MR-vizsgálatokat* végzünk, amely során egy adott elváltozás szöveti jellemzőit több, különböző anatómiai és funkcionális méréssel is megvizsgáljuk. Ennek a szemléletnek az **onkoradiológiában** és a **neuroradiológiában** van leginkább jelentősége. Ma már a gyermekonkológus olyan kérdésekre vár választ, hogy az adott elváltozás jó- vagy rosszindulatú, hol van a térfoglalás kiindulási helye, van-e áttét, hatékony-e a megkezdett terápia, operálható-e az elváltozás, van-e recidíva. Korszerű onkológiai és neurológiai kivizsgálás és betegkövetés csak MR-vizsgálattal lehetséges.

Az egyik újabb funkcionális mérési technika, melyet ma már rutinszerűen alkalmazunk, az a *diffúzió súlyozott mérés* (DWI). Az emberi test tömegének több, mint a fele víz, gyermekkorban aránya akár 60–70% is lehet. Ennek kb. 35%-a az extracelluláris térben található, ahol a vízmolekulák véletlenszerűen, szabadon mozognak. Ezt a mozgást



diffúzióknak nevezzük. A diffúziósúlyozott mérési technika ezt a mozgást mutatja a szervezetben. Amennyiben valamilyen kórfolyamat (pl. tumor, gyulladás) hatására az extracelluláris tér beszűkül, a vízmolekulák mozgása gátolttá válik és ez magas jel formájában jelentkezik az MR-képeken. Ezt a mérést a gyulladások, tumoros folyamatok, a stroke kimutatására, a gyulladáscsökkentő vagy kemoterápia hatékonyságának megítélésére használjuk leggyakrabban.

A *diffúziós tenzor imaging (DTI)* az agyban a lefutó pályák ábrázolására alkalmas mérés (2). Alkalmazásával feltérképezhetők a különböző agyterületek közötti kapcsolatok, amelynek az idegsebészeti beavatkozások (pl. epilepszia műtéti megoldása, tumoreltávolítás) tervezésénél van jelentősége. A tumoreltávolító műtét előtt jelenleg alkalmazott másik vizsgálat a *funkcionális MRI (fMRI)*. Ennek alapja, hogy az idegi aktivitásnak megfelelő agyterületen nő az anyagcsere, az oxigénfelhasználás, véráramlás-fokozódás jön létre, ami változást okoz az oxihemoglobin és deoxihemoglobin relatív koncentrációjában. Az oxigén- és a deoxihemoglobin mágneses érzékenysége különböző, így ezek koncentrációjának változása mágneses jelváltozást eredményez, amelyet az MRI szkennelrel detektálhatunk. Ez az ún. *BOLD (blood-oxygen level dependent, azaz vér-oxigénszint függő) fMRI* technika. Ilyenformán meghatározhatók, hogy mely agyterületek aktívak a mozgások, érzések, gondolatok stb. alatt. Az onkológián túl, az indikációk között szerepelnek többek között **pszichiátriai alkalmazások, gyógyszer-hatékonysági vizsgálatok**, terápiarezisztens **epilepsziák** műtéti tervezése (3). Az *MR-perfúzió* egy adott szövet vérellátását mutatja (2). A mérés végezhető bólus kontrasztanyag adásával vagy az áramló vér mágneses jelölésével (*arterial spin labeling – ASL*). A módszert leggyakrabban a **központi idegrendszeri tumorok** differenciáldiagnosztikájában, a **stroke** és az **asphyxia** esetén alkalmazzuk.

Az *MR-spektroszkópia (MRS)* az agy kémiai összetételét vizsgálja (4). Az agyban található metabolitok (pl. kolin, N-acetil-aszpartát, laktát, lipid) mennyisége egy spektrumon ábrázolható. A különböző metabolitok különböző szöveti struktúrákat és biokémiai folyamatokat jellemeznek. A metabolitok mennyiségének és arányainak a változásából következtethetünk a fennálló kórfolyamat eredetére. **Agyi tumorok** esetén alkalmazhatjuk a malignitás fokának megállapítására vagy a kemoterápia követésére. Segítségével elkülöníthetjük a recidívát a kemo- és sugárterápia okozta károsodástól. Jellemző módon változik a spektrum **hypoxiás agykárosodásban, infekciók esetén és bizonyos**

anyagcserebetegségek is jellegzetes spektrumot mutatnak.

Az elmúlt években folyamatosan bővült az MR-vizsgálatok köre. Lehetőségünk van noninvazív módon vizsgálni az **epeutakat (MRCP)** vagy a **húgyutakat (MR-urográfia)**. Ma már rutinszerűen alkalmazzuk a **belelek** vizsgálatára az MR-enterográfiát. A multiparametrikus protokollok lehetőséget adnak például a gyulladásos bélbetegségek (pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa) követésére is, kimutathatók a szövődmények (fistula, tályog) vagy a gyulladásos aktivitás. A vizsgálat alkalmas a betegségben alkalmazott terápia hatékonyságának követésére is. Az MR fontos modalitássá vált a gyermekor **reumatológiai betegségek** vizsgálatában is.

Ma már lehetőségünk van *teljest test (whole body) MR-vizsgálat* végzésére is. Ennek fő indikációs köre a **metasztázis keresés**, de az onkológián kívül egyéb **szisztémás betegségek** esetén is alkalmazható. Ilyenek például a krónikus rekuráló osteomyelitis (CRMO), ismeretlen eredetű láz (FUO). Idiopathiás juvenilis arthritis (JIA) vagy krónikus granulomatosis (CGD) esetén megítélhető a betegség kiterjedése (5).

Gyermekekről lévén szó, nagyon fontos kérdés a *vizsgálati idő*. Az elmúlt években a különböző technikai fejlesztéseknek köszönhetően a mérési idők rövidültek, miközben a képminőség javult. A vizsgálati idő tovább csökkenthető az optimalizált protokollok használatával. Vannak olyan gyermekor **betegségek**, mint például a Schlatter-Osgood-betegség vagy a dermatomyositis, amelyek diagnózisához elegendő egyetlen zsírélyomásos T2 szekvencia alkalmazása. Szükség esetén úgynevezett ultra gyors mérések is használhatók.

Összefoglalva, a megfelelő indikációval és optimalizált protokollok alkalmazásával az MR-vizsgálat egy kiváló diagnosztikai módszer, mellyel neminvazív módon juthatunk egyszerre anatómiai és funkcionális információhoz a gyermekek sugárterhelése nélkül. Az említett technikai fejlődés következtében a vizsgálatok indikációs köre folyamatosan bővül. A neurológiai kórképek esetén az MR-vizsgálat az elsőként választandó vizsgálómódszer az akut politrauma kivételével (CT-vizsgálat javasolt). Az onkológiában a gyermekek korszerű kivizsgálása és követése ma már nem képzelhető el MR-vizsgálat nélkül. Vannak olyan területei a gyermekgyógyászatnak, mint például a musculoskeletális betegségek vagy a kismencedei kórképek, amelyekben az MR-vizsgálat a választandó képalkotó modalitás, amennyiben az ultrahang és a hagyományos radiográfia nem vezetnek diagnózishoz.

Irodalom

1. Farmakis SG, Geetika Khanna G. Extracardiac applications of MR blood pool contrast agent in children. *Pediatric Radiology* 2014; 44:1598-1609.
2. Karimi S, Petrovich NM, Peck KK, Hou BL, Holodny AI. Advanced MR Techniques in Brain Tumor Imaging. *Appl Radiol.* 2006; 35(5):9-18.
3. Freilich ER, Gaillard WD. Utility of functional MRI in pediatric neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:40-46.
4. Hesselink JR. Fundamentals of MRSpectroscopy <http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/mrs.html>
5. Korchi AM, Hanquinet S, Anoosiravani M, Merlini L. Whole-body magnetic resonance imaging: an essential tool for diagnosis and work up of non-oncological systemic diseases in children. *Mi-nerva Pediatr.* 2014; 66(3):169-76.

Útravaló tudnivaló

- Amennyiben az ultrahang és a hagyományos radiográfia alkalmazásával nem állítható fel a diagnózis, az MRI a legfontosabb képalkotó módszer a gyermekgyógyászatban, mivel nem jár sugárterheléssel és kiváló szöveti felbontóképességgel rendelkezik.
- Az MR-vizsgálat során nemcsak anatómiai, hanem funkcionális információt is nyerhetünk, amely számos kórkép differenciáldiagnosztikájában fontos.
- A betegségre optimalizált és az adott betegre adaptált protokollok segítségével az MRI hatékony vizsgálati eszközzé válik a gyermekgyógyászatban.

Tesztkérdések

1. Mi nem jellemző az MR-vizsgálatokra?

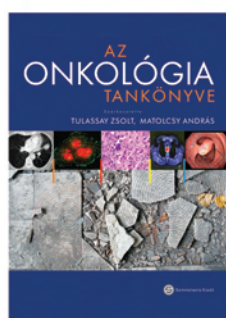
- a) anatómiai és funkcionális információt is ad
- b) kontrasztanyag nélkül is jó szöveti felbontás érhető el
- c) nem ismételtető gyakran, mert sugárterheléssel jár
- d) érzékeny módszer a vérzés kimutatására
- e) néhány kivételtől eltekintve, döntően másodvonalbeli vizsgálómódszer

2. Melyik MR-mérés ad funkcionális információt?

- a) diffúzió súlyozott mérés
- b) fMRI
- c) MR-perfúzió
- d) MR-spektroszkópia
- e) mindegyik

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

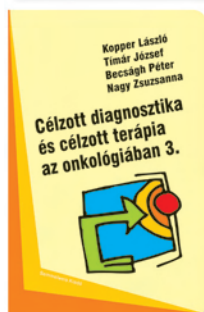
A Semmelweis Kiadó ONKOLÓGIA témakörrel foglalkozó szakkönyvei:



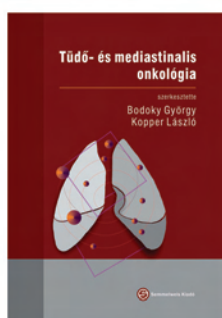
■ Tulassay Zsolt, Matolcsy András:
Az onkológia tankönyve



■ Kásler Miklós:
A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei



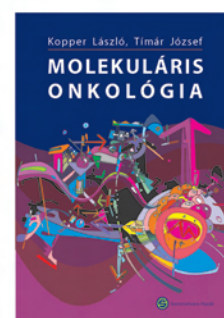
■ Kopper László, Tímár József,
Becságh Péter, Nagy Zsuzsanna:
Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 3.



■ Bodoky György,
Kopper László:
Tüdő- és mediastinalis onkológia



■ Bodoky György,
Kopper László:
Gastroenterológiai onkológia



■ Kopper László,
Tímár József:
Molekuláris onkológia



Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Amikor a hasmenés oka a mellkasban van

Pediatric MRI – a new era

**Gaál Diána dr.¹, Garami Miklós dr.²,
Micsik Tamás dr.³, Zalatnai Attila dr.³,
Kovács Márta dr.¹**

¹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr, Gyermekosztály (Igazgató: Tamás László dr.)

²Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikai, Budapest (Igazgató: Szabó András dr.)

³Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Rákkutató Intézet, Budapest (Intézetvezető: Matolcsy László dr.)

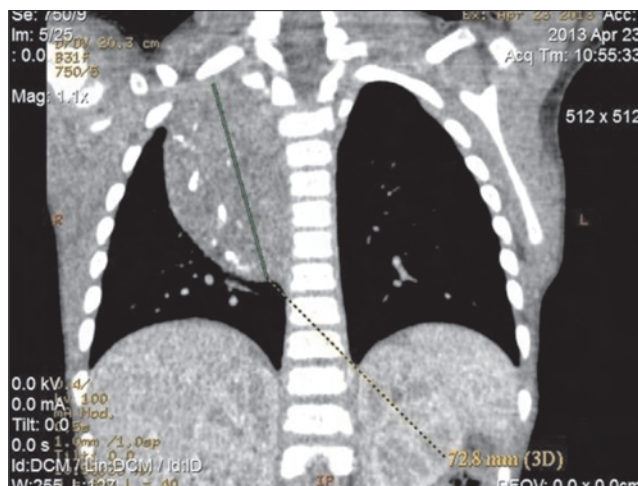
Levelezési cím: Kovács Márta dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
9023 Győr Vasvári Pál u. 2-4.

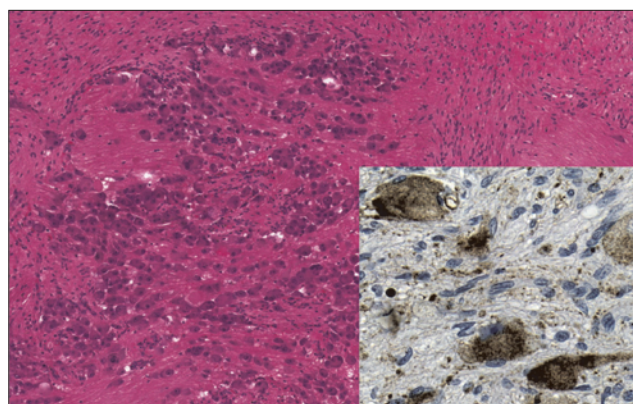
E-posta: kovacsmarti@freemail.hu

Esetismertetés

A 3 éves kisfiú krónikus hasmenés kivizsgálása miatt került felvételre osztályunkra. Időre, 3580 g súllyal született. Perinatalis anamnézise negatív volt, pszichomotoros fejlődése eltérés nélkül zajlott. Panaszai 2 éves korában kezdődtek, napi 5-6 híg, bűzös, vizes jellegű székletürítéssel, haspuffadással, alkalmanként előforduló nagyfokú izzadással. Flush szindrómát nem észleltek. Súly- és hossz-percentil értéke 2 évesen 3 pc alá került. Korábbi székletvizsgálatok az enterális infekciót kizárták. Laktóz- és tejfehérjementes étrend mellett a hasmenés nem javult. Fizikális státusából dystrophiás küllem, gracilis végtagok, hordó alakú mellkas, vízszintesen álló bordák, elődomborodó, puffadt has, bal oldalon parasternalisan III-IV. bordaközben hallható 2/6-os ejekciós systolés szívzöreje emelendő ki. Laboreredményei enyhén emelkedett transzaminázértékeket, thrombocytosist, sideropeniát, csökkent ferritinszintet, jelzetten emelkedett alfa-2- és béta-globulin-szaporulatot mutatnak. CRP- és LDH-szintek normál tartományban voltak. Ioneltérést nem észleltünk. Felszívódási zavar, illetve májbetegség irányában végzett vizsgálatok (coeliakia szerológia, verejtékteszt, hepatitis -A, -B, -C, CMV, EBV szerológia, autoimmun májbetegségre utaló autoantitestek, alfa-1-antitripszin fenotípus) negatív eredményt adtak. A normál TSH-szint a hypertyreosist kizárta. Szívzöreje és hordó alakú mellkasa miatt mellkas-röntgenvizsgálatot kértünk, melyen a tüdő jobb felső lebenyének nagy részét homogén transzparencia-csökkenés fedte. Kardiológiai UH szívbetegséget nem igazolt. Mellkas-CT-vizsgálat 72x50x40 mm-es lágyrészdenzitású térfoglalást ábrázolt (1. ábra). Az egyér-



1. ábra: Mellkas-CT-vizsgálat 7,2x5x4 cm nagyságú lágyrészdenzitású, jobb oldali paravertebrális mellüri térfoglalást igazolt



2. ábra: Kis nagyítású (40x) haematoxin-eosin festett metszeten láthatóak a Schwann-sejtek és neurophil sejtek között kis csoportokban megjelenő, érett morfológiát mutató ganglionsejtek csoportjai. Az insetben (400x) látható, hogy az anti-VIP antitestekkel készült immunhisztokémiai vizsgálattal a ganglionsejtek citoplazmája erős pozitív (barna) reakciót ad

telműen műtéti indikációt képező mellkasi terime miatt a neuronspecifikus enoláz (NSE), vizelet és plazma-katekolaminszint meghatározás, valamint a meta-jodo-benzil-guanidin (MIBG) scan vizsgálatok nem történtek meg. A mellkasi tumort műtéti úton eltávolították (Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinika), a szövettani vizsgálat ganglioneuromát igazolt (Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológia). A tumorszövet immunhisztokémiai vizsgálata vazoaktív intestinalis peptid (VIP) termelést igazolt; az anti-VIP antitestekkel a ganglionsejtek citoplazmája erős pozitív reakciót adott (2. ábra). A műtétet követően a kisfiú hasmenése megszűnt,

súlya gyarapodni kezdett, a 10 hónapos utánkövetési idő alatt panaszmentes.

Ganglioneuroma

A ganglioneuroma a perifériás idegrendszer tumora. Előfordulása nagyon ritka. Lassan nő, általában jóindulatú. Leggyakrabban a hasban, emellett a mellkasban vagy a nyak területén helyezkedhet el. Társulhat neurofibromatosishoz. Általában mellékleletként ismerik fel. Elhelyezkedésétől függően okozhat tüneteket, melyek mellkasi fájdalom, nehézlégzés, dysphagia, hasi fájdalom, haspuffadás, gerincvelő-kompressziós tünetek vagy gerincdeformitás lehetnek. A tumor hormonokat termel-

het (vazoaktív intestinalis peptid, katekolaminok és származékaik), melyek szekretoros hasmenést, izzadást, magas vérnyomást, clitoris megnagyobbodást, hirsutismust okozhatnak. Ha hormontermelő tumor okozza a hasmenést, az általában vizes jellegű, diétára, illetve teljes parenteralis táplálásra refrakter. A diagnosztikában a tumor elhelyezkedésének és kiterjedésének a vonatkozásában a képalkotó eljárások (CT, MRI) nyújthatnak segítséget. A tumor által termelt hormonokat, kémiai anyagokat vér- és vizelet-, illetve hisztokémiai vizsgálattal lehet kimutatni. A ganglioneuromát műtéti úton kell eltávolítani. Esetünkben a beteg hasmenését a ganglioneuroma által termelt vazoaktív intestinalis peptid okozta, melyet a tumorszövet immunhisztokémiai vizsgálatával bizonyítottunk.

Irodalom

1. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: A retrospective study by the Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52:585-90.
2. Mediastinal ganglioneuroblastoma-secreting vasoactive intestinal peptide causing secretory diarrhoea. Arab J Gastroenterol. 2011; 12:106-8.
3. The VIP-secreting tumor as a differential diagnosis of protracted diarrhea in pediatrics. *Klin Padiatr*. 2004; 216:264-9.

Útravaló tudnivaló

- A hormontermelő tumorok hasmenést, gyarapodási zavart, profúz izzadást, hypertoniát, ioneltéréseket (hypokalaemia, achlohydria), hasi dystensiót, flush-szerű erythemát okozhatnak.
- Amennyiben a hasmenés leggyakoribb belgyógyászati okait kizártuk, képalkotó vizsgálatok elvégzése is célszerű hormontermelő tumor lehetősége miatt.
- A hormontermelést speciális vizsgálatokkal bizonyíthatjuk.

Tesztkérdések

1. Krónikus hasmenést okozhat, kivéve:

- a) coeliakia
- b) gyulladásos bélbetegség
- c) cystás fibrosis
- d) tehéntejfehérje-allergia
- e) hypothyreosis

2. Ganglioneurinoma tünete lehet, kivéve:

- a) hasmenés
- b) atopiás dermatitis
- c) hasi disztenzió
- d) fokozott izzadás
- e) magas vérnyomás

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Juhász Márk:

COELIAKIA - a közös kihívás

E könyv szerzőinek egyik fő célja, hogy növelje az orvostársadalom egészének coeliakia iránti éberségét. A coeliakia ugyanis nem egy extrém ritka betegség, mint pl. egyes tárolási betegségek, enzimhiányok, örökletes neuro- és myopathiák stb., hanem az egyik leggyakoribb civilizációs emésztőrendszeri népbetegség: enyhébb-súlyosabb formában minden századik ember lisztérzékenységgel szenved.



Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható a Legendus és EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.

Methaemoglobinaemia – Egy el nem tűnő kórkép

Methaemoglobinaemia – Never disappearing disease

Szamosújvári Judit dr.¹, Karoliny Anna dr.², Almássy Zsuzsanna dr.³

¹ Heim Pál Gyermekkorház (Igazgató: Nagy Anikó dr.),

² Heim Pál gyermekkorház, Gasztroenterológiai és Nephrológiai Osztály,

³ Toxikológiai Osztály

E-posta: sport.szjudit@gmail.com

Egy cyanoticus csecsemő sürgősségi ellátása során néhány perc áll rendelkezésünkre a súlyos állapothoz vezető ok felismerésére: a leggyakoribb cardialis, pulmonalis és idegrendszeri okok mellett ritkán a methemoglobinszint kóros emelkedése okozza a tüneteket. Ennek hátterében állhatnak örökletes rendellenességek vagy a vörösvértesteket károsító toxinok. Leggyakoribb ezek közül a nitrát/nitrit, mely a hemoglobinban lévő vasat oxidálja, így az oxigéntranszport lehetetlenné válik, mely súlyos állapot kialakulásához vezet. A methemoglobin-reduktáz enzim éretlensége miatt különösen fogékonyak a fiatal csecsemők (0-3 hónapig). Típusosan nitráttal szennyezett víz, általában ásott kútvíz, illetve ezzel készített tápszer, vagy ilyen vízzel öntözött nitrátkumuláló zöldségek (cékla, fejes saláta, retek, sóska) elfogyasztását követően lép fel a toxicus methaemoglobinaemia.

Amennyiben egy súlyosan cyanoticus, tachypnoés, tachycard gyermek általános állapota lényegesen jobb a vártnál, fel kell, hogy merüljön met-

haemoglobinaemia lehetősége. Gyanú esetén a methemoglobin meghatározása döntő lépés.

A szerzett methaemoglobinaemiás beteg kezelése intravénásan 1%-os metilénkék injekció (1–2 mg/ttkg), nagy dózisú C-vitamin, valamint oxigén adásából áll szoros monitorizálás mellett, mely néhány perc alatt a tünetek drámai javulásához vezet.

Egy öt hónapos csecsemő esetét szeretnénk bemutatni, akinél recidiváló cyanosis, súlyos általános állapot hátterében methaemoglobinaemiát igazoltunk. A gondos anamnézis felvétele során derült ki, hogy a csecsemő hozzátáplálása során egy hete emelkedő adagban céklát kapott, mely intermittálóan jelentkező, egyre kifejezettebb tünetekhez vezetett. A piacon vásárolt zöldség nitráttal való szennyeződése később igazolódott. Az alkalmazott metilénkék hatására cyanosisa néhány perc alatt megszűnt, állapota rendeződött.

Célunk az, hogy ez a régen igen gyakori, ma már annál ritkább kórkép ne kerüljön feledésbe és adott esetben gondoljunk rá akár egy nagyrészt szoptott, nagyvárosi gyermek esetében is.

Irodalom

1. do Nascimento TS1, Pereira RO, de Mello HL, Costa J: Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment., Rev Bras Anesthesiol. 2008 Nov-Dec;58(6):651-64.



1. ábra: Cyanoticus csecsemő



2. ábra: Jellegzetes csokoládé-barna színű vér



3. ábra: Metilénkék injekció

Útravaló tudnivaló

- Amennyiben egy cyanoticus csecsemő állapota lényegesen jobb a vártnál, jusson eszünkbe a methaemoglobinaemia lehetősége.
- A diagnózis felállítását követően nagy dózisú C-vitamin, valamint intravénásan 1%-os metilénkék injekció (1–2 mg/ttkg) terápia alkalmazása elengedhetetlen.

D-vitaminnal dúsított gyermekitalal biztosítható a napi D-vitamin-szükséglet

Szabó András dr.

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó András dr.)

E-posta: szabo.andras@med.semmelweis-univ.hu

25 éve ismert, hogy a D-vitamin aktív formája kulcsszerepet játszik a sejtmagban zajló regulációs folyamatokban (1). Az ezt követő két évtized kutatásainak egyik fő iránya az volt, hogy vizsgálták azokat a betegségeket, melyek előfordulása jelentősen megnő D-vitamin-hiányban. Ezeket a betegségeket összefoglaló néven *civilizációs betegségeknek* nevezzük, melyekre jellemző, hogy az úgynevezett fejlett, északi államokban fordulnak elő gyakrabban, másrészt pedig a betegek száma évről évre növekszik. Ide soroljuk többek között a cukorbetegséget, a cardiovascularis betegségeket, a ma-

gas vérnyomást, az asthmát és az allergiát, a daganatos betegségeket, a gyulladásos bélbetegségeket, a depressziót és a fertilitás csökkenését. Az elmúlt évtizedek nagyszámú vizsgálata arra is rámutatott, hogy a D-vitamin-hiány mértéke folyamatosan növekszik a lakosság körében. Napjainkban Magyarországon a felnőtt lakosság 94%-ának van D-vitamin-hiánya (2).

A megfelelő D-vitamin-ellátottság mértékét eltérően határozzák meg 30–60 µg/l között, azonban abban nincs vita, hogy <10 µg/l igen súlyos mértékű D-vitamin-hiányt jelent. Ilyen mértékű hiányállapotban a civilizációs betegségeknek az egészségügyi kockázata a sokszorosára nő. Számos vizsgálat egyhangzóan igazolta, hogy az igen súlyos fokú hiányállapotnak (25OHD₃-szint <10 µg/l) az előfordulása a lakosság körében rohamosan nőtt. Míg 20 évvel ezelőtt 2–3% volt, tíz éve pedig 7–8% az előfordulása (3, 4), addig a fenti idézett hazai

Milumil

**Junior gyerekitalok
Pronutra⁺ formulával***

**Támogatják
az immunrendszert**

600 g

Milumil
Pronutra⁺

Támogatja az immunrendszert

Junior 1
gyerekital 12 hó+

600 g

Milumil
Pronutra⁺

Támogatja az immunrendszert

Junior 2
gyerekital 24 hó+

a Házi Gyermekorvosok Egyesületének ajánlásával

*A-, C- és D-vitaminokat tartalmaz, melyek hozzájárulnak az immunrendszer egészséges működéséhez.

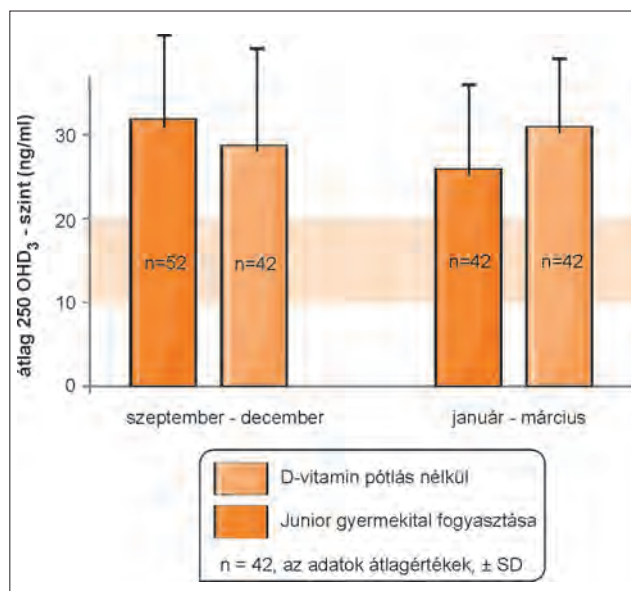


felmérés szerint 2013-ban Magyarországon már elérte a 21%-ot, akiknél ezért a fentiekben felsorolt civilizációs betegségek kockázata igen nagy. Míg húsz évvel ezelőtt elsősorban a felnőttek körében fordult elő a D-vitamin-hiány, tíz éve már a fiatalok körében is jelentősen megnőtt a D-vitamin-hiányosok száma (5). A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinikájára került gyermekek között elvégzett vizsgálatok, melyek során a D-vitamin-ellátottságot jól jelző 25OHD₃-szintet határoztuk meg, ijesztő képet mutatott. Míg a D-vitamin-ellátottság tekintetében optimális nyári időszakban is a gyermekek 68%-ának volt elégtelen a D-vitamin-ellátottsága, addig a téli időszakra ez az arány 78%-ra tovább romlott. Sajnos, a 3 év alatti kisdedek között – akiknek még mintegy a fele részesül D-vitamin-pótlásban – is jelentős (45%) a D-vitamin-hiány aránya télen, sőt az igen súlyos hiányállapot is 2%-ban fordul elő. A II. Sz. Gyermekklinikán végzett vizsgálatok alapján kalkulálva országos szinten legalább 5000 három év alatti gyermek esetén számolhatunk igen súlyos D-vitamin-hiánnyal.

A lakosság ilyen méretű D-vitamin-hiánya már súlyos népegészségügyi probléma (6), melynek megszüntetése prioritást kell jelentsen. Természetesen mindenkinek a maga felelőssége az is, hogy maga számára a szükséges D-vitamint biztosítsa, azonban az emberek nagy része tájékozatlan, és nem tudja megítélni, hogy a D-vitamin-hiány mekkora egészségügyi kockázatot jelent, és azt sem tudja, hogyan biztosíthatja a szükséges mennyiségű D-vitamint. Az életmód változása és a napozástól való félelem miatt a legegyszerűbb D-vitamin-forrás, a napozás jelentősen háttérbe szorult. A kézenfekvőnek tűnő gyógyszeresedéstől sokan ódzkodnak, ezért számukra nagy jelentőségű lehet a D-vitaminnal dúsított élelmiszerek fogyasztása.

Az elmúlt években több tápszergyártó vezette be a *Junior* termék kategóriát. A *Junior gyermekitalok* az 1-3 éves kisdedek számára kifejlesztett tejalapú, magas Ca- és D-vitamin-tartalmú tejhelyettesítő ital. Általánosságban elmondható hogy a kisdedkorban a normális étrend során a szervezetbe jutó D-vitamin mennyisége csak töredéke a napi szükségletnek. A kisdedek esetén ezért igen kedvelt a D-vitaminnal dúsított *Junior* gyermekitalok fogyasztása, melytől joggal várható, hogy biztosítja a napi D-vitamin szükségletet, azonban ennek sikerességét eddig semmilyen klinikai vizsgálat nem igazolta még. A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinikáján ezért a Tudományetikai Bizottság által jóváhagyott vizsgálattal leellenőriztük, hogy a gyermekital- (Milumil Junior 1) fogyasztás mellett hogyan alakul a D-vitamin-ellátottság.

A gyermekek D-vitamin-ellátottsága az évszakoknak megfelelően ingadozik. Áprilistól októberig növekszik, míg novembertől márciusig csökken.



1. ábra: A 25OHD₃-koncentráció alakulása az őszi-téli időszakban D-vitamin-pótlás nélkül és Junior gyermekital fogyasztása esetén

Per os D-vitamin-pótlás vizsgálatára ezért csak az őszi-téli hónapok alkalmasak, tekintettel arra, hogy ebben az időszakban csak a táplálék útján juthatunk D-vitaminhoz. Előzetes vizsgálatok során szeptember és december között megvizsgáltuk az 1-3 év közötti gyermekek 25OHD₃-szintjét, mely átlagosan 33,8±15,4 µg/l volt (n=52), melyhez képest a január és március hónapok között végzett vizsgálatok során az átlagos 25OHD₃-szint 25,7±9,9 µg/l-re csökkent D-vitamin-pótlás nélkül (n=42).

Ezt figyelembe véve a vizsgálatot úgy terveztük meg, hogy őszől tavaszig, a napsütés hiányában adtuk a D-vitamint tartalmazó gyermekitalt, napi két pohárral, melynek D-vitamin-tartalma meg egyezett a 3 év alattiaknak ajánlott minimális napi D-vitamin-szükséglettel. A gyermekitalt otthoni körülmények között kapták legalább két hónapon keresztül. A 25OHD₃-szintet a D-vitamin-pótlás előtt és a D-vitamin-pótlás befejezése után végeztük el. A betegbevonás önkéntes jelentkezés alapján történ, olyan 1-3 éves kisdedek között, akiknek nem volt ismert betegségük. A vizsgálat nem szponzorált klinikai vizsgálat volt, a vizsgálatban alkalmazott Junior1 gyermekitalt a tápszergyártásban és forgalmazásban nem érdekelt cégen keresztül a nagykereskedőtől vásároltuk meg.

A vizsgálatba összesen 62 gyermek került bevonásra, azonban a második vérvételre csak 42 gyermek jelentkezett újra. A vizsgálatot befejező 42 gyermeknél a D-vitamin-pótlás megkezdése előtt az őszi időszakban elvégzett vizsgálatok alapján az átlagos szérum 25OHD₃-szint 29,5±9,8 µg/l volt. A két hónapos napi 2 pohár Junior 1 gyermekital fogyasztását követően elvégzett vizsgálatok során az



átlagos szérumszint 25OHD_3 -szint $30,9 \pm 11,3 \mu\text{g/l}$ lett, mely nem mutatott szignifikáns különbséget a vizsgálat előtti értékhez képest. Az 1. ábra jól szemlélteti, hogy a gyermekital-fogyasztás mellett nem csökkent a D-vitamin-ellátottság.

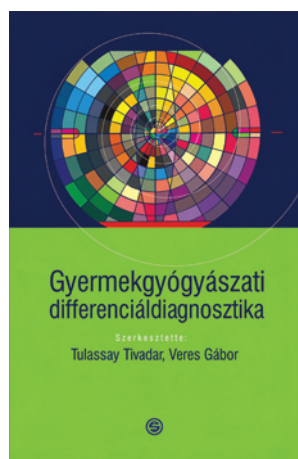
A D-vitamin pótlást megkezdése előtt a 8 gyermeknél (19%) észleltünk D-vitamin-hiányt (25OHD_3 -szint $<20 \mu\text{g/l}$), ezek közül a vizsgálat végére 5 esetben maradt a 25OHD_3 -szint $<20 \mu\text{g/l}$ alatt (11,9%). A pótlás előtt $20\text{--}30 \mu\text{g/l}$ szérumszint közötti gyermekek száma 14-ről 17-re nőtt (33–41%). Az induláskor $30 \mu\text{g/l}$ 25OHD_3 szérumszint feletti gyermekek száma nem változott a D-vitamin tartalmú Junior 1 gyermekital fogyasztása után.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a vizsgálatba bevont egészséges gyermekek között még összességében jelentős mértékben fordult elő D-vitamin-hiány (52%). A vizsgálatot befejező gyermekek szívesen fogyasztották a D-vitamin-tartalmú gyermekitalt, és közülük senki nem került betegség mi-

att klinikai felvételre. Ősztől tavaszig a D-vitamin-ellátottságot jól jelző 25OHD_3 -szint pótlás nélkül jelentős mértékben csökken, amit egy korábbi vizsgálat során klinikánkon is igazoltunk a hasonlóan 1-3 éves korú kisdeteknél. Ezt a 25OHD_3 -szint-csökkenést meg lehetett előzni a Junior 1 gyermekital fogyasztásával, mely egyértelműen igazolta azt, hogy a D-vitaminnal dúsított gyermekital alkalmas a napi D-vitamin szükséglet biztosítására. Azon gyermekek többségénél, akiknél már a vizsgálat megkezdésekor D-vitamin-hiány igazolódott, a javulás ellenére nem sikerült a D-vitamin-szintjüket teljesen normalizálni. Ez azonban nem is volt várható, hiszen a Junior 1 gyermekitalban lévő D-vitamin adagja csak a szükségletet fedezi, a hiányállapot normalizálásához szükséges mennyiséget azonban nem éri el. Az egészséges gyermekeknél azonban ez a D-vitamin-tartalom a normális szint megtartására a téli időszakban is elegendő volt.

Irodalom

- Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. BMJ. 2008 Jun 14;336(7657):1318-9.
- Takács I: D-vitamin Konszenzus Konferencia előadás, 2013.
- Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Phinney KW, Lacher DA, Christakos S, Eckfeldt JH, Fleet JC, Howard G, Hoofnagle AN, Hui SL, Lensmeyer GL, Massaro J, Peacock M, Rosner B, Wiebe D, Bailey RL, Coates PM, Looker AC, Sempas C, Johnson CL, Picciano MF; Vitamin D Roundtable on the NHANES Monitoring of Serum 25(OH)D: Assay Challenges and Options for Resolving Them. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. J Nutr. 2010 Nov;140(11):2030S-45S. Epub 2010 Sep 29.
- Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). Cancer Res. 2010 Nov 1; 70(21):8587-97. Epub 2010 Sep 16.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Feb; 4(2):80-90.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Feb; 4(2):80-90.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Tulassay Tivadar, Veres Gábor

Gyermekegyógyászati differenciáldiagnosztika

A mindennapok orvosi gyakorlatában minden szakterület központi eleme a differenciáldiagnosztika. Ez érvényes a gyermekgyógyászatra is, melynek oktatásában az elkülönítő kórismézésre központi szerep jut. Eleinte ennek a könyvnek a születését a medikusoknak szánt oktatási segítség vezérelte. Azt reméljük azonban, hogy a legfontosabb gyermekgyógyászati differenciáldiagnosztikai témaköröket a teljesség igénye nélkül felölelő és azokat részletező könyvet nem csak az orvostanhallgatók fogják forgatni, hanem rezidens kollégák és gyermekorvosok is.

Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető honlapunkról:

LEGENDUS KÖNYVESBOLT
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tüzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 13-15 óra, K-P: 9-13 óra

 E-könyvként is rendelhető: www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/



Sемmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Az alacsony fehérjebevitel szerepe

The role of low protein intake

Dezsőfi Antal dr.

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

Az elmúlt évtizedekben az obesitas előfordulása rendkívül gyorsan növekszik. Ez sajnos a túlsúlyhoz társuló betegségek – mint pl. a 2-es típusú diabetes mellitus – számának növekedését is magával vonja. A kövérség és a társuló betegségek nemcsak az érintettek életét nehezítik meg, hanem jelentős terhet rónak a társadalomra és az egészségügyi ellátó rendszerre is. A felnőttkori megelőző intézkedések hatékonysága kétes, a kora gyermekkori prevenció eredményei sokkal biztatóbbak.

A fogantatástól számított 1000 nap képviseli azt a kitüntetett időszakot, amikor a legintenzívebb a sejtek és szövetek fejlődése és differenciálódása. Ebben a születés előtti és azt követő időszakban az emberi szervezet igen képlékeny, óriási adaptációs potenciállal rendelkezik, és éppen ezért igen sérülékeny is. Ebben az időszakban a táplálásnak kitüntetett szerepe van a metabolikus programozásban, mely kihat az egyed későbbi fejlődésére, anyagcseréjére, azaz egészségére. Egy újszülöttnak háromszor annyi energiára, micronutriensre és macronutriensre van szüksége, mint egy felnőttnek, ugyanakkor a tartalékai jóval kisebbek, ezáltal sokkal nehezebben tudja fenntartani szervezetének egyensúlyát. A legfrissebb tudományos vizsgálatok felhívták arra a figyelmet, hogy a népbetegségnek számító obesitas, cardiovascularis betegségek, ma-

gas vérnyomás kialakulását nem csak genetikai tényezők és az életmód befolyásolják, hanem jelentős szerepe van a perinatalis metabolikus programozásnak is. Lásd Koletzko (2011) cikkéből származó ábrát. "

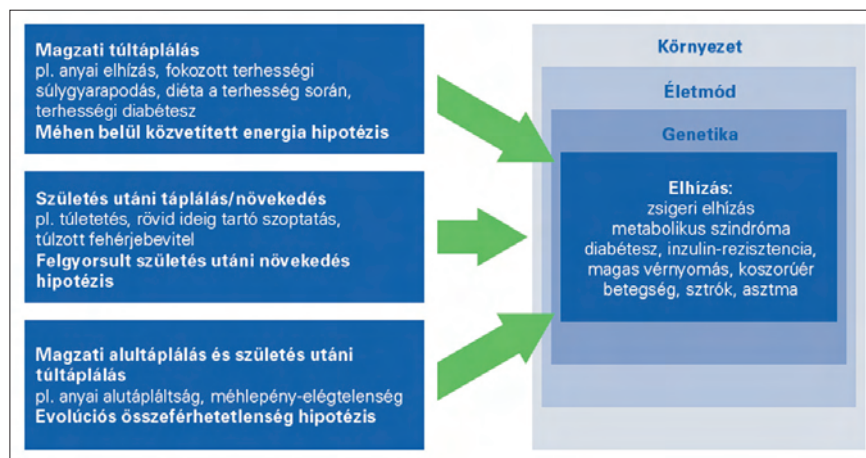
A fehérjék fontos szereppel bírnak szervezetünk alapvető funkcióiban, felépítésében, valamint fontos táplálékanyagok is. Csecsemőkorban a növekedés sebességét a fehérjebevitel határozza meg. Az anyatej összetételének megismerésével kiderült, hogy megszületést követően igen magas az anyatej fehérje koncentrációja, így a fehérjebevitel is magas. Ez azonban az első 3 hónapban gyors csökkenést mutat, ezzel szemben a tápszerek fehérjetartalma állandó.

Korábban a csecsemőtáplálással foglalkozó kutatások fókuszában az alultápláltság és a nem megfelelő fehérjebevitel állt, ezért a magas fehérjebevitel volt az elfogadott, nehogy hiány alakuljon ki. Ennek hatására manapság a tápszerrel táplált csecsemők túlzott fehérjebevitelben részesülnek. Későbbiekben az érdeklődés a túlzott fehérjebevitel esetleg káros következményei felé fordult. Ebben nagy szerepe volt annak a hipotézisnek, hogy a túlzott fehérjebevitel felelős lehet a később kialakuló obesitasért.

Az ún. „korai fehérje hipotézis” kidolgozását az a megfigyelés serkentette, hogy az anyatejes táplálás jelentős védelemmel bír a később kialakuló obesitas kivédésében. Minél hosszabb ideig tart az anyatejes táplálás, annál alacsonyabb a később kialakuló kövérség veszélye. Ekkor figyeltek fel arra a tényre, hogy az anyatej fehérjetartalma jóval

alacsonyabb a használt csecsemőtápszerekénél. Ennek megfelelően a tápszerrel táplált csecsemők súly- és hosszgyarapodása jóval nagyobb anyatejes társaikhoz képest. A korai és gyors súlygyarapodás egyértelműen rizikót jelent a későbbi kövérség kialakulására. Az igényeket meghaladó fehérjebevitel hatására megemelkedik az inzulin, valamint az IGF-1 szintje a szérumban, ami fokozott súlygyarapodást és fokozott adipogén aktivitást eredményez.

A korai fehérje hipotézis alapján lehetőség nyílik a korai és hatékony megelőzésre. A hipotézis helytállóságát multicentrikus vizs-



1. ábra: Az elhízás, a diabetes és más, nem fertőző betegségek korai programozásának főbb mechanizmusai (Módosított verzió, készült Koletzko et al., Am J Clin Nutr. 2011; 94:2036–43S alapján).

gálatban igazolták, mely során összevetették egy magasabb és egy alacsonyabb (2,9 g/100 kcal és 4,4 g/100 kcal anyatejpótló/követő tápszer, valamint 1,77 g/100 kcal és 2,2 g/100 kcal) fehérjetartalmú tápszer mellett a csecsemők fejlődését és gyarapodását. A vizsgálat megerősítette, hogy az alacsonyabb fehérjetartalmú tápszert kapó csoport gyarapodása volt hasonló az anyatejes csecsemőkéhez az első két év során. Az alacsonyabb fehérjetartalmú tápszer protektív hatása még 6 éves korban is kimutatható volt.

A legújabb tudományos eredmények alapján a csecsemőtáplálást érintő aktuális EFSA állásfoglalást 2014. augusztusában publikálták. Az EFSA (Európai Élelmiszerbiztonsági Hivatal) egy olyan független európai hivatal, melyet az Európai Unió támogatásával alapítottak, de működése teljes mértékben független mind az Európai Parlamenttől, mind a tagállamoktól és az EU Bizottságtól, de szorosan együttműködik a tagállamok hatóságaival. Az EFSA

független, tudományos véleményt alkot, nyílt megbeszéléseket folytat különböző döntéshozó szervezetekkel, számon tartja és nyomon követi a meglévő és potenciális élelmiszerbiztonsági veszélyeket, rizikókat. Ez az új ajánlás képezi majd az új jogszabály alapját, mely a csecsemőtápszerek új összetételét határozza meg.

Az EFSA ajánlás számos klinikai vizsgálat eredményét foglalja össze. A 2014-es ajánlás lényege, hogy az anyatej-helyettesítő és kiegészítő tápszerek összetevőire vonatkozó javasolt **minimum mennyiségek fedezik az egészséges, időre született csecsemők tápanyag szükségleteit**, ezen mennyiségeknél többet adni felesleges, mivel a fel nem használt tápanyagok kiválasztásra kerülnek, ezáltal megterhelik a csecsemő anyagcseréjét. Ezen túlmenően fentiek alapján egyértelmű, hogy a túlzott fehérjebevitel nemcsak felesleges, hanem káros is, mert az obesitas kockázatát fokozza.

Irodalom

1. Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. Adv Exp Med Biol 2005; 569:69-79.
2. Koletzko B, Symonds ME, Sjurdrud FO for The Early Programming Project and The Early Nutrition Academy Programming research: where are we and where do we go from here. AJCN 2011; 94:2036S-43S
3. Koletzko B, Chourdakis M, Grote V et al. Regulation of early human growth: impact on long-term health. Ann Nutr Metab 2014: in press.
4. Koletzko B, von Kries R, Closa R et al. for the European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein in infant formula is associated with lower weight gain up to age 2 y: a randomized clinical trial. AJCN 2009; 89: 1836-45
5. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. AJCN 2014; 99(5):1041-51
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, EFSA Journal 2014;12(7):3760.

„Az anyatejes táplálás a legjobb választás a csecsemő számára. Azoknak a csecsemőknek, akiket csak részlegesen vagy egyáltalán nem táplálnak anyatejjel, én személy szerint egy olyan formulát választanék, amely a hagyományostól eltérően alacsonyabb fehérjetartalommal bír.”...

„...Az iskoláskorra kialakuló elhízás kockázata 60%-kal csökkenthető az első életévben történő alacsony fehérjetartalmú tápszer fogyasztásával.” **

Prof. Berthold Koletzko, Müncheni Egyetem, Gyermekklinika, az EU Childhood Obesity Program vezetője, az ESPGHAN elnöke



Nestlé
BEBA®
– az anyatejhez
legközelebb álló
fehérje összetétellel*



* 1. Aminograms- Nestlé data on file, Nunspeet 2012 & 2014. 2. Zhang Z et al., Nutrients. 2013;5(12):4800-21. 3. A Magyarországon forgalomban lévő tejalapú anyatej-helyettesítő tápszerek között. 2014.11. hó

** Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. AJCN 2014; 99(5): 1041-51. European CHOP Study, Weber et al Am J Clin Nutr 2014. Vizsgált tápszerek a starter kategóriában: LP: 1,25 g/100 ml fehérje. HP: 2,05 g/100 ml fehérje. A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A legegészségesebb táplálási mód a szoptatás.



Autoimmun hepatitis, autoantitestek nélkül?

M. Tóth Melinda dr.¹, Gulácsy Vera dr.², Szőnyi László dr.³

¹ Csolnoky Ferenc Kórház, Gyermekgyógyászati Centrum, Veszprém (Főigazgató: Rác Jenő dr.)

² Debreceni Egyetem, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék, Debrecen (Igazgató: Erdős Melinda dr.)

³ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

M. Tóth Melinda dr.

8200 Veszprém, Kórház u. 1.

E-posta: mtm76@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az autoimmun hepatitis ritka, progresszív, krónikus májbetegség, amely kivételesen kezdődhet kisgyermekkorban. Két típusát az autoantitestek alapján különböztetjük el. Mindkét típus jól reagál immunszuppresszív kezelésre. Végállapotú cirrhosis vagy fulminans májelégtelenség esetén a májtranszplantáció az egyetlen kezelési lehetőség. A négyéves leány akut hepatitisé hátterében vírusinfekció, gyógyszer-toxicitás, öröklődő anyagcsere-betegség, keringési zavar nem volt igazolható. A gyors progresszió miatt, bár autoantitestet nem sikerült kimutatni, prednisolon-kezelést kezdtünk. Laboratóriumi értékei, általános állapota gyorsan javult. Az alkalmazott terápia mellett mind laboratóriumi, mind klinikai remisszióba került. Betegségét autoimmun hepatitisnek tartjuk.

KULCSSZAVAK autoimmun hepatitis, kisgyermekkor, autoantitest, prednisolon-kezelés

Bevezetés

A felnőttkorban jelentkező autoimmun hepatitis (AIH) krónikus, progresszív májbetegség. Prevalenciája Európában 5–20 beteg/100 000 felnőtt lakos. Döntően fiatal nők betegsége (75%), de minden életkorban megjelenhet (1).

Gyermekkori formájának gyakoriságáról nincsenek pontos adatok, de lényegesen ritkább, mint a felnőttkori. Általában 7–10 éves korban kezdődik, de közöltek csecsemőkorban kezdetűt is (2). A prezentációs tünetek nem jellemzőek. Az AIH jelentkezhethet fulminans hepatitis képében, de előfordul, hogy hónapokig nem okoz tüneteket, és a diagnózis felállításakor komplett májsugor diagnosztizálható. Az AIH-nek két típusát különböztetjük meg. A gyakoribb egyes típusban simaizom ellenes antitest (ANA) és/vagy antinuclearis antitest mutatható ki. A kettes típusra az 1-es típusú máj-vese microsomalis (LKM1) antitest pozitivitás jellemző. A két típus lezajlása, prognózisa eltér egymástól, de a kezelés elvei azonosak.

A legfontosabb laboratóriumi eltérés a szérum-transzamináz-aktivitás kifejezett fokozódása. Direkt hyperbilirubinaemiával járó esetekben a szérum alkalikus foszfatáz szintje is magas. IgG szaporulat a betegek 80%-ában kimutatható (3). A diagnózis felállításához szükséges egyéb májbetegség kizárása. Az ultrahangvizsgálat nem specifikus, kifejlődő cirrhosis esetén láthatók az erre jellemző májszerkezeti elváltozások. A szövettani vizsgálat

fontos a gyulladás aktivitásának és a fibrosis mértékének megítélésére. A típusos szövettani megjelenés az ún. „interface hepatitis” vagy más néven „piecemeal necrosis”. A portális gyulladást lymphocyták és plazmasejtek alkotják.

Az autoimmun hepatitis kezelés szempontjából egységes megbetegedés. Az immunszuppresszív terápiára a betegek 80%-ában hatásos, tartós remisszió érhető el (4). A kezelésre nem reagáló betegeknél a májtranszplantáció az egyetlen terápiás lehetőség.

Esetismertetés

Felvételkor a 4 éves leány perinatalis anamnézise normális volt. Csecsemőkorban rota-, ill. cytomegalovírus-fertőzés miatt kezelték kórházban. Családjában májbetegség, öröklődő anyagcsere-betegség nem ismert. Kötelező védőoltásait megkapta, hepatitis-B ellen védőoltásban nem részesült. Megbetegedése előtt gyógyszert, gombát nem fogyasztott.

Betegsége akutan kezdődött 4 napja tartó hányással, hasfájással, majd sárgasággal. Láztalan volt. Fokozódó icterus miatt utalták a Debreceni Orvosi Egyetem Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszékére. Felvételekor a korának megfelelően fejlett és táplált kisded elesett, bágyadt, bőre icterusos, mája elérhető volt.

Laboratóriumi vizsgálataiban extrémén emelkedett necrosis enzimaktivitást, direkt hyperbilirubin-



aemiát, mérsékelt coagulopathiát és kissé emelkedett immunglobulin G-szintet találtak. A hasi ultrahangvizsgálaton homogén, a jobb bordaívét 2 cm-rel meghaladó májat írtak le, intra- és extrahepaticus epeúttágulat nem ábrázolódott. Hepatitis-A, -B, -C, -E szerológiai, illetve autoantitest vizsgálat eredménye negatív volt. Szemészeti vizsgálat kóros eltérést nem talált.

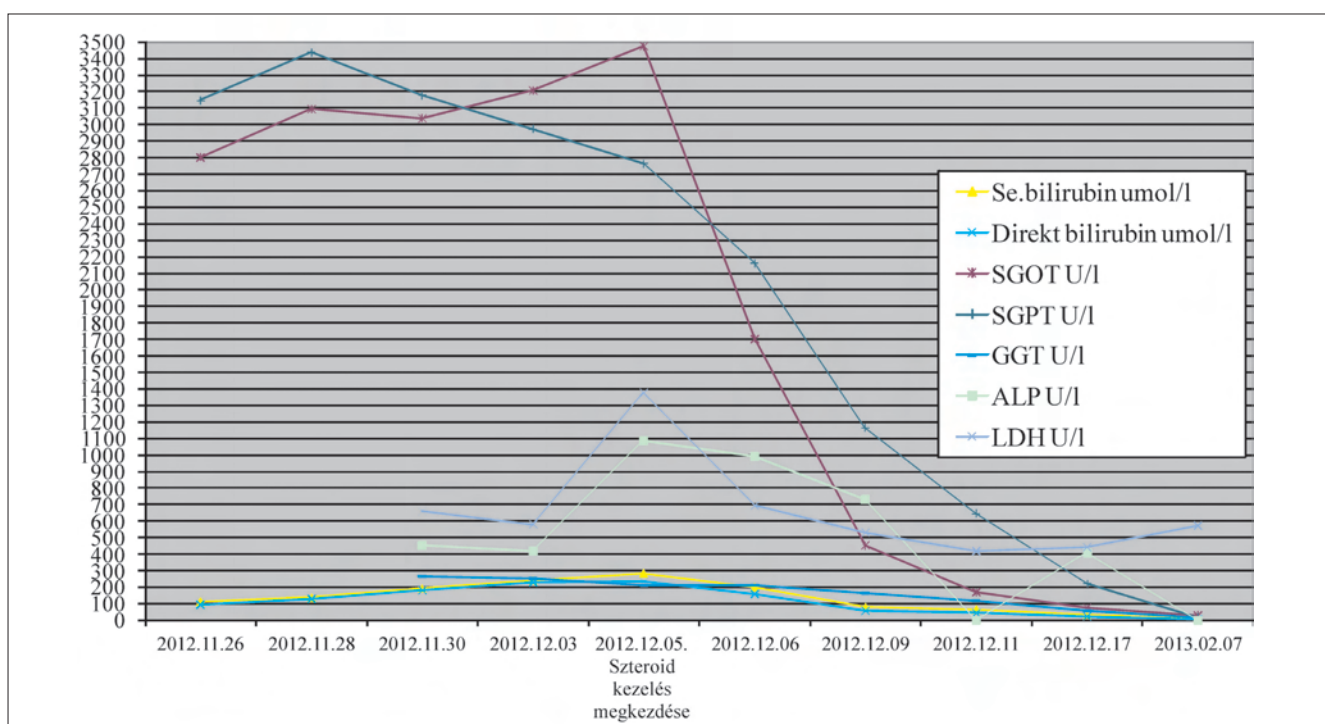
Bentfekvése alatt általános állapota nem romlott, de étvágya rossz volt. Icterus miatt zsírban oldódó vitamin (D-, E-, K-vitamin) szubsztitúcióban részesült. Hasát időnként köldöke körül fájdtotta. Szék-

lete váltakozóan világos, illetve sötét színű, bűzös, vizelete sötét színű volt. További kezelés céljából vettük át a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikára.

Laboratóriumi vizsgálattal akut cytomego-, EBV-fertőzést (CMV IgM, EBV IgM nem mutatható ki), coeliakiát (szöveti transzglutamináz elleni antitest IgA, IgG: <10 U/ml), alfa-1-antitripszinhiányt (szérumszint: 1,86 g/l) és Wilson-kórt (szérumszint: 0,27 g/l) kizártuk. Autoantitestet (antinuclearis, LKM, simaizom ellenes antitestet) nem sikerült kimutatni.

1. táblázat: A szérumbilirubin- és a májenzimszintek változása a betegség kezdetétől, kiemelve a prednisolon-kezelés megkezdését

	2012.11.26	2012.11.28	2012.11.30	2012.12.03	2012.12.05 Szteroid 1. nap	2012.12.06	2012.12.09	2012.12.11	2012.12.17	2013.02.07
Se.bilirubin $\mu\text{mol/l}$	112	138	193	239	283	201	83	64	35	8
Direkt bilirubin $\mu\text{mol/l}$	95	131	182	229	233	160	59	44	23	4
SGOT U/l	2802	3094	3038	3206	3474	1702	453	170	75	31
SGPT U/l	3147	3437	3179	2973	2763	2162	1165	646	223	19
GGT U/l			267	252	211	214	165	118	57	15
ALP U/l			454	419	1085	990	731		407	
LDH U/l			659	581	1377	694	533	420	441	571
INR	1,24					1,22			0,9	
IgG g/l		16,6								8,7



1. ábra: A szérumbilirubin- és a májenzimszintek változása a betegség kezdetétől, kiemelve a prednisolon-kezelés megkezdését



A szérumsztranszaminázaktivitása tovább emelkedett, icterusa fokozódott. Rendszeresen ellenőrzött vércukorértékei normális tartományban voltak. Hyperammonaemiát nem észleltünk (ammónia: 14 $\mu\text{mol/l}$). Bágyadsága fokozódott, de hepaticus encephalopathiára jellemző tünet nem alakult ki. Mérsékelt IgG-szaporulat, valamint egyéb, akut hepatitiszt okozó ok hiányában az ismételt negatív autoantitest eredmény ellenére autoimmun folyamatot valószínűsítettünk, ezért 2 mg/kg dózisban prednisolon-kezelést kezdtünk. A fokozott kockázat miatt biopsziás mintavételre csak a kezelés megkezdését követő 10. napon került sor. A májszöveti képe elhúzódó akut hepatitis képét mutatta, a folyamat krónikus formába való átmenetével. Epeútelérés, vas-, illetve rézfelhalmozódás nem ábrázolódt. A szövettani kép a klinikai adatokkal egybevetve autoimmun folyamat mellett szólt.

A kezelés mellett az SGOT-aktivitás 24 órán belül feleződött. Huszonöt napos kórházi ápolást követően jó általános állapotban ment haza.

A betegség kezdetét követő 11. héten ambuláns kontrollvizsgálat során ismételt autoimmun szerológiai vizsgálatot végeztünk, amely gyenge ANA-pozitivitás igazolt, a májfunkciós értékek normalizálódtak. Ekkor terápiája a fenntartó, 5 mg prednisolon, volt. Azóta is tünet- és panaszmentes.

Következtetések

Esetünket bemutatásra több szempontból is érdemesnek tartjuk.

A négyéves leány prezentációs tünetei heveny fertőzésre (4 napja tartó hányás, hasfájás) utaltak, icterus hívta fel a figyelmet májbetegségére. Ebben az életkorban a májátültetést igénylő akut hepatitis 60% feletti oka vírusfertőzés. A betegséget okozó vírus az esetek 30%-ában nem mutatható ki. Betegünknel a CMV, EBV, HSV, HAV, HBV, HCV, HEV szerológiai eredmények akut fertőzés ellen szóltak.

Wilson-kór, alfa-1-antitripszin-hiány, haemosiderosis, coeliakia laboratóriumi, illetve szövettani vizsgálat során nem volt igazolható, a kislány betegségét megelőzően gyógyszert, gombát nem fogyasztott.

Betegünknel a súlyos akut hepatitis, az igen magas nekroenzim és szérumbilirubin-értékek gyors diagnosztikus és terápiás lépéseket tettek szükségessé. Annak ellenére, hogy a kislány életkora nem tartozik az AIH-re típusos, 7-11 éves életkori tartományba, a klinikai kép, a vizsgálati eredmények, illetve többi etiológiai tényező kizárása immuneredetét valószínűsítették, a csak enyhe IgG-szaporulat és autoantitest-hiány ellenére is. Kezelését autoimmun hepatitisnek megfelelően kezdtük. A feltételezett diagnózist segítette a kezelésre adott gyors válasz.

Az irodalomban javasolt 2 mg/kg/nap prednisolon adásával 80%-ban gyors javulást lehet elérni. A dózis a laboratóriumi értékek javulásától függően 8 hét alatt csökkenthető a fenntartó 5 mg/nap dózissá. A fenntartó dózist 24–36 hónapig kell adagolni. Nagy dózisú szteroidigény esetén azathioprin/prednisolon kombináció alkalmazható.

Esetünkben a kezelés megkezdését követő 24 órában SGOT értéke feleződött, majd tovább csökkent. A jó terápiás válasz alapján a prednisolon dózisát második héten 1,5 mg/kg/nap-ra, majd harmadik héttől 1 mg/kg/napra, az ötödik héttől 0,75 mg/kg/napra csökkentettük. A fenntartó 5 mg/napos kezelésre 9. héttől tértünk át.

Infekcióra utaló tünetekkel kezdődő, súlyos, akut májelégtelenség felé haladó gyermek esetében gondolni kell autoimmun hepatitis lehetőségére abban az esetben is, ha autoantitest az akut fázis alatt nem igazolható és az IgG mérsékeltan emelkedett. Több irodalmi adat utal arra, hogy bár az autoimmun hepatitis fontos diagnosztikai kritériuma az autoantitest-pozitivitás, de létezik kezdetben, illetve tartósan szeronegatív forma is (5, 6). Az autoantitestek hiánya nem járhat a terápia késésével. Időben kezdett, sikeres kezeléssel egy májátültetést lehetett elkerülni.

Summary

Autoimmune hepatitis without autoantibodies?

Melinda M. Tóth, Pediatrics Centre, "Csolnoky Ferenc" Hospital, Veszprém, Director: Jenő Rácz

Autoimmune hepatitis is a rare, progressive, and chronic liver disease, which might begin during infancy. There are two types distinguished on the basis of autoantibodies. Both respond well to immunosuppressive treatment. In case of end-stage cirrhosis or fulminant liver disease, the only possible treatment is liver transplantation. No viral infections, medication toxicity, heritable metabolic disease, or circulatory disturbance were identified that would have explained the four-year old girl's acute hepatitis. As the disease progressed quickly, prednisolone medication was commenced, although no autoantibodies were detected. Both the results of laboratory analyses as well as her general condition improved rapidly. Under this medication, clinical remission was achieved and her laboratory results were normalized. It is believed she had autoimmune hepatitis.

KEYWORDS autoimmune hepatitis, childhood, autoantibody, prednisolone



Irodalom

1. Paár L Autoimmun hepatitis. in Gasztroenterológia Szerk: Varró Vince. Medicina 2011. p:524.
2. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico. Rev Gastroenterol Mex. 2014 Nov 11 PubMed PMID: 25456212.
3. Szőnyi L Autoimmun májbetegségek. In: Arató A, Szőnyi L, editors. Gyermekgasztroenterológia. Budapest: Medicina, 2003 P. 456-8.
4. Tornai I Az autoimmun hepatitis diagnosztikája és kezelése. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2011; 16:30-34.
5. Gassert DJ, Garcia H, Reinus JF, et al. Corticosteroid-Responsive Cryptogenic Chronic hepatitis: Evidence for Seronegative Autoimmun Hepatitis. Dig Dis Sci 2007; 52: 2433-2437
6. Maggiore G, Roux K, Johanet C, et al. Seronegative Autoimmun Hepatitis in Childhood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2006; 42:E5-E6

Útravaló tudnivaló

- Infekcióra utaló tünetekkel kezdődő, súlyos, akut májelégtelenség felé haladó gyermek esetében gondolni kell autoimmun hepatitis lehetőségére.
- Az autoimmun hepatitis fontos diagnosztikai kritériuma az autiantitest-pozitivitás, de létezik kezdetben, illetve tartósan szeronegatív forma is.
- Időben kezdett, sikeres kezeléssel egy májátültetést lehetett elkerülni.

Tesztkérdések

1. Mennyi a fenntartó prednisolon dózis autoimmun hepatitisben?

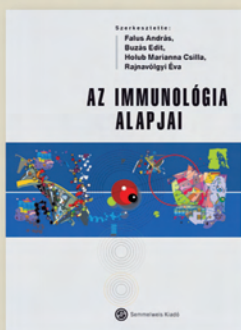
- a) 5 mg/nap
- b) 5 mg/kg/nap
- c) 3 mg/kg/nap
- d) 1 mg/kg/nap
- e) 2 mg/kg/nap

2. Az autoimmun hepatitis I. és II. típusa

- a) a szövettani megjelenésben különbözik
- b) a jellemző autoantitestek típusában különbözik, a kezelés megegyező
- c) a jellemző autoantitestek típusában és a kezelésben is különbözik
- d) a májenzim aktivitás fokozódás mértékében különbözik
- e) megjelenés életkorában különbözik

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

A Semmelweis Kiadó ajánlata immunológia témakörben:



Falus András, Buzás Edit, Holub Marianna Csilla, Rajnavölgyi Éva

Az immunológia alapjai, 2. kiadás

Hét év telt el az első kiadás óta. A természettudományok számára hét év nagyon hosszú idő, különösképpen így van ez az élettudományok egyes diszciplínáival, köztük az immunológiával is. A jelen kiadásban a helyenként nagyon jelentős módosulások, kiegészítések, sőt cáfolatok két forrásból fakadnak, részben a szűken vett immunológiai tudás gazdagodásából, másrészt a társtudományok (pl. a sejtbioológia, genetika-genomika, bioinformatika) immunrendszerre is vonatkozó eredményeiből. Csak pár példa, a 2007-es kiadásban alig esett szó az extracelluláris vezikulák feladatairól, ezek, az intercelluláris kommunikációs struktúrák mára a sejtbioológia tudományának egyik „forró pontjává” váltak. Akkor sokkal kevesebb hangsúlyt fordítottunk az epigenetikai módosítások jelentőségére és alig esett szó a velünk élő mikrobiális flóra szerepéről. Ma már nem csak sokkal több citokin és kemokin vált ismertté, de funkcióikat is mélyebben értjük. Emellett a CD antigének azonosítása és funkcionális jelentőségükkel kapcsolatos tudásunk is markánsan kibővült.



Fülöp Vilmos

Az immunológia időszerű kérdései a humán reprodukcióban

A reprodukció immunológia a tudományos és gyógyító-orvosi diszciplínák útkereszteződésében található (nyálkahártya immunológia, perinatológia, reprodukció endokrinológia, sejtbioológia, fertőző betegségek és patológia). Úgy gondoljuk, hogy a reprodukció immunológia központi kérdéseire adott válaszok fontos szerepet játszanak a közeljövő kihívásainak megoldásában.

Megvásárolhatók a Legendus és EOK könyvesboltokban vagy megrendelhetők honlapunkról: www.semmelweiskiado.hu



Renalis tubularis acidosis előrehaladott rachitisszel, nephrocalcinosis

Kósik Nándor dr.^{1*}, Szabó László dr.^{2*}, Bolyos Aranka dr.¹,
Bajusz Ilona dr.², Fodor Krisztina dr.³

¹ Gyermekegyógyászati és Intenzív Osztály

² II. Gyermekosztály

³ Gyermekradiológiai Osztály,

B.-A.-Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Velkey László Gyermekgyógyászati Központ, Miskolc (Igazgató: Csiba Gábor dr.)

* Jelenlegi munkahely:

¹ Központi Aneszteziológiai és Intenzív Osztály, Heim Pál Gyermekgyógyászati Kórház Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

² Családgondozási Módszertani Tanszék, Egészségtudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest (Tanszékvezető: Szabó László dr.), Belgyógyászati Osztály, Heim Pál Gyermekgyógyászati Kórház, Budapest, (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kósik Nándor dr.

1025 Budapest Pusztaszeri út 39.

E-posta: kosiknandor@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Egy öt hónapos csecsemőnél súlyos, intenzív osztályos kezelést is igénylő metabolikus acidosis alakult ki, melynek hátterében renalis tubularis acidosis képe körvonalazódott. Ehhez később hullámzó lefolyással enteritis is társult, mely elmélyítve a már meglévő metabolikus acidosis, súlyosbította a gyermek állapotát, és megnehezítette az effektív terápiát. Fiatal életkora ellenére betegsége előrehaladott rachitisszel, nephrocalcinosisal társult. Esetünk bemutatásával a renalis tubularis acidosis problémakörét gyakorlati oldalról közelítjük meg, rámutatva a főbb tünetekre és laboratóriumi eltérésekre, sorra véve a betegség etiológiáját, patomechanizmusát, a differenciáldiagnosztikai nehézségeket és a terápiás lehetőségeket.

KULCSSZAVAK renalis tubularis acidosis, nephrocalcinosis, rachitis, hypokalaemia, alkalizálás

Bevezetés

A renalis tubularis acidosis (RTA) olyan klinikai állapot, melyben a vesecsatornák különböző hibás működése következtében, a vizelet savanyító képességének károsodása révén hyperchloraemiás, normál anionrésszel járó metabolikus acidosis alakul ki (1), közel normális glomerularis filtrációs ráta mellett. Az RTA-nak négy fő típusát különböztetjük meg: proximális (II.), distális (I.), kevert (III.) és a mineralokortikoid-hiányon vagy rezisztencián alapuló IV. típus. Mindezek további csoportokra oszthatók kóreredit szerint.

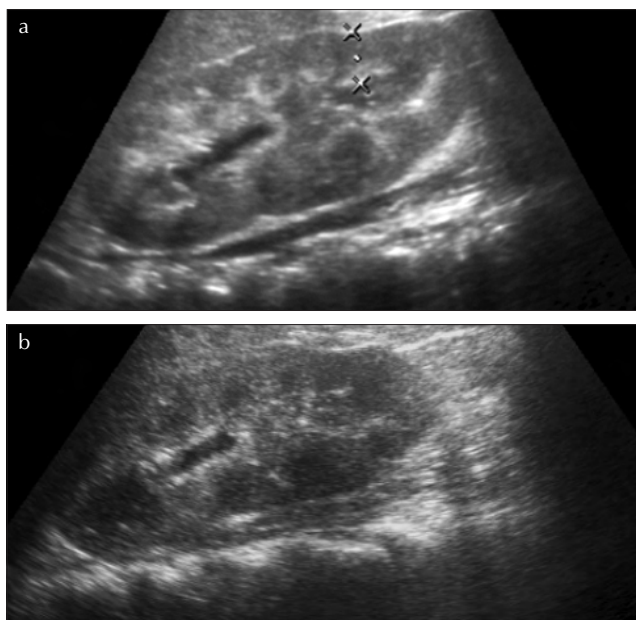
Esetismertetés

Progresszív ellátás keretében hyperchloraemiás, hypokalaemiás acidosis miatt került átvételre osztályunkra a 37. hétre, 2300 grammal született, mesterségesen táplált, dystrophiás küllemű, sápadt, tachypnoés, 5 hónapos csecsemő.

Tekintettel a parenteralis folyadék-, kálium- és bikarbonátpótlás ellenére is perzisztáló, normál anionrésszel járó (pH: 7,26; pCO₂: 32 Hgmm;

HCO₃⁻:14,4 mmol/l; BE: -11,6; Na⁺:151 mmol/l; K⁺: 3,0 mmol/l; Cl⁻: 125 mmol/l; anionrés:11,6 meq/l) acidosisára (2), átmenetileg intézetünk intenzív osztályára került átvételre. Akut infekcióra utaló laboratóriumi érték nem volt észlelhető, máj-vese funkciója körjelző eltérést nem mutatott, azonban az enterális tünetek hiánya, illetve acidosis ellenére is 7–7,5 közötti vizelet pH-ja, a normál anionrés és folyamatos hyperchloraemiája és hypokalaemiája a veseeredet irányába mutatott. A Gyermekintenzív Osztályon a célzott, számított ion, folyadék és sav-bázis korrekció, illetve az emelkedett laktátszint teljes normalizálódása után is egyértelműen acidoticus maradt, míg végül a parenteralis bikarbonátpótlás mellett bevezetett per os Shol-oldat bevitel hatására javultak értékei (pH: 7,4; pCO₂: 26 Hgmm; HCO₃⁻:16 mmol/l; BE: -8,7; Na⁺: 136 mmol/l; K⁺: 4,7 mmol/l).

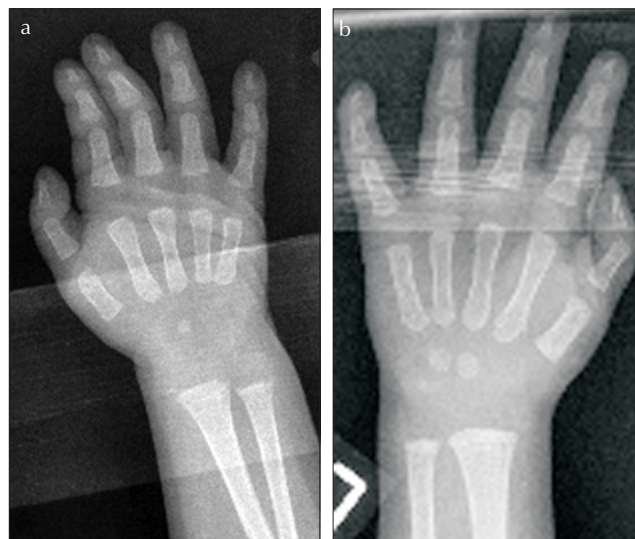
24 órás vizeletgyűjtésének eredménye alapján hypercalcuria volt igazolható, az ismételt elvégzett hasi ultrahang vizsgálat pedig kétoldali nephrocalcinosis képét mutatta (1a ábra), egyre jobban alátámasztva a renalis tubularis acidosis diagnózisát.



1. ábra: Vese ultrahangképe. (a) Nephrocalcinosis jelei felvétélkor. (b) Regresszió két év elteltével

Csontkor irányában röntgenvizsgálatát elvégezve életkorának megfelelő csontfejlődés mellett, a metaphysisek elmosottsága és egyenetlen kontúrja rachitisre utalt (2a ábra). Ez irányú fizikális eltérései szintén pozitívak voltak: mérsékelt macrocephalia, caput quadratum, olympusi homlok, falcsoni dudor, enyhe harangmellkas, Harrison-barázda.

Hypophosphataemiás rachitis, illetve társuló Fanconi-szindróma kizárása céljából vizsgált fokozott foszfátürítést többszöri gyűjtött, illetve random vizsgált vizeletmintá elemzése során sem észleltünk. Az első alkalom kivételével hypercalciuria sem volt többé igazolható, mely lehet az effektív alkáli terápia eredménye is. Emellett a szérum kalcium- és foszforszintjei mindvégig normál tartományban voltak, a parathormon szintje eltérést nem mutatott. Ennek ellenére fennálló rachitises tünetei, és kezdetben észlelt hypercalciuriája egyértelműen beleillik a RTA kapcsán fent leírt kórképbe.



2. ábra: Rachitis radiológiai jelei, metaphysisek elmosottsága és egyenetlen kontúrja a beteg felvételekor (a), és javulás a kezelés hatására 1,5 év elteltével (b)

Alkalikus foszfatáz magas értéke – jól jelezve a magas csontanyagcsere-aktivitást – a terápia bevezetését követően szintén csökkenő tendenciát mutatott, így reméltük, előrehaladott rachitise „csupán” a RTA patomechanizmusából adódik (1. táblázat). Mivel azonban tubularis acidosisának pontos típusát és eredetét egyelőre tisztázni nem tudtuk, a 25-hidroxi-D-vitamin 1-alfa-hidroxilálásának defektusa sem volt kizárható, mely akár különálló genetikai kórképként, akár társuló krónikus vesekárosodás következtében is lehetséges lehetett, ezért D-vitamin szubsztitúcióként az aktív 1,25-dihidroxi-kolecalciferol adása mellett döntöttünk (3). Számos, a diagnózis pontosítását segítő vizsgálatot nem állt módunkban elvégezni, mint például a D-vitamin-szint, a vizeletbikarbonát, Cl^- , citrát-szint, vagy a vizelet-plazma pCO_2 gradiens vizsgálata, vagy NH_4^+ -szint mérése (vizelet anion rés számításához). A vizelet pH orális NH_4Cl adása utáni vizsgálatát, a fiatal életkora és egyébként is nehezen korrigálható acidosisa miatt, a savterhelésre tekintettel veszélyesnek tartottuk elvégezni. Azonban előrehaladott nephrocalcinosis, a phos-

1. táblázat: A szérum és vizelet vizsgálatának eredményei

Dátum	SeCa (mmol/l)	SeP (mmol/l)	ALP (U/l)	PTH (pmol/l)	Vizelet Ca/kreat (mmol/l)	Vizelet P/kreat (mmol/l)	Vizeletminta	Clearance (endogén kreatinin)
2. nap	2,45	-	-	-	2,7/0,97	-	Gyűjtött (350 ml)	45 ml/min/ 1,73 m ²
7. nap	-	-	-	-	0,6/2,5	-	Reggeli első	-
15. nap	2,40	1,86	1607	3,32	0,4/1,58	9/1,58	Gyűjtött (230 ml)	60 ml/min/ 1,73 m ²
21. nap	2,56	1,42	1635	-	-	-	-	-
36. nap	2,35	1,81	1091	-	0,3/1,09	4/1,09	Reggeli első	-



phaturia hiánya, kezdetben észlelt jelentősen csökkent bikarbonátszintje és mély acidosisa ellenére is 7,0 feletti vizelet pH-ja alapján a distalis tubularis acidosis a fentiek nélkül is igazolható volt (2. táblázat) (4).

A distalis tubulus egyértelmű eltérése azonban még nem zárja ki a proximális bikarbonát reabszorpció zavarát. Kevert típusú zavar mellett szólhat, hogy az acidosis korrekciójához jóval nagyobb bikarbonát illetve Shol-oldat szubsztitúció volt szükséges, mint ami a tisztán distalis RTA esetén elméletileg kívánatos lenne, azonban időközben jelentkező enteritise általi bikarbonátvesztése szintén okozhatta a magasabb alkáli dózis szükségletet. Mindenesetre a gyermek sav-bázis zavarának folyamatos korrekciója mellett további kivizsgálását is folytattuk.

A proximális RTA-hoz gyakran társuló cukor és/vagy aminosav reabszorpciójának önálló, vagy generalizált (Fanconi-szindróma) zavarát a vizeletcukor-, illetve aminosav kromatográfiás vizsgálatával kizártuk, kezdeti kalcium és jelzett fehérje ürítése megszűnt, a szintén csak kezdetben észlelhető glomerularis funkció beszűkülése valószínűleg az exsiccatióval összefüggésben praerenalisnak tekinthető. A későbbiekben vizsgált és negatívnak bizonyult microalbuminuria vizsgálata szintén ép glomerularis funkciót támasztott alá, és húgysav ürítése sem volt emelkedett.

Szisztémás anyagcsere-rendellenességhez társuló tubularis zavar irányában végzett koponya-ultrahang vizsgálata kórjelző eltérést nem talált, szemészeti vizsgálata sem a cystinosisra jellemző kristályokat, sem a Wilson-kórban lehetséges Kayser-Fleischer-gyűrűt, sem egyéb cataractára utaló jelet nem igazolt.

Alkalmazását a kombinációt kerülve Shol-oldattal végeztük, tekintettel jelentős nephrocalcinosisára. Két hétig észlelt dyspepsiás tünetei miatt parenterális bikarbonát kiegészítést és fokozott káliumpótlást is igényelt, ennek lezajlását követően azonban a distalis RTA-nak megfelelő 1–2 ml/kg/nap Shol-oldat dóziséval, mérsékelt fokú káliumpótlással kiegészítve a gyermek vérgáz értékei tartósan egyensúlyba kerültek.

Megbeszélés

Patomechanizmus. A proximális típusú RTA-ban bikarbonátvesztés következik be, mivel a bikarbonát-reabszorpció elégtelen. A bikarbonátvesztés következtében a bikarbonátszint csak addig csökken a szérumban, amíg a filtrált bikarbonát mennyisége egyenlő lesz a tubulusok által maximálisan reabszorbeálható mennyiséggel. Ezen a szinten, körülbelül 15 mmol/l koncentrációnál a bikarbonátvesztés megáll, és normális, 5,5 pH körüli savanyú, bikarbonátmentes vizelet képződik.

2. táblázat: A renalis tubularis acidosis típusainak elkülönítése

Vizsgálat	Distalis RTA (I. típus)	Proximális RTA (II. típus)	Hyperkalaemiás distalis RTA (IV. típus)
Plasma HCO_3^- mmol/l	<10	14-18	15-20
Plazma K^+	csökkent	jelentősen csökkent	emelkedett
Plazma Cl^-	emelkedett	emelkedett	emelkedett
Aminoaciduria Phosphaturia	nincs	lehet	nincs
Osteomalatia	előfordul	gyakori	nincs
Nephrocalcinosis és/ vagy nephrolithiasis	gyakori	nincs	nincs
24 órás citrátürítés	alacsony	normális	magas
HCO_3^- frakcionális exkréciója	<3%	>15%	<3%
Vizelet-pH acidosisban	>6,0	5,5	5,5
(U-B) pCO_2 grádiens	csökkent	normális	csökkent
NH_4Cl per os adása utáni vizelet pH (0,1 g/kg)	>5,5	<5,5	<5,5
Alkáli terápia	alacsony dózis	magas dózis	alacsony dózis



Így a betegek többnyire csak interkurrens betegségek esetén válnak acidoticussá, emiatt nem igényelnek állandó alkalizálást.

Ezt a típust a jelentős K^+ -vesztés jellemzi, mely a bikarbonátvesztés és hypovolaemia miatt fokozott Na-K ioncsere következménye. Erre mindig figyelemmel kell lenni terápiás bikarbonátpótláskor, mert a már lecsökkent bikarbonátvesztés hirtelen felgyorsul, és fokozódik a káliumürítés a vizeletben.

A betegség csatlakozhat öröklött vagy szerzett megbetegedésekhez, ilyenkor számos egyéb tubularis működészavar is látható, például aminosavaciduria vagy glucosuria.

A distalis RTA-t a savanyító képesség hiánya jellemzi. A kifejezett metabolikus acidosis ellenére a vizelet pH nem csökken 5,5 alá, kicsi a titrálható aciditás és az ammóniumürítés (2. táblázat). Maga a bikarbonát reabszorpció normális, azonban a magasabb vizelet pH miatt sok bikarbonát is ürül a vizelettel (5). A betegség súlyosabb acidosisal jár, és az előző típustól eltérően folyamatos, progresszív savfelhalmozódás történik. Ez a folyamat a csontoktól, az acidosis pufferolására kalciumot von el, ráadásul acidosisban csökkent a kalcium distalis felszívódása és a parathormon hatása is. A hypercalcuria és hyperphosphaturia pedig kedvez a kalcium-foszfát- és kalcium-oxalát-kristályok keletkezésének. Distalis RTA-ban a hypokalaemia az intracellularis acidosis révén elősegíti a tubulussejtek citrát felvételét, emiatt kevesebb citrát marad vissza a tubuluslumenben, elősegítve a sók precipitálódását és így a nephrocalcinosis kialakulását. Ez az oka annak, hogy bár az osteomalatia proximalis RTA-ban is gyakori, a nephrocalcinosis, illetve nephrolithiasis a distalis RTA-ra jellemző szövődésményforma (6). A hypokalaemia és a nephrocalcinosis következménye pedig a koncentrációs zavar, súlyos esetben nephrogen diabetes insipidus (7).

A IV. típusú (hyperkalaemiás) RTA inkább felnőttekre jellemző, és sokszor vesebetegekben jelentkezik, azonban a hyperkalaemia foka jóval kifejezettebb, mint ami a vesebetegség mértékének megfelelő lenne.

Napjainkban a fenti típusok hátterében egyre több genetikai eltérést azonosítanak, mint például

distalis RTA-nál az autoszomális recesszíven öröklődő ATP6B1 gén mutációját (H^+ -ATPáz alegységét kódolja), vagy a proximalis RTA-nál az L522P mutációját (Na- HCO_3 kotranszporter NBCe1), azonban a limitált elérhetőség miatt ezek vizsgálatára nem volt lehetőségünk (8, 9).

Terápiabeli különbségek. Bár mindkét esetben az alkalizáláson van a hangsúly, proximalis RTA esetén csak időszakosan szükséges, viszont akkor akár napi 10-25 mmol/kg bikarbonát adása is előfordul. A már említett életveszélyes hypokalaemiás szövődésmény kivédésére a bikarbonátpótlás fele káliumsó formájában adandó. Intravénás alkalmazásban szintén kálium infúzió és kalcium megelőző intravénás adása szükséges. Distalis RTA-ban folyamatos alkalmazásra van szükség, viszont elegendő lehet napi 1-1,5 mmol/kg bikarbonát és/vagy 1-1,5 ml/kg Shol-oldat per os bevitele. (A Shol-oldat 14% citromsavat és 9,8% nátrium-citrátot tartalmaz, és egy ml oldat egy maeq bikarbonátot szolgáltat.) Nephrocalcinosis vagy köürítés esetén a fentiek miatt kizárólag citrátos oldattal kell biztosítani a bikarbonátbevitt.

Összegzés, következtetések

A terápiával az alapbetegséget, vagyis a tubularis elváltozást megszüntetni nem lehet, azonban a megfelelő alkalizálás a krónikus metabolikus acidosis megszüntetésével a rachitises tünetek javulását, az ioneltérések normalizálását, a kalciumürítés és köürítés csökkentését és ez által a vesepusztulás késleltetését eredményezheti.

Esetünkben a krónikus acidosis megszüntetve a szervezet pH-jának egyensúlyban tartásával, az elmúlt 2 és fél éves nyomon követés során a gyermek kóros irányba tartó csontanyagcsere folyamata megfordult, rachitises tünetei a későbbiekben nem aktív D_3 -vitaminra váltva is jelentősen mérséklődtek (1b ábra), szomatikus fejlődése megindult. Az időben felismert betegség és a gyorsan megkezdett terápia hatására nephrocalcinosis is mérséklődést mutat (2b ábra), így remélhetőleg a krónikus acidosis és tubulopathia egyéb hosszú távú szövődésményei is elkerülhetők lesznek.

Summary

Renal tubular acidosis with advanced rachitis, nephrocalcinosis

Nándor Kósik, Borsod-Abaúj-Zemplén County University Hospital, Velkey László Institute of Child Health, Intensive Care Unit, Heim Pál Children's Hospital, Intensive Care Unit

Our case report describes a 5 months old infant with metabolic acidosis requiring intensive care, in whom the search for etiology led to diagnosis of renal tubular acidosis. This condition was followed by an intermittent enteritis that aggravated the patient's existing metabolic acidosis, as well as rendered effective therapies more difficult. Despite the young age the disease was complicated by advanced rachitis and nephrocalcinosis. Through the presentation of this case, we will approach the topic of renal tubular acidosis from a practical standpoint and will focus on main symptoms



and laboratory findings, discussed the etiology, pathomechanism, differential diagnosis and therapeutic possibilities of this disease in childhood.

KEYWORDS renal tubular acidosis, nephrocalcinosis, rachitis, hypocalaemia, alkali therapy

Irodalom

1. Agraharkar M, Fahlen MT, Baweja K. Hyperchloremic Acidosis. Differential Diagnoses & Workup eMedicine, 2009 jul.
2. Thomas CP, Hamawi K. Metabolic Acidosis. eMedicine 2009 Sep.
3. Ahmed A, Sims RV. Proximal Renal Tubular Acidosis Associated With Osteomalacia. South Med J. 2001; 94(5), Copyright 2001 Lippincott Williams & Wilkins
4. Kurtzman NA. Renal tubular acidosis syndromes. South Med J. 2000 Nov;93(11):1042-52. Review.
5. Oláh É. Gyermekgyógyászati Kézikönyv. Medicina, 2004
6. Karunarathne S, Udayakumara Y, Govindapala D, et al. Medullary nephrocalcinosis, distal renal tubular acidosis and polycythaemia in a patient with nephrotic syndrome. BMC Nephrol. 2012 Jul 26;13:66. doi: 10.1186/1471-2369-13-66.
7. Nagayama Y, Shigeno M, Nakagawa Y, et al. Acquired nephrogenic diabetes insipidus secondary to distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis associated with Sjögren's syndrome. J Endocrinol Invest. 1994 Sep;17(8):659-63.
8. Naveen PS, Srikanth L, Venkatesh K, et al. Distal renal tubular acidosis with nerve deafness secondary to ATP6B1 gene mutation. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Jan-Feb;26(1):119-21.
9. Yamazaki O, Yamada H, Suzuki M, et al. Identification of dominant negative effect of L522P mutation in the electrogenic Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1. Pflugers Arch. 2013 Sep;465(9):1281-91. doi: 10.1007/s00424-013-1277-1. Epub 2013 Apr 5.

Útravaló tudnivaló

- Hyperchloraemiával, hypokalaemiával és normál anionrésszel járó metabolikus acidosis bikarbonát-vesztésre utal.
- Metabolikus acidosis ellenére is magas vizelet-pH distalis tubularis acidosisra valószínűsít.
- Az osteomalacia mind a proximális, mind a distalis renális tubularis acidosisra, a nephrocalcinosis inkább csak a distalis formára jellemző.

Tesztkérdések

1. A distalis renális tubularis acidosisra nem jellemző:
 - a) hypokalaemia
 - b) nephrocalcinosis
 - c) savanyú vizelet, pH <5,5
 - d) hyperchloraemia
 - e) folyamatos alkalizálást igényel
2. Mi nem tartozik a tubularis acidosis kivizsgálási sorába?
 - a) vérérvizsgálat
 - b) vese-ultrahang
 - c) vizelet-pH vizsgálata
 - d) vesefunkciós tesztek
 - e) coagulatio vizsgálata

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



A Semmelweis Kiadó könyvei megvásárolhatók könyvesboltjainkban vagy megrendelhetők honlapunkról:



Sемmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

■ LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

■ EOK KÖNYVESBOLT

1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 13-15 óra,
K-P: 9-13 óra



E-könyveinket keresse a honlapunkon:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/



Alvási szokások csecsemő- és kisgyermekkorban

**Scheuring Noémi dr.¹, Danis Ildikó dr.², Papp Eszter dr.¹,
Németh Tünde dr.³, Szabó László dr.^{1,4}**

¹ Heim Pál Gyermekkorház, Belgyógyászat, Budapest (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

² Bright Future Humán Kutató és Tanácsadó Kft., Göd (Ügyvezető: Kovács György)

³ Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Budapest (Főigazgató: Mészner Zsófia dr.)

⁴ Családgondozási Módszertani Tanszék, Egészségtudományi Kar, Semmelweis Egyetem (Dékán: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Scheuring Noémi dr.

1089 Budapest, Üllői út 86

E-posta: nosch@heimpalkorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: AZ EGÉSZSÉGES UTÓDOKÉRT PROJEKT az első magyar kutatás, amely a csecsemő- és kisgyermekkor alvási problémák hátterét vizsgálta.

Betegek és módszerek: A kutatásba 0–3 éves korú gyermekek családjait (n=1164) vontuk be. Az alvási szokásokról kérdőívekben számoltak be a szülők.

Eredmények: A csecsemők, kisdedek átlagosan 3-szor alszanak naponta, de jelentősek a különbségek. A csecsemők szignifikánsan többször alszanak (3-5-ször), mint a kisdedek (általában 2-szer). A 3 év alatti kisgyerekek átlagosan 12,2±2,9 órát alszanak 24 óra leforgása alatt, és ebből átlagosan 9,5±1,7 órát éjszaka.

Következtetések: Három részes cikksorozatunkban magyar adatokat szolgáltatunk a 0-3 évesek alvási szokásairól (jelen tanulmányban: az alvás mennyiségéről, későbbiekben: az éjszakai ébredésekről és az altatásról), mely az alvászavarok diagnosztikájának kulcsát jelentheti.

KULCSSZAVAK Egészséges Utódokért projekt, csecsemő- és kisdedkori alvás

Köszönetnyilvánítás

Az EGÉSZSÉGES UTÓDOKÉRT projekt finanszírozására a Fővárosi Közgyűlés Egészségügyi és Szociálpolitikai Bizottsága 127/2010. (14.27) számú határozatával született támogatási szerződés. Az adatfelvétel után az elemzéseket a Szundi Alvászavaros Gyermekekért Közhasznú Alapítvány, a Heim Pál Gyermekkorház Fejlesztéséért Alapítvány, valamint az Electrooxygen Kft. támogatta. Szeretnénk köszönetünket kifejezni minden résztvevő családnak, kórházi kollégának és szakmai partnernek (kiemelten az MTA Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Ideg tudományi és Pszichológiai Intézet munkatársainak, Gervai Juditnak és munkacsoportjának), akik támogatása nélkül a program nem valósulhatott volna meg.

Bevezetés

A csecsemő- és kisdedkori alvás-ébrenlét mintázat alakulása biológiai, pszichoszociális és kulturális hatások által meghatározott. Mivel az ébrenléti és az alvási ciklusok egymással komplex kölcsönhatásban vannak, az alvással kapcsolatos normál és zavart mutató jelenségek megértéséhez a teljes napi ciklus tanulmányozása szükséges. A természetes megfigyelés és a szülői kikérdezés mellett az alvási ciklus vizsgálatára alkalmas módszerek a polyszomnográfia és az EEG.

Csecsemő- és kisgyermekkorban az alvásigény néhány év alatt drasztikusan csökken. Az újszülöttek napi alvásszükséglete 16–18 óra, az ébrenléti órák többnyire a szoptatások és gondozás idejére kon-

centrálódnak. Míg a napi és a napközbeni alvás-mennyiség szignifikánsan csökken az életkorral, az éjszakai alvás mennyiségében van egy jelentős emelkedés az első évben, amely nagyjából konstans marad a következő 18 hónapban (1). Az alvásigények nagyon különbözőek: az első 6 hónapban 12,5–17,5 óra, 12 hónapos korban 11–16 óra között változnak a napi alvásidők (2, 3). Egyéves korra egy hosszabb (átlagosan 12 órányi) éjszakai alvás mellett többnyire napi kétszeri nappali alvást (2 óra) igényelnek a kisdedek (2, 3). 3–5 éves korra alakul ki az alvás-ébrenlét ún. diurnális ritmusa, amikor a folyamatos éjszakai alvást még egy rövidebb nappali alvás egészítheti ki, összesen kb. napi 11 óra alvásigénnyel (4). Mivel az Egészséges Utódokért projektben módunk nyílt több mint



1000 3 év alatti gyermek alvási szokásairól kikérdezni a szüleiket, háromrészes cikksorozatunkban eredményeink közlésével kívánjuk színesíteni a kultúrközi eredmények palettáját.

Betegek és módszerek

Az *Egészséges Utódokért projekt*ben 0-3 éves gyermekeket nevelő családokat választottunk célcsoportnak. A 2010-ben indított Egészséges utódokért projekt céljáról és indokoltságáról, részletes kutatás-módszertani háttéréről, a kutatás felépítéséről, a használt eszközökről, és a mintánk általános sajátosságairól részletesen olvashatnak korábbi tanulmányunkban (5). A kutatásba két forrásból nyertünk résztvevőket. Egyrészt a Heim Pál Gyermekkórház Belgyógyászati, Alvásdiagnosztikai* és Neurológiai Osztályait (ambuláns vagy osztályos kivizsgálás, kezelés során) látogató családok (n=580), másrészt a kórház vonzáskörzetében és más budapesti kerületekben vagy Pest megyei településeken dolgozó védőnők és házi gyermekorvosok segítségével megszólított családok (n=584) töltötték ki kérdőíveinket. Összesen tehát 1164 kisgyermek szüleitől kaptunk beszámolókat (csak anya 811 esetben, csak apa 31 esetben, mindkét szülő 322 esetben)**.

A válaszoló anyák (n=1133) életkora $32,03 \pm 5,07$ év (min.: 15, max.: 49 év), az apák (n=353) életkora $34,8 \pm 5,3$ volt a kérdőívek kitöltésekor (min.: 15 év, max.: 60 év). A szülők többnyire Magyarországon születtek (91,2% és 91,7%), egy kisebb hányaduk pedig 9, illetve 6 másik országból származott. A legmagasabb iskolai végzettség megoszlása a következő volt: legalább középfokú végzettséggel az anyai minta 82,2%-a rendelkezett (47,3% felsőfokú diplomával is), a minta 17,8%-át jellemezte ennél alacsonyabb fokú iskolázottság. Az apák esetében 77,4% legalább középfokú érettségivel (43,1% felsőfokú diplomával is) rendelkezett, az apai al-minta 19,7%-a rendelkezett legfeljebb szakmunkás-bizonyítvánnyal. Családi állapot szerint az anyák 92%-a vagy házasságban, vagy élettársi közösségben nevelte a gyermeke(i)t (ez az arány a válaszoló apáknál 99,7% volt), csak 8% volt a valamilyen okból egyedül nevelő édesanyák aránya (a válaszoló apáknál ez az arány mindössze 0,3%). A kutatásban tehát apák főleg párjaikkal együtt vettek részt. A mintában az átlagos vállalt gyermekszám $1,66 \pm 0,89$ volt (min: 1, max: 8). Az anyai beszámolók szerint a kutatás fókuszában lévő gyerekek 99,5%-a biológiai szüleivel élt együtt, a gyerekek 0,4%-a volt örökbefogadott vagy nevelt gyer-

mek, és 0,2%-a volt a partner előző kapcsolatából született gyermek. A gyerekek 52,7%-a volt fiú és 47,3%-a lány. A kérdőív kitöltésekor a gyerekek átlagéletkora $15,25 \pm 10,85$ hónap volt (min.: 0,23, max.: 58 hó; a gyerekek 96,7%-a volt 36 hónapos korú vagy ennél fiatalabb). A fókuszgyerekek testvérsorban elfoglalt hely szerint többnyire (89,9%) első vagy második gyermekek voltak, csak 20,1%-uk volt harmadik vagy többedik a testvérsorban.

Mintánkban, bár többségében vannak a legalább középfokú végzettségű, középosztálybeli szülők, akiknek életkörülményeik legalább „átlagosnak” mondhatók, a célzott életkori mintaválasztás mellett mind társadalmi-gazdasági státusban, mind a lakókörnyezet és az anyagi javak tekintetében megfelelő sokszínűség mutatkozik a mintán belül, amely a későbbi összefüggés-elemzések komplexitását biztosítja.

Mérőeszközök és eljárás

Kérdőívcsomagunkban egy több témát tartalmazó, saját szerkesztésű alapkérdőívben főleg zárt kérdéseket tettünk fel az alvással kapcsolatban (l. diszk-rét kérdések két vagy több válaszlehetőséggel vagy Likert-típusú skálaitemek általában 5 választható fokozattal) (5, 6). Csak az „egyéb” kérdések kifejtése volt nyitott válaszadáshoz kötve. A kérdőíveket vagy kórházi dolgozók, vagy védőnők, néhány esetben házi gyermekorvosok juttatták el a családokhoz, akik önállóan töltötték ki azokat. A kórházi munka során néhány esetben, ahol azt a szülők igényelték olvasás-megértés nehézségeik miatt, a kórházi dolgozók a kérdések és válaszlehetőségek értelmezése, valamint a jelölés tekintetében ajánlották segítségüket a kitöltés során.

A kérdőívben megkérdeztük a szülőket arról, hogy gyermekük hányszor alszik egy nap, összesen hány órát 24 óra alatt. A beszámolók szülői becsléseket tartalmaznak, a kutatásban pontos alvásnapló vezetésére nem volt mód. Bár a szülői becslések számos tényező mentén lehetnek torzítottak (pl. emlékezet, stressz és kimerültség szintje), mégis a napi rutin rendszeres követése miatt feltételezhetjük, hogy az anyák nagy többsége reálisan ítéli meg gyermekük alvási szokásait. A védőnői és orvosi gyakorlatban is általában retrospektív kikérdezéssel jutunk ilyen információkhoz, így elemzésünk reprezentálja azt a szituációt, ahogy a gyerekes családokkal foglalkozó szakemberek értesülnek az alvással kapcsolatos adatokról.

* Az alváslaborban kifejezetten a légzőszavarokkal járó tünetegyütteseket vizsgáljuk poliszomnografiával, oda nem kifejezetten a viselkedési zavarokhoz sorolható alvászavarokkal veszünk fel gyermekeket. Ezért nem került külön elemzésre ez a csoport.

** Amikor mindkét szülő kitöltötte az íveket, felhívtuk a szülők figyelmét az önálló kitöltés fontosságára.



Statisztikai elemzés

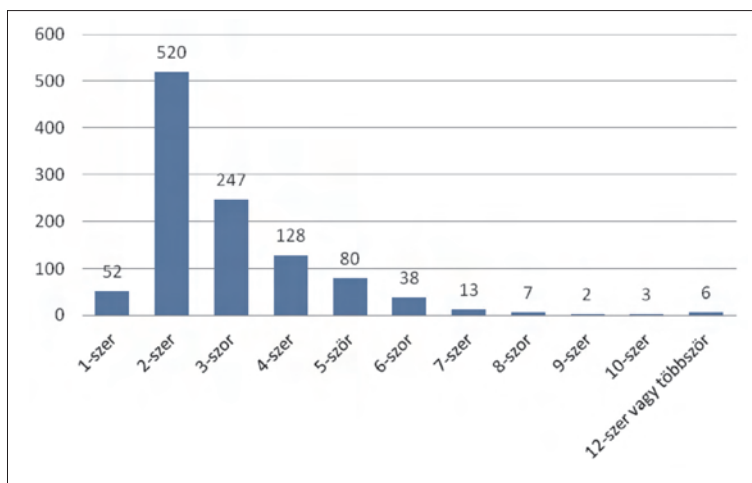
Elemzéseinkben a ferde eloszlások gyakorisága miatt nem-paraméteres statisztikai módszereket használtunk: Spearman-korrelációt (Rho , p), Mann-Whitney-próbát (Z , p), Kruskal-Wallis-tesztet ($\chi^2(df)$, p). Az átlagok különbségeit ugyanakkor paraméteres Post Hoc tesztekkel is ellenőriztük. Az egyes kérdésekre adott válaszok számának változatossága miatt az ábrákon mindig feltüntetjük, hogy egy adott kérdésre hány érvényes válasz érkezett.

Eredmények

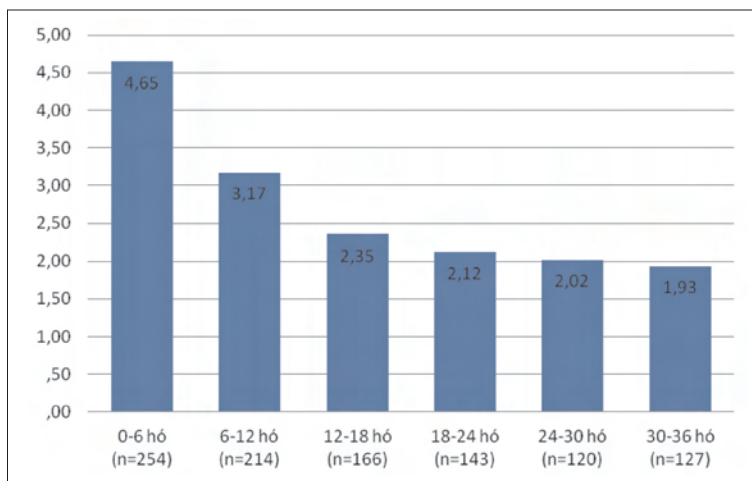
Az alvás mennyisége

A 0-3 éves korú gyermekek átlagosan 3-szor ($2,96 \pm 1,61$) alszanak naponta, a gyerekek többsége (97,2%-a) összesen 1-6 alkalommal (leggyakrabban 2-szer: 47,4%) (1. ábra). Nyilvánvalóan ez a szám jelentősen összefügg az életkorral ($Rho = -0,79$, $p < 0,001$): minél idősebb egy kisgyermek, annál kevesebbszer alszik a nap folyamán. A kiscsecsemők szignifikánsan többször alszanak (3-5-ször), mint az egy évesnél idősebb kisdetek (kb. 2-szer) (2. ábra), akik között már nincs jelentős különbség az alvás gyakoriságban (Kruskal-Wallis-teszt: $\chi^2(5) = 667,71$, $p < 0,001$, Post Hoc tesztekkel ellenőrizve: $0-6. \text{ hó} < 6-12. \text{ hó} < 12-36. \text{ hó}$).

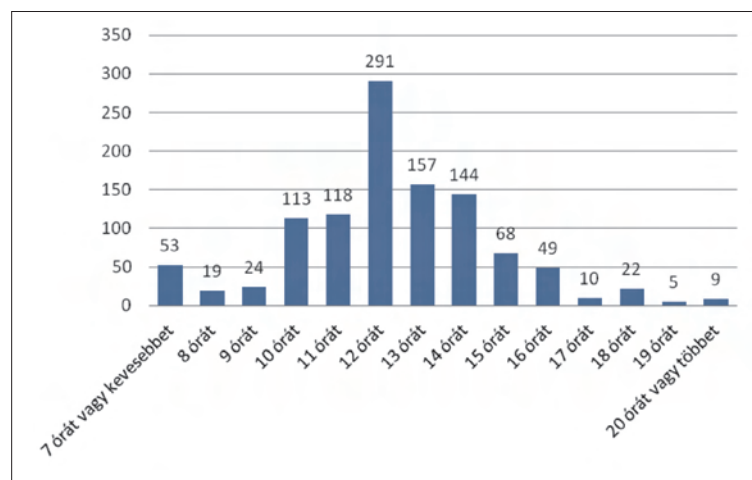
Mintánkban a 3 év alatti kisgyerekek átlagosan $12,2 \pm 2,9$ órát alszanak naponta, és ebből átlagosan $9,5 \pm 1,7$ órát éjszaka. Természetesen ebben a tekintetben is széles a skála (7-20 óra napközben, 4-13 óra éjjel) (3. és 5. ábra). Az alvás mennyisége kevésbé függ össze az életkorral, mint az alvási gyakoriság, de mégis: minél idősebb egy kisgyerek, annál kevesebbet alszik naponta ($Rho = -0,40$, $p < 0,001$), azonban ebből annál többet az éjszaka folyamán ($Rho = 0,20$, $p < 0,001$). A kiscsecsemők szignifikánsan többet alszanak naponta többi társuknál (kb. 14 órát), ami 6 hónap után nem változik meg jelentősen (11-12 óra) (4. ábra) (Kruskal-Wallis-teszt szerint ($\chi^2(5) = 160,00$, $p < 0,001$, Post Hoc tesztekkel ellenőrizve: $0-6. \text{ hó} > 6-36. \text{ hó}$). Az éjszaka folyamán végigaludt órák számában van egy szignifikáns növekedés 1,5 éves korig (kb. 8,5 órától 10 órára), később ez nem változik már jelentősen (6. ábra)



1. ábra: 0-3 éves korú gyermekek alvási gyakorisága a nap folyamán (anyai beszámolók n: 1096)



2. ábra: Átlagos alvási gyakoriság a gyerekek életkorától függően (n: 1024)



3. ábra: 0-3 éves korú gyermekek anyák által becsült alvási ideje 24 óra alatt (n: 1082)



(Kruskal–Wallis-teszt: $\chi^2(5)=74,82$, $p<0,001$, Post Hoc tesztekkel ellenőrizve: 0–6. hó<6–12. hó<12–18. hó, 0–6. hó<18–36. hó, de ez utóbbiak nem különböznek szignifikánsan a 6–18 hónapos korosztálytól).

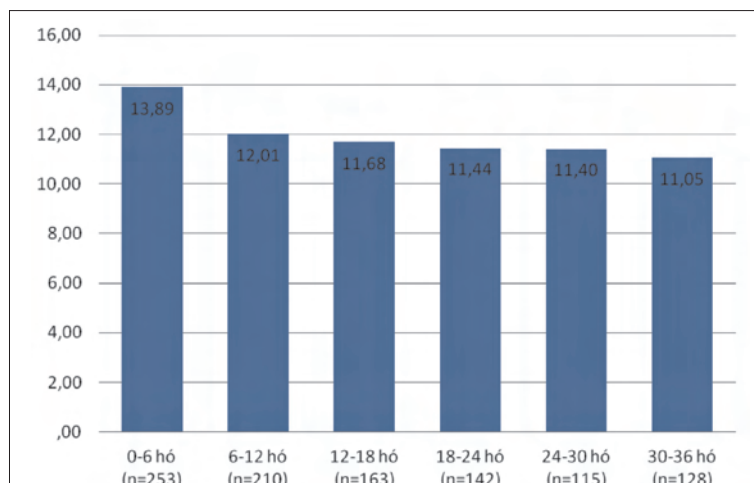
A napi összes alvás mennyisége enyhe fokban pozitívan jár együtt az éjszakai alvás mennyiségével és az alvás gyakoriságával ($Rho=0,42$ és $0,40$; $p<0,001$), míg az éjszakai alvás mennyiség és az alvások száma enyhe negatív kapcsolatban van ($Rho=-0,21$, $p<0,001$), jelezve a fenti összefüggéseket: annál többet alszik egy kisgyermek éjjel, minél kevesebb egyéb alvása van a nap folyamán. Nyilvánvalóan ez az összefüggés is változik az idővel. Pl. a 0-6 hónapos kort kivéve minden idősebb életkorban minimum $Rho=0,6$, $p<0,001$ a napi és az éjjeli alvás mennyiség közötti korreláció (az alvás nagy része tehát éjjel történik).

Nem találtunk nemi különbséget az alvás gyakorisága és mennyisége között a teljes mintában, azonban a 18-24 hónaposoknál a fiúk átlagosan majdnem egy órával többet aludtak naponta, mint a lányok ($Z=-2,58$, $p=0,01$; 11,74 vs. 11,00 óra).

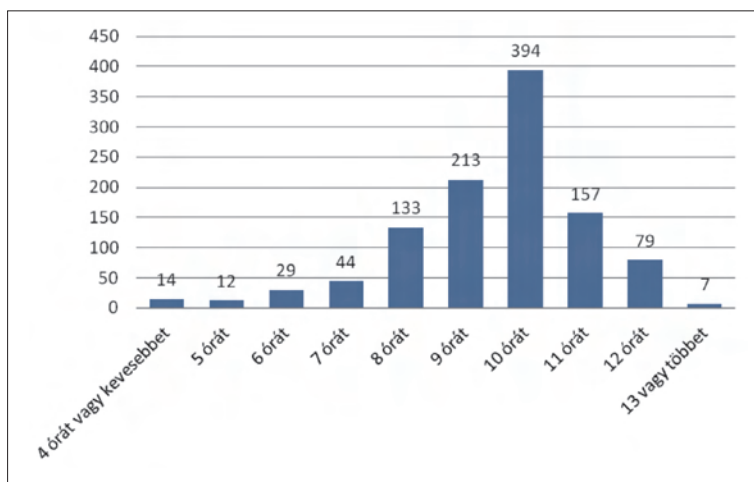
Az anyák iskolázottsága nem volt jelentős összefüggésben a gyerekek alvási szokásaival. A felsőfokú végzettségű anyák gyermekei valamennyivel többet alszanak naponta, mint a legfeljebb középfokú végzettségű anyák gyermekei ($Z=-3,11$, $p=0,002$, 11,78 óra vs. 12,55 óra naponta), azonban ezt a hatást az első két évben mutatkozó különbségek indokolják, amelyek a harmadik évre már nem jellemzők.

Szülők közötti egyetértés

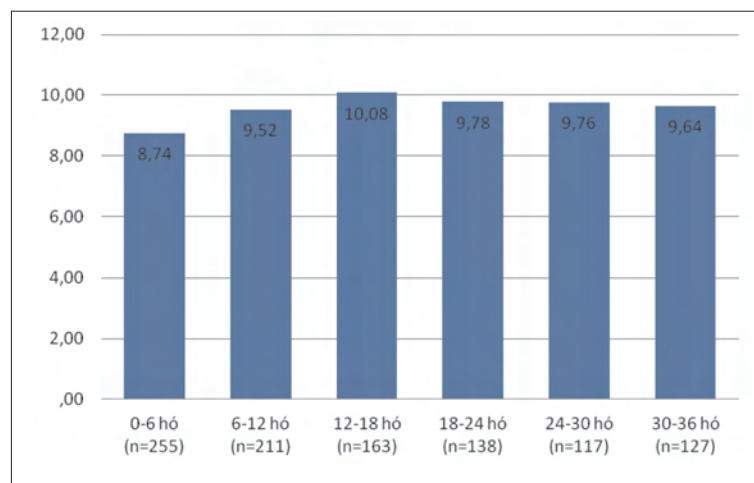
Vizsgálatunkban 322 szülőpár töltötte ki kérdőívünket. Az anyai és apai megítélés közötti korrelációk hozzájárulnak annak megítéléséhez, mennyire lát(tat)ják objektíven gyermekeiket a szülők. A szülők megítélésében $Rho=0,7-0,9$ ($p<0,001$), vagyis magas együttjárást találtunk az alvás mennyiségének, gyakoriságának számában, tehát nagyon hasonlóan becslik meg az alvás idői jellemzőit. Szignifikáns átlagkülönbséget mindössze az éjszakai alvás mennyiségének megítélésében találtunk, de ez 1-2 tizedes különbséget jelentett, ami egyáltalán nem mondható jelentősnek.



4. ábra: Átlagos napi alvás mennyiség (órákban) a gyerekek életkorától függően (n: 1011)



5. ábra: 0-3 éves korú gyermekek anyák által becsült éjszakai alvásideje (n:1082)



6. ábra: Átlagos éjszakai alvás mennyiség (órákban) a gyerekek életkorától függően (n: 1011)



Megbeszélés

Az utóbbi időben számos kultúrközi összehasonlító adatra lelhetünk a csecsemőkori alvásmintázatok szülői percepciójáról, amelyek arról győznek meg minket, hogy jelentős különbségek vannak a csecsemő-kisgyermekkor alvás-ébrenlét mintázat alakulásában és értelmezésében. Ezek az eredmények főleg az európai és transzatlanti angolszász, valamint az ázsiai kultúrák vizsgálatából (1,7–10), illetve németországi (3) és svéd (11) adatokból származnak. Közép-kelet európai mintáról nem olvashatunk az irodalomban. Eredményeink egybeesnek az alvási szokásokat felmérő, nagymintás nemzetközi kutatások eredményeivel (1–4). Mintánkban a napi alvásmennyiség folyamatosan, de kismértékben csökken az életkorral, és mintánkban is nagyok a szórások, vagyis az alvási igények különbségei jelentősek. Az első félévben $13,89 \pm 3,10$, vagyis átlagosan 11–17 óra, míg 2,5–3 éves korban $11,05 \pm 2,34$, vagyis átlagosan 9–13 óra a gyerekek napi szintű alvásmennyisége, ami nagyjából megfelel az irodalomban leírtaknak (1–4).

Bár az éjszaka folyamán az első másfél évben egyre növekvő éjszakai alvásmennyiség után történik egy enyhe visszaesés, ez nem szignifikáns. Így megintcsak az irodalommal egybehangzóak az eredményeink, miszerint egy éves kor után nem változik az éjszakai alvás mennyisége (1). Szintén megerősítve más kutatásokat (2, 3) a második félévben még átlagosan két kisebb napközbeni pihenés egészíti ki az éjszakai alvást, de az első év végétől ez egyre csökken. Ami viszont jelentős eltérésnek mutatkozik, hogy a mintánkban szereplő gyerekek

szülei átlagosan mindössze 10 óra éjszakai alvásról számolnak be a korábbi irodalomban említett „klasszikus” 12 órával szemben. A kutatásunkban szereplő anyák már a második féltől az egész napos alvásmennyiségre jeleznek átlagosan 12 órát, ami a harmadik év végére 11 órára csökken! A becsült éjszakai kb. 10 órás alvásidő mellett ez átlagosan 2 órás napközbeni pihenőt jelez. A kultúrközi összehasonlítások (1,7–10) is rámutatnak, hogy mind a földrajzi, időjárási, napszaki változások, mind szociális-kulturális változók nagyban meghatározzák az egyes népek gyermekeinek alvási szokásait, pl. az éjszakai alvás mennyiségét. Ezekben a kutatásokban is ritka már a klasszikus 12 órás éjjeli alvás mennyiség, általában kultúrától függően 8,7–10,5 óra éjjeli alvásról számolnak be a szülők. Ezekben a vizsgálatokban főleg transzatlanti és ázsiai országok szerepelnek, így európai értékekkel kevésbé tudjuk összehasonlítani eredményeinket. Azonban úgy tűnik, hogy kisgyermek a korábbi tapasztalatokhoz képest kevesebbet alszanak.

Amerikai és müncheni klinikai mintákban (1, 3) a kontrollcsoportokhoz képest általában alacsonyabb átlagos napi (13,1 vs. 11,3 óra) és éjszakai (9,67 vs. 8,91 óra) alvásidőt mértek, ez nálunk 12,1 vs. 11,5 óra, illetve 9,4 vs. 8,6 volt.

Bár mintánk nem reprezentatív, a nagy elemszám és a széles életkori terjedele miatt jelentősnek vélhetjük eredményeinket. Későbbiekben érdemesnek tartjuk a kisgyermekkor alvásmintázatok és alvási szokások részletesebb reprezentatív felmérését, amely az egészséges fejlődés sokszínűsége mellett az alvászavarok diagnosztikájának kulcsát jelentheti.

Summary

Sleeping habits in early childhood

Noémi Scheuring MD et al, in Heim Pal Child Hospital

Aim: The 'FOR HEALTHY OFFSPRING' Project was the first Hungarian research examining the background of early childhood sleep difficulties.

Patients and Methods: Data were gathered from 1164 families with 0-3-year-old infants and toddlers. Parents answered detailed questionnaires about sleeping habits of their children.

Results: The average number of sleeping was 3 among infants and toddlers, but there were significant differences. Infants sleep significantly more frequently (3-5 times a day), than toddlers (generally twice a day). The average sleeping time was $12,2 \pm 2,9$ hours per 24 hours of children younger than 3 years of age and $9,5 \pm 1,7$ hours during the night from these.

Discussion: In our article series we publish data about sleeping habits of Hungarian 0-3-year-old children (in this issue: about amount of sleep, in further ones: nightwaking, bedtime routines), which could have the key role for diagnosing of sleeping disorders.

KEYWORDS For Healthy Offspring project, sleeping in infancy and toddlerhood

Irodalom

1. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics*. 2004;113(6):e570.
2. Largo RH. Babyjahre. Die frühkindliche Entwicklung aus biologischer Sicht. 2001. Piper, Germany
3. Schieche M, Rupperecht C, Papousek M. Sleep disorders: current results and clinical experience. In: Papousek M. et al, editors. *Disorders of Behavioral and Emotional*



- Regulation in the First Years of Life: Early Risk and Intervention in the Developing Parent-infant Relationship. Washington, DC: Zero to Three, 2008. P. 117–141
4. Chokroverty S. An overview of normal sleep. In: Chokroverty S, editor. Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Butterworth; 2009.
 5. Scheuring N, Danis I, Németh T, et al. Az Egészséges utódokért projekt 2010-2011. A koragyermekkori regulációs zavarok vizsgálata céljából indított első hazai szűrőprogram kutatás-módszertani háttere. Gyermekgyógyászat 2012; 63(6):320-325.
 6. Scheuring N, Danis I, Gervai J. „Egészséges Utódokért” Kérdőívcsomagok. Kézirat. Budapest: 2010.
 7. Liu X, Liu L, Owens JA, Kaplan DL. Sleep patterns and sleep problems among school children in the United States and China. Pediatrics. 2005; 115:241–249
 8. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. Sleep Med. 2010;11(3): 274–280
 9. Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. J Sleep Res. 2009; 18(1): 60-73.
 10. Teng A, Bartle A, Sadeh A, Mindell J. Infant and toddler sleep in Australia and New Zealand. J Paediatr Child Health. 2012;48(3):268–273.
 11. Thunström M. Severe sleep problems among infants in a normal population in Sweden: prevalence, severity and correlates. Acta Paediatr. 1999; 88(12):1356–1363

Útravaló tudnivaló

- A magyar csecsemők, kisdedek átlagosan 3-szor alszanak naponta.
- A 3 év alatti kisgyerekek átlagosan 12 órát alszanak naponta, és ebből átlagosan 9,5 órát éjszaka, mely megfelel a nemzetközi felméréseknek.

Tesztkérdések

1. Hány órát alszanak átlagosan a 0-3 éves kisgyerekek naponta?

- a) 8
- b) 10
- c) 12
- d) 14
- e) 16

2. Hány órát alszanak átlagosan a 0-3 éves kisgyerekek éjszaka?

- a) 6,5
- b) 7,5
- c) 8,5
- d) 9,5
- e) 10,5

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

A Semmelweis Kiadó ajándéka a Gyermekgyógyászat folyóirat olvasói számára egy 500 Ft értékű kupon, amelyet 2015. ápr. 15 – máj. 30-ig felhasználhat.

Beváltási feltételek: Személyes vásárlás esetén, készleten lévő könyvekre váltható be könyvesboltjainkban. A kupon a Semmelweis Kiadó könyveire vonatkozik, és a Legendus árból kerül levonásra. A kupon egyéb kedvezménnyel nem vonható össze, és egyszeri vásárlás alkalmával váltható be. A kupon készpénzre nem váltható be.

LEGENDUS KÖNYVESBOLT
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 11-13 óra,
K-P: 9-15 óra

A Semmelweis Kiadó 500 Ft értékű kuponját* bevált-
hatja a kiadó bármely könyvére a **Legendus** és az **EOK**
könyvesboltokban.

500 Ft

*Érvényes: 2015. ápr. 15-máj. 30-ig.

A koraszülés epidemiológiája Északkelet-Magyarországon

**Balázs Péter dr.¹, Fogarasi-Grenczer Andrea², Rákóczi Ildikó³,
Kristie L. Foley⁴**

¹ Semmelweis Egyetem ÁOK Népegészségtani Intézet (Igazgató: Cseh Károly dr.)

² Budapest, Semmelweis Egyetem ETK, Családgondozási Módszertani Tanszék (Igazgató: Szabó László dr.)

³ Debreceni Egyetem, EK, Nyíregyháza, Egészségügyi Gondozás és Prevenció Alapszak, Koordinációs Egység, mestertanár (Igazgató: Kósa Zsigmond dr.)

⁴ Davidson, Davidson College NC, USA Medical Humanities Program (Igazgató: Kristie L. Foley)

LEVELEZÉSI CÍM:

Balázs Péter dr.

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

E-posta: balazs.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: Magyarországon az idő előtti és az alacsony testtömegű születés aránya a 2009-es 8,7 illetve 8,4%-ról 2013-ban 9,0 illetve 8,8%-ra emelkedett. Epidemiológiai módszerekkel a jelenség lehetséges okainak vizsgálatát végeztük el.

Betegek és módszerek: Négy északkelet-magyarországi megyében a védőnői szolgálatnál regisztrált teljes célpopuláció (n=22 235) körében 2009-2012 között, önkéntes kérdőívekkel 73,47%-os válaszadási arányt értünk el. Adatainkat IBM-SPSS 20.0 statisztikai programmal dolgoztuk fel.

Eredmények: A szülészeti eredményeket a patológias folyamatokon kívül biológiai (életkor, BMI-érték) kulturális és szocioökonómiai tényezők (pl. roma közösség, iskolázottság, jövedelem, településtípus, dohányzás) is befolyásolják.

Következtetések: Egészségügyi fejlesztések és programok mellett a helyzet javítását csak komplex társadalmi-gazdasági-kulturális változásokkal lehet elérni.

KULCSSZAVAK alacsony születési testtömeg, idő előtti születés, kedvezőtlen változások Magyarországon, társadalmi háttér tényezők

Bevezetés

Magyarországon a koraszülés, pontosabban a betöltött 37. gestációs hét előtti (PTB=preterm birth) és a 2500 gramm testtömeg alatti (LBW=low birth weight) születés aránya a 2009-es 8,7, illetve 8,4%-ról 2013-ban 9,0 illetve 8,8%-ra emelkedett. Különösen kedvezőtlen a helyzet Északkelet-Magyarországon, ahol 2013-ban a negatív LBW-rangsor első három helyét Nógrád (12,1%), Borsod-Abaúj-Zemplén (BAZ) (12,0%) és Szabolcs-Szatmár-Bereg (Szabolcs) megye (10,8%) foglalta el (1). A térségben 2009–2012 között gyűjtött adataink alapján a jelenség lehetséges objektív okait és azok hatását vizsgálatuk.

Az Európai Unió (EU) országainak 1012. évi LBW gyakoriságát tekintve Magyarország a negatív rangsor 3. helyén található (8,6%), Ciprus (11,5%) és Görögország (9,8%) után. A legkedvezőbb helyet a 6,8%-os EU-átlag mellett Finnország (4,1%) foglalta el (2). PTB gyakoriságról kevesebb nemzetközi statisztikai adat áll rendelkezésre, mivel ez a mérőszám kevésbé objektív a születéskor azonnal megállapítható testtömeghez képest. Egy 2010-es adatokat feldolgozó közlemény szerint 14 EU tagország közül Magyarország mutatja a legkedvezőtlenebb eredményt (8,9%), Ausztria (8,4%) és Né-

metország (8,3%) előtt. A pozitív adatsorban Finnország (5,6%) itt is az első helyen található (3).

A fenti statisztikai adatok igen kedvezőtlen epidemiológiai képet mutatnak Magyarország PTB és LBW helyzetéről. A közvetlen biomedicinális okok (pl. várandósok fertőző, illetve krónikus általános és szervi megbetegedései, traumák) mellett a hétköznapi tapasztalatok szerint olyan társadalmi-gazdasági és kulturális hatások is szerepet játszanak, amelyek célzott szociális és népegészségügyi programokkal viszonylag jól befolyásolhatók. Ezek között kiemelt jelentősége van többek között a jövedelmi szegénységnek, az anyai iskolázottságnak, a dohányzásnak, az alkoholfogyasztásnak és a stressz-terhelésnek (4, 5). Közvetlen földrajzi környezetünkben, Csehországból és Szlovákiából olyan közlemények is megjelentek, amelyek a kisebbségi lét, pontosabban a roma etnicitás befolyását hangsúlyozták a gestációs idő és a születési testtömeg alakulására (6-8). Saját vizsgálatunkkal, nagy populáción belül (n=9040), nem koraszülött esetekben 70 gramm átlagos különbséget mutatunk ki, ami önmagában nem szolgáltatott meggyőző bizonyítékot arra, hogy az etnicitásnak lényeges szerepe volna a nem-patológias esetekben (9).

Célkitűzésünk az volt, hogy PTB és LBW szempontjából Magyarország legkedvezőtlenebb területén,



negy északkeleti megyében a koraszülöttek és az anyák alapvető biológiai és biometriai paramétereinek bemutatása mellett, objektív mérőszámokkal mutassuk ki a legjellemzőbb biometriai, szocio-ökonómiai és kulturális tényezők hatását. Megvizsgáltuk az anyai életkor, a testtömeg-index (body-mass-index=BMI), az élveszülések számának hatását, továbbá az iskolázottság, a jövedelmi viszonyok, a lakáskörülmények, a települési környezet, a roma közösséghez tartozás és a gestatiós idő alatti dohányzás hatását is. Arra kerestük a választ, hogy mindezek hogyan befolyásolják az LBW halmazott előfordulását, illetve azon belül egy összevont kategóriát alakítottunk ki az igen kis testtömegű (VLBW=very low birth weight) és az igen-igen kis testtömegű (ELBW=extremely low birth weight) újszülöttek részére. Tekintettel anyagunkban a sectio caesarea nemzetközi mértékkel is igen magas arányára (29,7%) ellenőriztük azt is, hogy ez a megoldás milyen gyakorisággal szerepel az érett újszülöttek, illetve az LBW és VLBW+ELBW kategóriában.

Betegek és módszer

Kutatásunkhoz az etikai engedélyt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Tudományos Kutatásait Bizottsága adta (TUKEB 103/2009). Vizsgálatunk célpopulációja a védőnői szolgálatnál regisztrált teljes élveszületési esetszám ($n=22\,235$) volt Északkelet-Magyarországon, 2009-ben (BAZ, Szabolcs) 2011-ben (Nógrád, Heves), illetve 2012-ben (Szabolcs). Az adatgyűjtést a körzeti védőnők segítségével végezve, 73,47%-os ($n=16.336$) válaszadási arányt értünk el. Önkéntes kérdőívünk két részből állt. Mindkét rész az egyes védőnők saját körzetében, az adatfelvételt megelőző naptári évben szült anyákra illetve újszülöttekre vonatkozott. Az első részt a védőnő töltötte ki, saját gondozási adatai, illetve a kórházi zárójelentések alapján. A második részt az anyák töltötték ki, szükség esetén a védőnők segítségével. Elemzésünkhöz első lépésben a teljes mintából az ikerszüléseket ($n=186$) emeltük ki, ezek ugyanis az újszülötteket külön-külön számolva a PTB és az LBW aránya szempontjából sem relevánsak. Az így kialakított anyai illetve újszülött populációban ($n=16.150$) az egyes kérdésekre adott (egyébként csekély számú) hiányos vagy nem értékelhető válaszok miatt az egyes kategóriák elemszáma eltérhet a vizsgált sokaságtól, ezt azonban minden táblázat címében, illetve celláiban külön feltüntettük. A biometriai illetve szülészeti adatokat (anyai életkor, testtömeg és testmagasság, előző élveszülések száma és a szülés módja, illetve újszülöttek esetében a születési testtömeg és a gestatiós hetek száma) a kérdőívek első részére adott válaszokból dol-

goztuk fel. Anyai életkorra nézve három csoportot alakítottunk ki (≤ 17 év, 18-30 év, és ≥ 31 év), amelyekből a bináris regresszióhoz használt dichotóm változót a be nem töltött 18. életév határvonala mentén húztuk meg. A testmagasság és testtömeg elemi adataiból testtömeg BMI-indexet számítottunk. Dichotóm változóinkat az élveszülések számát illetően úgy alakítottuk ki, hogy a primiparákat állítottuk szembe az összes többi esettel. Szülésvezetés módját illetően a sectio caesarea-t vetettük össze az összes további lehetőséggel. A PTB-t ≤ 36 . héttel számoltuk, az LBW felső határértéke 2499 gramm volt, de ezen belül további osztályozást is végeztünk, 1499 gramm felső határértékkel a VLBW és az ELBW összevonásával. Metodikai okokból olyan elemzést is végeztünk, amelynél az LBW határvonalat 2500 és 2501 gramm között húztuk meg. Szülés módját illetően nem állt rendelkezésre adatunk a sürgősségi és elektív sectio caesarea arányáról, ezért a számítást tájékoztató jelleggel végeztük.

Szocioökonómiai és kulturális változók között az anya iskolázottságát illetően hármas kategóriában alapszintű (8 általános iskolai osztály), felsőfokú (főiskola+egyetem) és középfokú (minden más végzettség az előző két csoporton kívül) beosztást alkalmaztunk. Bináris változóként a választóvonalat az elvégzett 8 általános osztállynál jelöltük ki. Lakóhely esetében a várost állítottuk szembe az összes többi településsel, és ezt a változót a szakellátáshoz való hozzáférés mutatójának tekintettük. Családi jövedelmi viszonyok meghatározásában Magyarország, mint az EU tagja, szintén az úgynevezett laekeni indikátorokat alkalmazza (10). Relatív jövedelmi szegénység azok minősülnek, akiknek háztartásában az egy főre jutó jövedelem nem éri el a medián ekvivalens jövedelem 60%-át. Magyarországon az 1 hónap/fogyasztási egységre számított medián jövedelmi érték 2009–2012 között 60 000 forintról 84 000 forintra növekedett (11). Céltérületünk igen kedvezőtlen gazdasági helyzete miatt, mélyszegény anyáknak azokat tekintettük, akiknek a családjában az egy főre jutó jövedelem nem haladta meg a 30 000 forintot, vagyis a 2009-es érték 50%-át. Várandósság alatti dohányzást illetően csakúgy, mint a nemzetiség esetében a kérdőívet kitöltő személyek önminősítését vettük figyelembe. Utóbbi dichotóm változóban a romák mellett a magyar populációt és a jogszabályban rögzített hazai nemzetiségeket (12) egységesen „nem-roma” címen foglaltuk össze. Gestatiós idő alatti dohányzásnak tekintettünk minden olyan esetet, amelyben az anya naponta legalább 1 cigarettát elszívott. Kísérletet tettünk a gestatiós idő alatti alkohol fogyasztás vizsgálatára is. Mérsékelt alkoholtartalmú italokra nézve az értékelhető válaszokból ($n=15593$) 91,5% volt a totális absztinencia aránya, amely töményebb italok esetében



(n=15 319) 98,6%-ra fokozódott, így a validitást kétségesnek ítéltük meg, és eltekintettünk ennek a változónak az elemzésétől.

Statisztikai feldolgozáshoz az IBM-SPSS v.20 programot használtuk. Keresztábrás elemzéseknél az összefüggések jellemzésére a Pearson-féle chi-négyzet-értékhez tartozó szignifikancia szintet $p < 0,05$ esetén fogadtuk el. Többváltozós logisztikus regresszió elemzésünkben azonos p-határérték mellett, esélyhányadosnál (odds ratio = OR) 95%-os fiducia intervallumot (CI) számítottunk.

Témakifejtés, eredmények

Az ikerszülések (n=186, ebből 11 hármás iker) kiemelése után kialakított mintában (n=16 150) a gestációs idő és a születési testtömeg összefüggését az 1. táblázat mutatja. Gestációs időhöz (≥ 37 hét) képest kisebb (SGA=small for gestational age) újszülöttek aránya 4%, ugyanakkor a PTB újszülöttek között 41,8% tartozott a ≥ 2500 gramm testtömegű csoportba. Amennyiben az LBW határértékét a standard 2499 gramm helyett 2500 grammnál húztuk meg (2. táblázat), a 8,4%-os LBW eredmény 8,9%-ra emelkedett.

Az újszülöttek három kategóriára bontott testtömegét (3. táblázat) anyai biometria és szülészeti változókhoz viszonyítva megállapítható, hogy a kiskorú anyák (életkor ≤ 17 év) közül feltűnően sokan (12,7%) szerepelnek az 1500–2499 grammos kategóriában, és a hasonló részesedés lényegesen kisebb a 18–30 év (7,8%), illetve a 30 év feletti (6,5%) korcsoportokban. Fordított viszont a helyzet az ELBW+VLBW csoportban, ahol a 0,6%-os érték a fenti két idősebb korosztályban 0,9%-ra, illetve 1,0%-ra emelkedik. BMI-érték szerint a kórosan soványak között csaknem kétszeres (12,8%) az LBW aránya az összes többi összevont kategóriához képest (6,5%). Élveszülések száma szerint $p < 0,5$ szignifikancia szinten nem észleltünk különbséget. Szülés módját tekintve a sectio caesarea aránya a teljes mintában 29,1%. Jól látható, hogy ezen belül a beavatkozások 11,9%-a történik az alacsony testtömegű újszülöttek csoportjában.

1. táblázat: Kis testtömegű születés aránya a gestációs idő függvényében, 2499 gramm felső határértékkel (n=15 889)

Testtömeg	Gestációs idő n (%)		Összesen
	≤ 36 hét	≥ 37 hét	
≤ 2499 g	741 (58,2)	591 (4,0)	1332 (8,4)
≥ 2500 g	532 (41,8)	14045 (96,0)	14557 (91,6)
Összesen	1273 (100,0)	14616 (100,0)	15889 (100,0)

Megjegyzés: Chi-négyzet próba, $p < 0,001$

2. táblázat: Kis testtömegű születés aránya a gestációs idő függvényében, 2500 gramm felső határértékkel (n=15 889)

Testtömeg	Gestációs idő n (%)		Összesen
	≤ 36 hét	≥ 37 hét	
≤ 2500 g	761 (59,8)	647 (4,4)	1408 (8,9)
≥ 2501 g	512 (40,2)	13 969 (95,6)	14 481 (91,1)
Összesen	1273 (100,0)	14 616 (100,0)	15 889 (100,0)

Megjegyzés: Chi-négyzet próba, $p < 0,001$

Az anyai szocioökonómiai és kulturális változókat a 4. táblázat tartalmazza. Nyolc általános iskolai osztályt, vagy annál kevesebbet végzeteknél az LBW aránya több mint kétszeres a középfokú, és háromszorosa a felsőfokú végzettséggel rendelkezőkhöz képest. A kisebb testtömegű csoportban ilyen lényeges különbség nem észlelhető. A lakó-környezet a különbségeket ugyan szignifikánsan,

3. táblázat: Anyai biometria és szülészeti változók hatása a születési testtömeg három csoportjában

Változók (n)	Testtömeg (gramm)			Összesen
	≤ 1499 n (%)	1500-2499 n (%)	≥ 2500 n (%)	
Anyai életkora (16 039)				
≤ 17 év	3 (0,6)	60 (12,7)	411 (86,7)	474 (100,0)
18-30 év	84 (0,9)	759 (7,8)	8843 (91,3)	9686 (100,0)
≥ 31 év	56 (1,0)	381 (6,5)	5442 (92,6)	5879 (100,0)
BMI-érték (15 934)				
18,49	33 (1,3)	313 (12,8)	2105 (85,9)	2451 (100,0)
18,50	109 (0,8)	879 (6,5)	12495 (92,7)	13483 (100,0)
Élveszülések száma (16 038)				
primipara	14 (1,0)	113 (8,3)	1234 (90,7)	1361 (100,0)
multipara	129 (0,9)	1087 (7,4)	13461 (91,7)	14667 (100,0)
Szülés módja (15 897)				
Per vias naturales	40 (0,4)	738 (6,6)	10487 (93,1)	11265 (100,0)
Sectio caesarea	100 (2,2)	450 (9,7)	4082 (88,1)	4632 (100,0)

Megjegyzés: Chi-négyzet próba, $p < 0,001$, kivétel az élveszülések száma ($p = 0,407$)



4. táblázat: Anyai szocioökonómiai és kulturális változók hatása a születési testtömeg három csoportjában

Változók (n)	Testtömeg (gramm)			Összesen
	≤1499 n (%)	1500-2499 n (%)	≥2500 n (%)	
Iskolai végzettség (15 922)				
≤8 általános	67 (1,2)	693 (12,2)	4904 (86,6)	5664 (100,0)
≥középfokú	53 (0,8)	373 (5,3)	6587 (93,9)	10258 (100,0)
felsőfokú	22 (0,7)	124 (3,8)	3099 (95,5)	3245 (100,0)
Lakókörnyezet (15 598)				
Falusi	85 (1,0)	724 (8,6)	7568 (90,3)	8377 (100,0)
Városi	52 (0,7)	444 (6,1)	6725 (93,1)	7221 (100,0)
Jövedelem/fő (15 123)				
30 000 Ft/hó	73 (1,1)	727 (11,2)	5676 (87,6)	6476 (100,0)
>30 000 Ft/hó	66 (0,8)	425 (4,9)	8156 (94,3)	8647 (100,0)
Dohányzás (15 152)				
Dohányzott grav. alatt	58 (1,5)	576 (14,7)	3285 (83,3)	3919 (100,0)
Nem-dohányzott grav. alatt	75 (0,7)	585 (5,2)	10573 (94,1)	11233 (100,0)
Nemzetiség (14 058)				
Roma	49 (1,2)	502 (12,3)	3523 (86,5)	4074 (100,0)
Nem-roma	83 (0,8)	559 (5,6)	9342 (93,6)	9984 (100,0)
Megjegyzés: Chi-négyzet próba, p<0,001 mindegyik változó esetében.				

5. táblázat: A 2500 gramm alatti testtömegű születésre ható biológiai, szocioökonómiai és kulturális tényezők bináris logisztikus regresszió modellben (n=12 284)

Változók (n/n)	OR	p-érték	95% CI	
Életkor: ≤17/≥18 (404/11880)	1,001	0,997	0,739	1,355
BMI: ≤18,49/≥18,5 (1857/10427)	1,646	0,001	1,416	1,915
Primipara/multipara (1190/11094)	1,488	0,001	1,205	1,837
Iskola: ≤8 ált./>8. ált. (4589/7595)	1,458	0,001	1,212	1,754
Jövedelem: ≤30ezer/>30.ezer (5446/6838)	1,320	0,001	1,115	1,563
Dohányzás grav. alatt: igen/nem (3249/9035)	2,203	0,001	1,912	2,539
Roma/nem-roma (3801/8483)	1,102	0,254	0,933	1,303
Falu/város (6646/5638)	1,153	0,039	1,007	1,320

de jóval mérsékeltebben befolyásolta. Jövedelmi mélyszegénység az LBW kategóriában a különbségeket több mint kétszeresre fokozta, de nem gyakorolt ilyen jelentős hatást az ennél kisebb testtömegű csoport esetében. A várandósság alatti dohányzás az LBW arányt több mint két és félszeresére növeli, de az ELBW-VLBW csoportban is kétszeres a különbség. A romák aránya több mint kétszeres az LBW, és másfélszeres az ELBW+VLBW esetében. Bináris logisztikus regressziós modellben (5. táblázat) a roma nemzetiséghez tartozás és az életkor hatása – szemben az összes többi változóval – nem bizonyult szignifikánsnak az esélyhányadosra nézve. A várandósság alatti dohányzás több mint kétszeresre (OR=2,20) fokozta a 2500 gramm alatti testtömegű születés esélyét, és jó közelítéssel másfélszeres fokozó hatása volt (OR=1,65) a kóros soványságnak, az első szülésnek (OR=1,48), az alacsony szintű iskolai végzettségnek (OR=1,46) és a mélyszegénységnek (OR=1,32). A település jellege szignifikáns (p=0,039) volt ugyan, de kifejezetten szerény befolyást (OR=1,15) gyakorolt.

Megbeszélés, következtetések

A datainkat különböző naptári években és különböző megyékben, illetve Szabolcs esetében ismételtén ugyanabban a megyében vettük fel,



ezért azokból idősorok és területi sorok sem képezhetők. A KSH országos PTB és LBW átlagait 2009-ben és 2013-ban a helyzet kedvezőtlen alakulásának bemutatására használtuk. Saját számításaink szerinti PTB és LBW adataink azért nem vehetők össze a KSH adatokkal, mert nem tartalmazzák az ikerszüléseket. Ezek kiemelésével „javulnak” az országos és területi (megyei) koraszülési arányok, de mégis ezt kell használni a torzító hatás kizárása érdekében, ugyanis ikerpár vagy a hármas ikrek születésénél jóval nagyobb a PTB és az LBW esélye, mint kettő vagy három, egyedüli újszülött esetében.

Az 1. táblázattal való összehasonlítás érdekében azért készítettük el a 2. táblázatot, mert az újszülött testtömegének gyakorisági eloszlási mintájában a 2500 gramm értéknél halmozódást figyeltünk meg, ami felvetette a normál eloszlást torzító hatás lehetőségét. Amennyiben az LBW határát csupán 1 grammal növeltük (2499-ről 2500-ra), a 8,4%-os arány csaknem 9%-ig (8,9) fokozódott. Igen valószínű, hogy ez a jelenség az egészségügyi dokumentációban az alig 2500 gramm alatti mérési értékek „felfelé” kerekítésével jön létre. Továbbá az is megfigyelhető, hogy az egyes és tízes helyi értékű számokat általában 00-ra vagy 50-re kerekítik. A valóságot tükröző gyakorisági megoszlás rögzítése érdekében mindenképpen célszerű volna pontosan rögzíteni a (bizonyára tipikusan használt digitális kijelzésű) mérlegek adatait.

Az anyai biometria változók közül nem találtunk szignifikáns összefüggést az újszülött testtömegével, amikor azt vizsgáltuk, hogy hányadik élveszületésből származott. Nagyon kifejezett volt a különbség a kiskorúak és a többi korosztály között az LBW kategóriában, de ugyanezt az 1499 alattiak körében nem észleltük. Ezzel ellentétben a hármas életkori felosztásban, a két idősebb csoportban határozottan emelkedett az LBW-n belül az ELBW+VLBW aránya. Kórosan sovány ($BMI < 18,49$) anyák esetében a normál tartományba tartozókkal szemben az LBW csoportban csaknem kétszeres különbség, de a hatás másfélszeres szorzószámmal a VLBW+ELBW csoportban is kimutatható. Megállapíthatjuk tehát, hogy az idősebb életkor jóllehet csökkenti az LBW arányát, az ELBW+VLBW gyakoriságot viszont fokozza.

Sectio caesarea esetekből a 2499 gramm alatti újszülöttek 11,9%-os arányban részesednek. Egyes kóros állapotok miatt (pl. súlyosbodó eklampsia, súlyos keringési elégtelenség vagy intrauterin asphyxia) sürgősségi beavatkozást kell végezni, így eleve nem lehet kívárni a gestatiós idő 37 hetes határértékét. Természetesen érett újszülöttek esetében is sor kerülhet sürgősségi műtetre, mégis, az összes születésen belüli, csaknem 1/3-os (29,1%) arány mérséklésének lehetőségét ebben a körben kell keresni. Egy 2010-es szülészeti adatokat fel-

dolgozó franciaországi tanulmány szerint 10,9% volt az elektív műtétek aránya, de még ennek is a 28%-át potenciálisan elkerülhetőnek minősítették (13).

Szocioökonómiai és kulturális változók között a magasabb szintű iskolázottság kedvező hatása mérsékelten az 1499 gramm alatti csoportban is érzékelhető. Ez a mutató számos tényező hatását foglalja össze, leginkább azonban a kognitív képességeket jelzi, amelyekre magasabb műveltségi szinten nagyobb biztonsággal lehet támaszkodni a különböző népegészségügyi programokban. Különösen az alapfok és középfok között a magasabb szint javára kimutatott csaknem két és félszeres LBW különbség arra utal, hogy igen jelentős tartalékokkal rendelkezünk arra az esetre, ha a középfok irányába emelhetnénk az iskolázottság szintjét. A lakókörnyezet „falu versus város” mutatója a szakorvosi szolgáltatások helyben való elérésének különbségeit képes jelezni. Ezen a téren minden nehézség ellenére, nem utolsósorban a városi szint alatt is jól működő védődői szolgálat gondozói munkájának eredményeként, másfélszeresnél csekélyebb a különbség. A családban 1 főre jutó jövedelem kifejezetten összetett indikátor, amennyiben a családtagok számára, az anyának a munka világában elfoglalt helyére, a lakáskörülményekre, illetve a táplálkozás mennyiségi és minőségi jellemzőire is utalhat. Nagyon szegény társadalmi rétegekben ez a hatás az LBW csaknem két és félszeres fokozásában nyilvánul meg, de csaknem másfélszeres fokozódás az 1499 gramm alatti kategóriában is észlelhető. Változóink közül az utóbbi kategóriában a leginkább negatív (több mint kétszeres) hatást a dohányzás okozza, ami az LBW kategóriában csaknem háromszoros szorzószámmal jelentkezik.

„Roma versus nem-roma” változó esetében a teljes mintából a nemzetiségi kérdésre 11,3% ($n=1819$) nem kívánt válaszolni, roma megnevezés 25,3%-ban ($n=4092$), magyar megnevezés 62,3%-ban ($n=10.005$) érkezett, 1,1% ($n=171$) félvér roma, és minimális számú ($n=13$) egyéb kategória mellett. A 2011-es népszámlálás nemzetiségi adatai szerint a hazai népesség a „magyar” megnevezést túlnyomó többségben nem etnikai ($n=32.493$), hanem anyanyelvi kategóriaként ($n=8.198.171$) kezelte. Romák esetében pontosan fordított volt a helyzet: etnikum alapján az elemszám 244.834, nyelv (romani, beás) alapján 42.631 volt (14). Ezért dichotóm változónkban a „roma” ($n=4092$) párjaként a „nem-romát” ($n=10.005$) választottuk.

Regressziós eredményeink szerint (5. táblázat) leghelyesebben akkor járunk el, ha a roma populációt nem biológiai-genetikai, hanem szociális-gazdasági-kulturális értelemben kezeljük. Korábbi hazai vizsgálatok is ezt igazolták (15). Sőt, egy 2002-ben végzett hazai meta-analízis szerint a ro-



ma etnicitást a szocioökonómiai helyzet megítélésében epidemiológiai szempontból csak zavaró (confounder) tényezőként lehet figyelembe venni (16). Bináris logisztikus regresszió elemzésünk szerint a roma versus nem-roma dichtómia önmagában véve nem bizonyult szignifikánsnak. Ettől függetlenül, igen karakterisztikus változóval állunk szemben, hiszen a mintánkban önmagukat romának minősítők között több mint kétszeres az LBW, illetve másfélszeres az ELBW+VLBW aránya. Mindenképpen hangsúlyozni kell azonban, hogy ez a megállapítás nem általában a hazai, hanem a négy északkelet-magyarországi megye roma populációjára érvényes.

Regressziós modellünkben (5. táblázat) az életkor hatása sem bizonyult szignifikánsnak, ami esetünkben nem a hatás hiányát jelenti, hanem azt,

hogy a fiatalabb és idősebb életkor egyformán súlyosan befolyásolta az LBW esélyét. Egyébként a falusi népesség sem került érdemben hátrányosabb helyzetbe a városiakkal szemben. Meglepetést okozott viszont a „primipara versus multipara” változó szignifikáns megjelenése, azt jelezve, hogy az előbbieknél másfélszeres az esélye a 2500 gramm alatti születésre az utóbbiakkal szemben. Tekintettel arra, hogy a 3. táblázatban a Chi-négyzet próba p-értéke nagyobb volt 0,05-nél, a jelenséget újabb változók bevonásával tovább kellene vizsgálni. Szignifikáns tényezők közül a dohányzás erőteljesen negatív hatása arra utal, hogy a legszélesebb körben kellene leszokást támogató célzott programokat szervezni a fertilis korú női népesség körében.

Summary

Epidemiology of preterm birth and low birth weight in Hungary

Balázs Péter MD, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Institute of Public Health

Aims: In Hungary, the proportion of preterm birth and low birth weight rose from 8.7% and 8.4% to 9.0% and 8.8% between 2009 and 2012. Possible background factors were targeted by epidemiological methods.

Material and Methods: Among 22,235 live-birth cases in Hungary's four north-eastern counties, we achieved 73.47% response rate by interviewer administered questionnaires between 2009-2012. Data were analysed by IBM-SPSS 20.0 statistical program.

Results: Parallel to pathological conditions, obstetrical outcomes are influenced by a number of biological (as life years, BMI-values) cultural and socioeconomic factors (as Roma communities, education, income, settlement type, tobacco smoking) as it was demonstrated in our sample.

Conclusions: Together with healthcare investments and programmes only complex socioeconomic and cultural improvements may change the worsening situation.

KEYWORDS low birth weight, preterm birth, unfavourable changes in Hungary, social background factors

Irodalom

1. Demográfiai évkönyv – 2013. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2014.
2. Health at a glance: Europe 2014, Infant health, low birth weight. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en (megtekintve: 2015. január 5.)
3. MacDorman MF, Mathews TJ, et al. International Comparisons of Infant Mortality and Related Factors: United States and Europe, 2010. National Vital Statistics Report (NVSR) 2010;63:1-6. (http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_05.pdf, megtekintve: 2015. január 5.)
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin 2000;12.
5. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. Obstet Gynecol 2007; 110:904-12.
6. Rimarova K, Ostro A, Bernasovska K, Holecyova G. Reproductive indicators of Roma mothers: cross-sectional study. Living conditions and health. Bratislava: Public Health Office of the Slovak Republic, 2004; 55:110-4.
7. Bobak M, Dejmeek J, Solansky I, Sram RJ. Unfavourable birth outcomes of the Roma women in the Czech Republic and the potential explanations: a population-based study. BMC Public Health 2005; 5:106-11.
8. Rambouskova J, Dlouchy P, Krizova E, et al. Health behaviors, nutritional status, and anthropometric parameters of Roma and non-Roma mothers and their infants in the Czech Republic. J Nutr Educ Behav 2009; 41:58-64.
9. Balázs P, Rákóczi I, Grenszer A, Foley LK. Birth-weight differences of Roma and non-Roma neonates – public health implications from a population-based study in Hungary. Central European Journal of Public Health (CEJPH) 2014; 22:24-28.
10. Központi Statisztikai Hivatal: A relatív jövedelmi szegénység és a társadalmi kirekesztődés (Laekeni indikátorok), 2012. http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/id_ozsaki/laekindikator/laekindikator1_2.pdf (megtekintve: 2015. január 6.)
11. TÁRKI Társadalmi Kutatóintézet: Egyenlőtlenség és polarizálódás a magyar társadalomban. TÁRKI monitor jelentések, Budapest, 2013. http://www.tarki.hu/hu/research/hm/monitor2012_teljes.pdf (megtekintve: 2015. január 6.)
12. 2011. évi CLXXIX. törvény a nemzetiségek jogairól, 1. sz. melléklet. http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1100179.TV (megtekintve: 2015. január 6.)
13. Coulm B, Blondel B, Alexander S, Boulvain M, Le Ray C. Potential avoidability of planned cesarean sections in a French national database. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93:905-912.
14. KSH Népszámlálás 2011, 9. Nemzetiségi adatok. http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/id_ozsaki/nepsz2011/nepsz_09_2011.pdf (megtekintve: 2015. január 6.)
15. Vokó Z, Csépe P, Németh R, Kósa K, Kósa Z, Széles G, et al. Does socioeconomic status fully mediate the effect of ethnicity on the health of Roma people in Hungary? J Epidemiol Community Health. 2009;63:455-60.
16. Kósa K, Lénárt B, Ádány R. A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota. Orv Hetil 2002; 143:2419-26.



Útravaló tudnivaló

- Válaszadási arányunk (73,47%) kellő biztosítékot ad a reprezentativitásra, így elemzésünk eredményeit megbízhatónak tekinthetjük.
- Igazolható, hogy a kedvezőtlen hazai koraszülési helyzet javításában a közép és hosszú távú gazdasági programok mellett az iskolázottság javításával rövidtávon is nagyon jelentős eredményeket lehetne elérni.
- Az egészségfejlesztési programok közül a legjelentősebb változás a dohányzásról való leszokás támogatásától várható.

Tesztkérdések

1. Mi a magyarországi roma populáció korrekt megnevezése?

- etnikum
- nemzetiség
- kulturális közösség
- szociális közösség
- genetikai közösség

2. Magyarország megyéi közül melyikben a legkedvezőtlenebb az LBW aránya 2013-ban?

- Heves megye
- Szabolcs-Szatmár-Bereg megye
- Borsod-Abaúj-Zemplén megye
- Nógrád megye
- Baranya megye

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

TALLÓZÓ

Az antenatalisan észlelt hydronephrosis korszerű terápiája

Current management of antenatal hydronephrosis

Kleitton G.R. Yamacake, Hiep T. Nguyen *Pediatric Nephrology* 2013 Feb; 28(2):237-43. doi: 10.1007/s00467-012-2240-7. Epub 2012. Jul 27.

A fetalis hydronephrosis ellátása

Management of fetal hydronephrosis

Jenny Yiee, Duncan Wilcox *Pediatric Nephrology* 2008 Mar; 23(3):347-53. Epub 2007 Aug 2.

Orosz Petronella dr., Szabó Tamás dr.

A prae-natalis ultrahang-diagnosztika fejlődésével egyre korábban ismerhető fel a fetalisan kialakuló, különböző mértékű vese üregrendszeri tágulat. Míg korábban már csak a vészjósló tünetek – pyelonephritis, vesekólika, hasi fájdalom, vesekő – fellépésekor diagnosztizálták, napjainkban már a 30. gestációs hét idején, súlyosabb esetekben még ennél is korábban kimutatható. Azonban az intrauterin észlelt hydronephrosis ellátását illetően jelenleg sincs egységes szakmai protokoll.

A pyelon anteroposterior átmérőjének, illetve a parenchyma vastagságának meghatározása a diagnosztika alapja. Számos tanulmány vizsgálta, a pyelontágulat méretének prediktív értékét a későbbi kimenetel tekintetében (vesefunkció, mortalitás, urológiai rendellenesség típusa), egységes álláspont azonban nincs. Egyes szerzők megállapították, hogy a 33. gestációs hét előtt mért 4 mm-es tágulat pozitív prediktív értéke kisebb, mint

a harmadik trimeszterben leírt 7 mm-es tágulaté. Mások a 24. terhességi hét után észlelt 10 mm-t meghaladó tágulatot tekintenek kórjelzőnek. Az osztályozás alapját azonban legtöbbször még mindig a 93'-ban Society for Fetal Urology (SFU) által meghatározott grádusok jelentik.

Etiológiai szempontból lényeges elkülöníteni az obstrukció talaján kialakult hydronephrosist (pyeloureteralis obstrukció, ureterovesicalis obstrukció, hátsó húgycsőbillentyű), illetve a vesicoureteralis reflux (VUR) következtében fellépő formákat. Igazolt alsó húgyúti szűkület esetében, főképp, ha kifejezett, kétoldali a tágulat, olygohydramnionnal, környező szervek diszlokációjával vagy egyéb életet veszélyeztető abnormalitással társul egyértelmű az in utero beavatkozás szükségessége. A prae-natalis intervenció az ultrahangvezérelt vesico-, pyelocentesis-től, a laparoscopos vesicoamnioticus shunt kialakításán át, a nyílt fetalis sebészi megoldásig terjed. Végső esetben a terhesség terminálása is szóba jön. Enyhébb esetekben a szoros követést tartják szükségesnek, további vizsgálatok (ciszztográfia, vesescintigráfia) azonban megfelelő postnatalis életkorban még javasoltak. A mérsékelt üregrendszeri tágulat az esetek 1/3-ában spontán regrediál, a postnatalisan követve már nem észlelhető eltérés.

Profilaktikus antibiotikum adása továbbra is csak jelentősebb vizelet elfolyási akadály, magasabb grádusú hydronephrosis, illetve VUR esetén indokolt a megszületést követően.

Természetesen egységes álláspont, hogy minden gyermek esetében a normális vesefunkció és tüdőkapacitás megőrzése, súlyos abnormalitások kivédése, hosszú távon a megfelelő életminőség biztosítása a cél. Ehhez szükséges további vizsgálatok folytatása.

Kommentár: A fenti összefoglalóból leszűrhető, hogy egységes terápiás protokoll az intrauterin észlelt súlyos hydronephrosisok kezelésére jelenleg sem áll rendelkezésre. Az általában kis esetszámú klinikai vizsgálatok ma is inkább esetre szabott terápiás megközelítést javasolnak.

Raynaud-szindróma gyermekkorban

Mosdósi Bernadett dr.

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Molnár Dénes dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Mosdósi Bernadett dr.

7624 Pécs, József Attila u.7.

E-posta: mosdosi.bernadett@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Raynaud-jelenség hidegre vagy emocionális stresszre fellépő fokozott vascularis válasz, mely a kéz-, illetve lábujjak trifázisos színváltozásaként jelentkezik. Primer Raynaud-jelenség esetén társuló betegség nem észlelhető, szekunder Raynaud-szindróma egyéb betegséghez, leggyakrabban autoimmun betegséghez társul. A diagnózis klinikai tüneteken alapszik, de fontosak az immunológiai tesztek, és kapillármikroszkópiás vizsgálat is javasolt a társuló betegségek kizárására.

KULCSSZAVAK Raynaud-jelenség, autoimmun betegség, kapillármikroszkópia

Bevezetés

A Raynaud-jelenség epizodikus digitális vasospasmust jelent. Először 1862-ben Maurice Raynaud orvostanhallgató, a végtagok lokális asphyxiájaként írta le. A jellegzetesen három fázisból álló paroxysmalis fenomén a perifériás artériák, arteriolák átmeneti vazospasmus, melyet az érintett régió, leggyakrabban a kezujjak jellegzetes trifázisos elszíneződése kísér. A hideg vagy emocionális stressz hatására az acralis területeken kezdetben az artériák, arteriolák vazospasmusaként fehér elszíneződés alakul ki, melyet a kapillárisok kitágulása és a vénás pangás okozta kék, illetve az artériák és arteriolák dilatációja révén kialakult piros fázis követ (1) (1. ábra).



1. ábra: Raynaud-jelenség (a beteg Szüleinek beleegyezésével)

Nemzetközileg elfogadott definíció szerint Raynaud-szindróma diagnózisa akkor állítható fel, ha minimum két színváltozás jelentkezik. Feltételezhető Raynaud-jelenségként az egy színváltozás és a paraesthesia vagy érzéketlenség jelentkezését definiálják. Raynaud-szindróma kizárható, ha a hideghatásra bőrszínváltozás nem jelentkezik. Egyoldali Raynaud-jelenség hátterében mindig organikus eltérést kell keresni.

Előfordulás

A gyermekkori Raynaud-fenomen prevalenciája nem pontosan ismert. Jones és munkatársai 720 angol gyermekben végzett vizsgálata során az összprevalencia 15%-os volt, leányok esetében 18% (2). Felnőttekben végzett retrospektív vizsgálati eredmények alapján a Raynaud-jelenség 2,2%-ban jelentkezik az élet első, 20%-ban a második évtizedében. A kórkép átlagos jelentkezési ideje 12 éves életkor. Felnőtt tanulmányok a kórkép korábbi életkori megjelenését mutatták hidegebb égtájakon, ahol a jelenség az érintettek közel felénél 20 éves életkor előtt jelentkezett. A kórkép 3–4-szer gyakrabban fordul elő leányokban (3). A kórállapot kiváltásában 90%-ban a hideg szerepel, de szekunder Raynaud-szindróma esetén a stressz szerepe is jelentős volt, de a betegek egy része a tünetek kialakulásának hátterében kiváltó okot megnevezni nem tudott (14–17%). A tünetek elsősorban szeptember végétől ápriliséig tartanak, meleg időben hideg vízben való fürdéskor jelentkezhetnek.



A betegek közel negyedében a családban Raynaud-jelenség vagy kötőszöveti betegség fordul elő (1). Gyakran társul migrénnel. A teljes genom vizsgálata során ezidáig 5 gén szerepét azonosították (X,6,7,9,17 kromoszómákon), illetve egy német család vizsgálata során a Raynaud-jelenség migrénnel való társulásában a 3p21,1-p21,3 locus szerepét feltételezték (4). Egy 27 gyermekpopulációt vizsgáló tanulmány primer Raynaud-szindróma gyakoribb előfordulását észlelte fehér rassz esetén, szekunder Raynaud-jelenség esetén rasszbeli különbséget nem észleltek.

A Raynaud-szindróma két csoportját különítjük el (5). Ha a digitális vasospasmust más klinikai jel, immunszerológiai vagy kapillármikroszkópiai eltérés nem kíséri, primer Raynaud-szindrómának nevezzük (1. táblázat). Ez a betegek 70-80 %-ban észlelhető (5, 14). A kórkép felismerése és a gyermekek gondozásba vétele javasolt, mert a primer Raynaud-szindrómás betegek 5–19%-ában szekunder Raynaud-szindróma, illetve szisztémás autoimmun kórkép fejlődhet ki (7).

Szekunder Raynaud-szindróma esetén egy másik kórkép is észlelhető, tehát a Raynaud-jelenség egy

megbetegedés részjelensége (2. táblázat). Leggyakrabban kötőszöveti betegségek bevezető tünete lehet, de pajzsmirigy-megbetegedéshez, gyógyszerhatáshoz társultan is észlelhetjük jelentkezését. Szisztémás sclerosiban szenvedő gyermekek 84%-ban, kevert kötőszöveti betegség 50%-ban, szisztémás lupus erythematosus esetén 10%-ban észlelték a Raynaud-jelenséget.

Patomechanizmus

A kórkép patofiziológiája nem teljesen tisztázott (8). Felnőtt betegek esetén végzett invazív, illetve neminvazív vizsgálatok a kórkép kialakulásában mind a centrális és perifériás neurogén faktorok, endothelsejt-károsodás, illetve a kóros immunválasz szerepét is feltételezik. A neurogén faktorok közül mind primer, mind szekunder Raynaud-szindróma esetén is a szenzoros afferens rostokból felszabaduló értágító hatású calcitonin-gene-related peptid (CGRP), illetve a vazóaktív intestinalis peptid (VIP) szint csökkenését észlelték, és a perifériás érfalban megnövekedett alfa-adrenerg receptor aktivitást, denzitást mutattak ki (9,14). Primer Raynaud-szindróma esetén az érfal funkcionális károsodása dominál, míg szekunder Raynaud-szindróma esetén szerkezeti eltérés is észlelhető. A betegekben fokozott endothelfüggő vazokonstriktós molekulák (endotelin-1, angiotenzin-II), csökkent endothelfüggő vasodilatatív molekula szint (NO, prosztaciklin) mutatható ki (9, 10). Az endothelsejt-károsodás és funkciózavar a betegség korai szakaszában jelentkezik, mely csökkent thrombocytaadhézióval, csökkent von Willerbrand-faktor-szinttel, csökkent adenosin-felvétellel társul (9). A kórkép kialakulásában intravascularis okok is részt vesznek, mint a thrombocytaaktiváció, fibronolysis-defektus, fokozott vérviszkózitás. A többszörösen ismétlődő ischaemia-reperfúzió során fokozott fehérvérsejt-aktivációt, reaktív oxigéngyök-képződést észleltek (11, 12).

Szekunder Raynaud-szindróma, illetve szisztémás sclerosis betegek esetében kialakult érrendszeri strukturális átalakulásban az endothelsejtek apoptózisa, adhéziós molekulák upregulációja, intimális proliferáció, kapilláris atrophia, perivascularis fibrosis és a sérült vascularis remodelling és arteriogenezis szerepelnek.

Klinikai tünetek, diagnosztika

A diagnózis felállítása a részletes kórtörténeten, a klinikai tüneteken, laboratóriumi és kapillármikroszkópiás vizsgálaton alapul. A családi anamnézis során a családban előforduló kötőszöveti be-

1. táblázat: Primer Raynaud-jelenség

Szimmetrikus, acralis, epizódikus attack
Perifériás vascularis betegség hiánya, erős, szimmetrikus perifériás pulzus
Digitális ulceratio, gangraena, szöveti sérülés hiánya
Negatív kapillármikroszkópiás lelet
Negatív antinukleáris antitest teszt
Normál süllyedés

2. táblázat: Szekunder Raynaud-szindróma

1. Szisztémás autoimmun kórképek
■ szisztémás sclerosis
■ szisztémás lupus erythematosus
■ dermatomyositis
■ kevert kötőszöveti betegség
■ szisztémás vasculitis
■ antifoszfolipid szindróma
2. Hypothyreosis
3. Külső kompresszió: thoracic outlet szindróma (TOS), carpal tunnel szindróma
4. Obstruktív artériás megbetegedések: artériás embolisatio, thrombosis, szisztémás vasculitis
5. Iatrogen: gyógyszer, vegyszer: bleomycin, vinblastin, cisplatin, β -blokkoló, cyclosporin, amfetamin
6. Intravascularis okok: vérviszkózitást növelő megbetegedés (jelentős hypercholeszterinaemia), monoclonalis gammopathia, cryoglobulinaemiák
7. Súlyos cardialis dekompenzáció



tegségek mellett a szervspecifikus autoimmun betegségek, a migrén, a cardiovascularis betegséget kell felderíteni. Az anamnézis felvételekor a jellegzetes bőrszíneződés mellett a gyakoriság, az időtartam, triggelelő faktorok, a szezonális és társuló tünetek is alapvető fontosságúak. A kórkép kiváltásában részt vevő toxinok, drogok, vibrációs ártalmakra is rá kell kérdezni. Az anamnézis felvétele során egyéb szisztémás autoimmun betegségekre utaló jeleket kell hangsúlyozni, mint bőrkiütés, fotoszenzitivitás, migrén, ízületi panaszok, nyelési zavar, xerostomia.

A jellegzetes szimmetrikusan, leggyakrabban a kézujjakon fellépő trifázis jelentkezése gyermekkorban nem jellemző, de fontos hangsúlyozni, hogy a színváltozást a betegek nem mindig tudják pontosan jellemezni, ebben segítségünkre lehet fotodokumentáció (5). A betegek többsége fehér, kék elszíneződésről számol be, és emellett a fájdalom, zsibbadás, érzéketlenség is gyakori tünet (3). Raynaud-szindróma esetén a hidegre jelentkező ujjfájdalom, zsibbadás jellegzetes klinikai tünet, de az állandóan fennálló, éjszaka gyakran fokozódó ujjzsibbadás hátterében polyneuropathia állhat. Elhúzódó sebgyógyulásról a betegek közel fele számol be, de a digitális ulceratio, gangraena inkább a szekunder Raynaud-szindróma esetén fordul elő (1, 3).

A fizikális vizsgálat során a jellegzetes bőrszín-elváltozás mellett az érintett területeken észlelt elhúzódó sebgyógyulás, fekélyek, illetve kötőszöveti betegségekre utaló fizikális tünetek emelendők ki. Sclerodactylia esetén a kéz ujjain a bőr nehezen elemelhetővé válik, mely szisztémás sclerosisra utalhat. Az ujj bőrének az ízületi határokat nem tartó egyenletes megvastagodása szisztémás sclerosis vagy kevert kötőszöveti betegség bevezető tünete lehet. A bőr hypo-, illetve hyperpigmentációja, a calcinosis, teleangiectasiák szisztémás sclerodermára utalhat. A Raynaud-tünet mellett észlelt pillangószárny erythema, discoid lupus, alopecia, a fájdalomtalan oralis ulceratio szisztémás lupus erythematodes esetében észlelhető. A hőmérsékleti hatástól függetlenül fennálló livedo reticularis elsősorban antifoszfolipid szindróma, vasculitis, illetve SLE esetén észlelhető.

A szisztémás autoimmun kórképek gyakran Raynaud-jelenséggel kezdődnek, a többi klinikai tünet csak a későbbiekben alakul ki. Alapvetően fontos emiatt laboratóriumi alapvizsgálatok és kapillármikroszkópiás vizsgálat elvégzése. Laboratóriumi vizsgálati módszerek közül a gyulladásos paraméterek, vérképvizsgálat során anaemia, lymphopenia kizárása fontos. A társuló kórképek kizárása miatt vese-, máj-, pajzsmirigyfunkció, elektroforezis, illetve szérum immunglobulin izotípus-meghatározás szükséges. Ha az immun-szerológiai vizsgálati módszerek esetén anti-

nukleáris (ANA) pozitívítást észlelünk, mely emelkedett gyulladásos aktivitással, hypocomplementaemiával társul, lupus családba tartozó kórkép kifejlődésére kell gondolni. Anticentromer antitest (ACA) pozitívítás esetén a limitált cutan szisztémás sclerosis későbbi kialakulása prognosztizálható. Felnőtt betegekben végzett prospektív vizsgálatok során anticentromer antitest 60%-ban szenzitív, 98%-ban specifikus volt CREST (calcinosis, Raynaud-jelenség, oesophagus-dysmotilitás, sclerodactylia, teleangiectasia) szindróma, illetve limitált cutan scleroderma kialakulására.

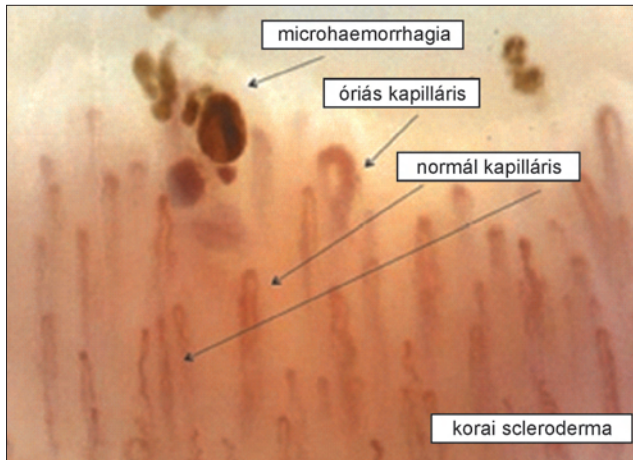
A rutinvizsgálat része kell legyen a vizelet vizsgálata, mert a szisztémás autoimmun betegséghez társuló vesebetegségek nem okoznak szubjektív panaszokat. A reggeli, első, középsugaras vizeletből proteinuria, haematuria, cylinduria jeleit kell keresni.

Elsősorban egyoldali tünet esetén thoracic outlet szindróma (TOS) kizárása céljából nyaki borda, illetve mellkas-röntgenvizsgálat javasolt. Adson-teszt vizsgálatával TOS esetén a radialis pulzáció megszűnik.

A kapillármikroszkópia során, az odavetülő halogén vagy higanygőz fényforrás mellett az ujjakon, a körömágy széli részén a bőrfelszínnel párhuzamosan haladó kapillárrendszer láthatóvá válik. Ezen neminvaszív, egyszerű eljárás során egészséges körömágy esetén a rendezett szerkezetben szabályos kapillárisokat észlelünk, scleroderma spektrum során a kapillárisok rendezetlen lefutásúak, szimmetrikusan megnagyobbodott kapillárisokat, mikrokapillárisokat, avascularis régiókat, neoangiogenezist észlelhetünk (3. táblázat). Kapillármikroszkópiás eltérések észlelése fokozott rizikót jelent szekunder Raynaud-szindróma, illetve scleroderma-spektrum betegség kialakulására, ezért primer Raynaud-szindróma esetén is évente kapillármikroszkópiás vizsgálat elvégzése javasolt. Video-kapillármikroszkópiás vizsgálat lehetővé teszi a mintázat nyomon követését, progresszív romlás észlelése kötőszöveti betegség kialakulására utalhat (2. ábra).

3. táblázat: Kapillármikroszkópiás vizsgálat

I. Negatív mintázat: normális kapilláris hurkok láthatók.
II. Scleroderma gyanús mintázat: a körömágy distalis részén formájukat megtartott, de dilatált, 20–50 mikrométeres kapillárisok
III. A körömágy distalis részén többszörösen tágult óriás vagy megakapillárisok vagy avascularis területek észlelhetők.
IV. A körömágy proximalis részén is vannak dilatált kapillárisok.
V. A kapillárisok huroknak a körömágy distalis és proximalis részén extrém dilatációja látható.



2. ábra: Kapillármikroszkópiás vizsgálat
forrás: www.the-rheumatologist.org

Szekunder Raynaud-jelenség észlelése esetén alapvetően fontos szisztémás autoimmun betegségek irányában diagnosztikus vizsgálatok elvégzése az esetlegesen társuló szervi károsodások felmérése céljából. A szervi érintettség kizárása céljából kardiológiai szakvizsgálat (EKG, Echo), interstitialis tüdőbetegség kizárása céljából mellkas röntgen, diffúziós kapacitás meghatározás, légzés-funkciós vizsgálat, szükség esetén HR-CT vizsgálat javasolt. A gastrointestinalis érintettség megítélésére kontrasztanyagot nyelési röntgen vizsgálat, endoszkópos vizsgálat elvégzése lehet szükséges, vesefunkció felmérése 24 órás vizeletvizsgálat során lehetséges.

Differenciáldiagnózis

Hidegérzékenység esetén hideg hatására bőrszín-elváltozás nem jelentkezik, a jelenség gyakran családi halmozódást mutat.

Summary

Raynaud-phenomen in childhood

Bernadett Mosdósi dr., University of Pécs, Department of Pediatrics

The Raynaud-phenomen is an exaggerated vascular response to cold temperature or emotional stimuli, which result in a characteristic triphasic color change in fingers or toes. In primary Raynaud-phenomen symptoms occur alone without evidence of any associated disorder, secondary Raynaud-syndrome refers to the presence of another disorder, mostly connective tissue disease. The diagnosis of Raynaud's phenomenon rests in clinical grounds, but immunological tests and capillarmicroscopy are useful for determining associated disorders.

KEYWORDS Raynaud-phenomen, connective tissue disease, nailfold capillaroscopy

Irodalom

1. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. N Eng J Med. 2002; 347:13:1001-8.
2. Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, et al. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12-15 years: prevalence and association with other common symptoms. Arthritis Rheum. 2003; 48:3518-21.
3. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. Pediatrics 2003; 111:715.

Külső kompressziós szindrómák átmeneti véráramlás zavaraként okoznak érzéketlenséget, sápadtságot. Perifériás neuropathia esetén hideg-intolerancia jelentkezik, occlusiv vascularis betegség (embolia, thrombus) ischaemias elváltozást okoz.

A functionális vascularis betegségek közé a Raynaud-jelenség mellett az acrocyanosis és az erythromelalgia tartozik. Acrocyanosis esetén perzisztáló, szimmetrikus fájdalomtalan kékes bőrelszíneződés jelentkezik az acralis területeken, egyéb színváltozás nélkül. Erythromelalgia, Mitchell-betegség esetében meleg hatására a palmaris, plantaris régiók fájdalmas, piros elszíneződése észlelhető.

Terápia

A Raynaud-betegség esetében oki terápia jelenleg nem létezik, a kezelési lehetőségek korlátozottak (14). Életmódbeli tanácsokkal jelentős eredményeket lehet elérni (13). A hideg elleni fokozott védekezés, az öltözködési szokások megváltoztatása (meleg kesztyű, zokni viselése), az érintett területek fokozatos melegítésével jelentősen csökkenthető a rohamok gyakorisága és súlyossága. Alapvető fontosságú a dohányzási tilalom és a kiváltó faktorok kerülése. Digitális sebek, fekélyek fokozott lokális kezelése (dezinficiens, lokális antibiotikum-kezelés) szükséges. Klinikailag bizonyítottan hatékony gyógyszeres terápia nem létezik. A gyógyszeres kezelés alapja a vasoregulatio befolyásolása vasodilatátorokkal, vagy vasoconstrictio gátlásával, de gyermekkori ajánlás ezidáig nem született (13). Vasodilatátorok alkalmazása közül a Ca-csatorna-blokkolók használata terjedt el szélesebb körben (14), de az értágító hatású infúziós kezelés prosztanoidokkal vagy pentoxifillin is alkalmazható.



4. Susol E, MacGregor AJ, Barrett JH, et al. A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1641-6.
5. LeRoy EC, Medsger Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin exp Rheumatol.* 1992; 10:485-8.
6. Martini G, Foeldvari I, Russo R et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3971-8.
7. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44:587-96.
8. Takáts A, Garai I, Papp G és mtsai. Raynaud-szindróma. *Orv Hetil.* 2012; 153:403-409.
9. Freedman RF, Girgis R, Mayes M. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol.* 1999; 26:2386-9.
10. Herrick AL, Matucci Cerenic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidant in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19:4-8.
11. Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(6):555-61.
12. Baumkahel M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health ad Risk Manag.* 2010; 6:207-214.
13. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 145-150.
14. Prete M., Fatone MC, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:655-67.

Útavaló tudnivaló

- A Raynaud-jelenség jellegzetes bőrszínváltozással járó funkcionális vascularis betegség a kéz- és lábujjakon.
- Egyoldali Raynaud-jelenség esetében mindig organikus okot kell keresni.
- A Raynaud-jelenség szisztémás autoimmun betegség bevezető tünete is lehet, ezért ezen betegek esetén a társuló, esetleg még klinikai tüneteket nem adó egyéb szervi érintettség kivizsgálása, felismerése alapvetően fontos.

Tesztkérdések

1. Jelölje meg az első választandó vizsgálatot

Raynaud-jelenség észlelésekor:

- a) nyaki-röntgenvizsgálat
- b) immunszerológiai és kapillármikroszkópiás vizsgálat
- c) légzésfunkciós vizsgálat
- d) echocardiographia

2. Szekunder Raynaud-jelenségre jellemző, kivéve:

- a) digitális fekély, gangraena is kialakulhat
- b) immunszerológiai eltérés észlelhető
- c) szisztémás autoimmun betegség bevezető tünete is lehet
- d) kapillármikroszkópia során kóreljáró eltérés nem észlelhető

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

Tallózó

Infliximab-terápia 7 és 7 évnél fiatalabb beteg gyermekekben

Infliximab Therapy in Pediatric Patients 7 Years of Age and Younger

Judith R. Kelsen és mtsai, *Gastroenterology* 2014; 59: 758-762

Szokira Zsófia

Az infliximab (IFX) hatékony gyógyszer közepesen súlyos gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kezelésénél a remisszió fenntartásában. A tanulmány célja az infliximab-terápia hatékonyságának vizsgálata a 7 és 7 évnél fiatalabb beteg gyermekekben.

Ez a retrospektív vizsgálat 1999 és 2011 között kezelt gyermekek adatait dolgozta fel. A következőket vetették figyelembe: az életkort, amikor a betegséget diag-

nosztizálták, betegség fenotípusát, kapott terápiát, az IFX infúziós adatokat, dózist és intervallumokat. A felmérés tartalmazta a teljes fizikális állapot értékelését és a szükséges kortikoszteroid mennyiséget. Harminchárom gyermek (2,4–7 éves kor) vett részt a vizsgálatban. Húsz páciensnek Crohn-betegsége, 4-nek colitis ulcerosája, 9-nek indeterminált colitise volt. Folyamatos IFX terápia 1, 2 illetve 3 évig 36%, 18%, illetve 12% arányban volt. Ebből 5 és 5 évnél fiatalabb betegeknél folyamatos IFX terápia: 1 év 25%, 2 és 3 év 10%. Kilenc beteg jó fizikális állapotban volt és nem volt szükségük szteroidkezelésre az 1. évben. Nem fordult elő malignizálódás, komoly infekció vagy halál. Az IFX terápia szerény sikert mutatott és csekély mértékű szteroidspóroló hatást. A vizsgálatok alapján az IFX hatékonysága ebben a korosztályban kisebb, különösen az 5 és 5 évnél fiatalabb betegeknél, szemben az ennél idősebb korosztállyal.

A hepcidin kettős szerepe a gyulladásos bélbetegséghez társuló anaemia kialakulásában

Tokodi István dr.

Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Újszülött-Csecsemő-Gyermeosztály, Székesfehérvár (Osztályvezető főorvos: Simon Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tokodi István dr.

8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.

E-posta: tokodi.istvan@dataatrans.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Krónikus gyulladásos bélbetegségben gyakori a funkcionális vashiány, amely sokszor abszolút vashiánnyal is társul. Felismerése és kezelése rendkívül fontos, mert fennállása a beteg életminőségét és kognitív funkcióit jelentősen rontja. Kialakulásában központi szerepet játszanak bizonyos citokinek és akut fázis fehérjék, valamint a hepcidin. A gyulladásos bélbetegséghez társuló vérszegénységben észlelt emelkedett hepcidinszint ugyanakkor természetes védekező mechanizmusnak is felfogható. A diagnózis felállítása nem könnyű, több hematológiai paraméter egyidejű meghatározása és értékelése teszi lehetővé felismerését. Funkcionális vashiány esetén a krónikus gyulladás kezelése egyben az anaemia terápiáját is jelenti. A krónikus gyulladásos bélbetegséghez társult anaemia patomechanizmusának részletesebb megismerése mind a diagnosztika, mind a terápia területén ígéretes eredményeket hozhat a közeljövőben.

KULCSSZAVAK krónikus betegségekhez társuló anaemia, gyulladásos bélbetegség, hepcidin, diagnosztikus algoritmus

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek mintegy 15–75%-a anaemiás (1). A vérszegénység a betegek életminőségére és kognitív funkcióira egyértelműen negatív hatást gyakorol (2). Ezért különösen fontos, hogy az alapbetegség terápiája mellett kellő figyelmet fordítsunk a társuló anaemia okának tisztázására és adekvát kezelésére. Abszolút vashiányról beszélünk, ha a szervezet vastartalma nem megfelelő vasbevitel vagy felszívódási zavar miatt csökkent, míg funkcionális vas-

hiány esetén a megfelelő vasellátottság ellenére, a szükséges mennyiségben rendelkezésre álló vas nem tud beépülni az erythropoiesis során a vörösvértest-előalakokba.

Az IBD-ben észlelt vérszegénység eredete sokrétű lehet. A B₁₂-vitamin- vagy folsavhiány, a betegség kezelésében használt gyógyszerek által okozott anaemia mellett alapvetően azonban két oka van: a vashiány okozta és a *krónikus betegséghez társuló anaemia* (1). A kóreredet tisztázását megnehezíti, hogy a két típus sokszor egymással kombináltan jelentkezik.

Rövidítések:

ACD	anaemia of chronic diseases (krónikus betegségekhez társuló vérszegénység)	Ig ferritin	a ferritin 10-es alapú logaritmus
BMP	bone morphogenetic protein (csont morfogenetikai protein)	LPS	lipopoliszacharid
BMP-RE	bone morphogenetic protein responsive element (csont morfogenetikai protein rezponzív elem)	MCH	mean corpuscular haemoglobin (átlagos vörösvértest hemoglobin)
DNS	deoxiribonukleinsav	mRNA	messenger ribonucleic acid (hírvívő ribonukleinsav)
Epo	eritropoetin	RDW	red cell distribution width (vörösvértest-eloszlási szélesség)
HAMP	hepcidin gén	RNA	ribonucleic acid (ribonukleinsav)
HJV	hemojuvelin	SMAD	intracelluláris jelátvivő fehérje
IBD	inflammatory bowel disease (gyulladásos bélbetegség)	STAT	signal transducer and activator of transcription
IDA	iron deficiency anaemia (vashiányos vérszegénység)	sTfR	solubilis-trasferrin-receptor
IFN α	gamma-interferon	Tf-Fe ₂	biferrikus (FeIII) transferrin
IL1,-6,-10	interleukin-1,-6,-10	TfR1	transferrin-receptor 1
IRE	iron-responsive elements (vasresponzív elem)	TfR2-HFE	transzferrinreceptor-2–high Fe-fehérje
IRP	iron regulatory protein (vasszabályozó fehérje)	TGF β	transforming growth factor beta (transzformáló növekedési faktor-béta)
JAK	Janus-kináz	TNF α	tumornekrózis-faktor-alfa



Patomechanizmus

A hepcidin szerepe a vasanyagcsere szisztémás szabályozásában

A vasellátottság poszttranszlációs szinten szabályozza a hepcidin működését és rajta keresztül a vasanyagcserét. A transzláció a fehérjeszintézis második szakasza, amikor a hrvívó ribonukleinsavat a genetikai kód alapján lefordítva polipeptid keletkezik. Vashiány esetén a hepcidin és a ferroportin közötti kapcsolódás, így az enterocytákból, hepatocytákból és a macrophagokból történő vas-kiválasztás gátlása elmarad.

A vasanyagcsere sejtszintű szabályozása

A sejtszintű szabályozás *transzkripció*s (a transzkripció a fehérjeszintézis első szakasza, amikor a sejt kromoszomális DNS-éről ribonukleinsav szintetizálódik) és *poszttranszkripció*s szinten valósul meg. Az első esetben, amennyiben vashiány van, a vasat szolubilis formában tartó Tf-Fe₂ a célsejtekhez, elsősorban az erythroid progenitor sejtekhez, továbbá a májsejtekhez és az immunsejtekhez szállítja a vasat. A sejtfelületen a Tf-Fe₂ a TfR1-hez (amely minden sejten jelen van) kötődik, a komplex internalizálódik, majd a vas az így keletkező endolizoszomából felszabadulva áll rendelkezésre a különböző folyamatokhoz. A sejtmagban ugyanakkor nem jön létre a HAMP promotor régiójának BMP-SMAD és TfR2-HFE jelátvivő rendszerek által optimális vasellátottság mellett megvalósuló stimulálása (2). Ez a hepcidin szintézisének csökkenéséhez, az alacsonyabb hepcidinszint pedig a ferroportin hatásának fokozódásához vezet. Ezáltal a korábban említett célsejtekből, így a bélhámsejtekből is növekedik a vaskiválasztás. A *poszttranszkripció*s szabályozás az IRE/IRP rendszeren keresztül valósul meg. Ennek eredményeként intracelluláris vashiány esetén a ferritin és a ferroportin transzlációjának gátlása révén a vas kiválasztás és raktározás blokkolása, míg a TfR1 mRNA stabilizálása révén a vasszorbálás fokozódása érvényesül. A sejtszintű és a szisztémás szabályozó rendszerek elsősorban a ferroportinon és a TfR1-en keresztül kommunikálnak egymással (3).

A hepcidin és az ACD kapcsolata

Az ACD normokrómi, normocytaer, az esetek kisebb részében microcytaer anaemia, amely celluláris immunreakció következményeként jön létre. A gyulladás hatására aktiválódnak a monocyták és a T-lymphocyták, amelynek során akut fázis proteinek és citokinek, azaz interleukin-1, -6, -10, tumornekrózis-faktor-alfa és gamma-interferon szabadulnak fel. Ezek együttműködésének

1. táblázat: A krónikus gyulladásos betegségekben észlelt anaemia patomechanizmusában szerepet játszó tényezők (4, 5, 17)

1. Vashomeosztázis zavara → funkcionális vashiány	a hepcidin szintézis fokozódik a májban
	a reticuloendothelialis rendszerben felhalmozódik a vas
	a ferritinszint emelkedik
	a transferrinszint csökken
2. Erythropoesis zavara	a vörösvértest progenitor sejtek képződése gátolt
	a vaskínálat csökken
3. Az eritropoetin képződésének és funkciójának zavara	a vörösvértest progenitor sejtek eritropoetin érzékenysége csökken
	az eritropoetinreceptorok mennyisége csökken

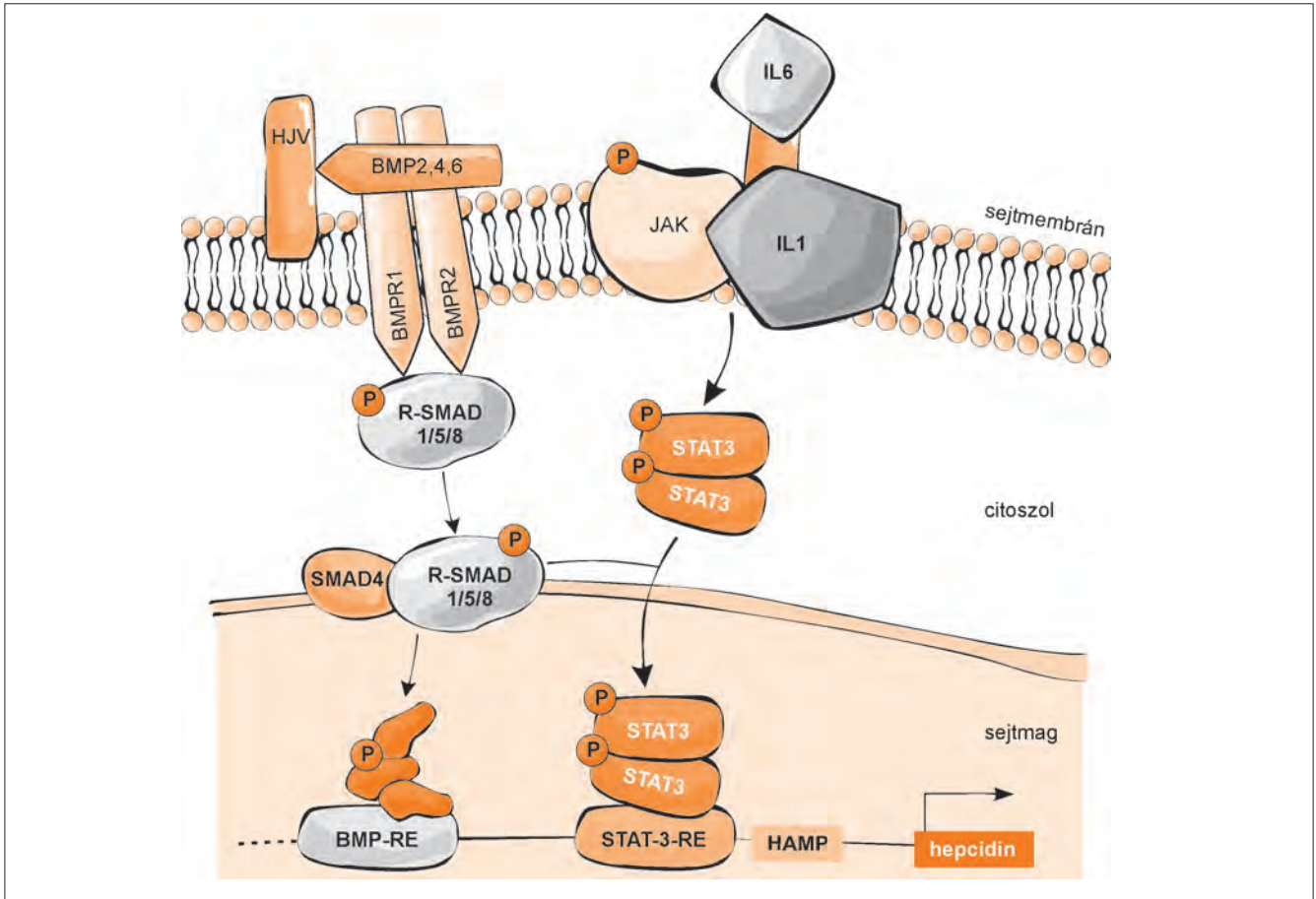
eredményeként csökken a vörösvértestek élettartama, inefektív lesz az erythropoesis, ugyanakkor *funkcionális* vashiány jelentkezik (1. táblázat), szemben az IDA-ban észlelt *abszolút* vashiánnyal (2, 4, 5).

A szervezet vastartalmán és az anaemián (az erythropoesis aktivitásán) kívül a gyulladás is befolyásolja a hepcidin termelődését (2, 4). Nem vashiányos, de anaemiás gyulladásos bélbeteggekben jellemző az emelkedett hepcidinszint (2, 6-8). Ennek eredménye a ferroportin működésének és ezáltal a bélhámsejteken keresztül történő vasszorbálás gátlása, amely *orális vaskezelésre rezisztens vérszegénységet* eredményez.

A „hepatic microbicid protein” tehát nemcsak a vasanyagcsere központi szabályozó molekulája, hanem az ACD kialakulásában és így az IBD-ben megfigyelhető vérszegénység létrejöttében is kulcsszerepet játszik.

A hepcidin aktivációja, mint az immunválasz része

A BMP-k – amelyek a TGFβ szupercsalád részeként a sejtek proliferációjában, differenciálódásában, az apoptózisban és a szövetfejlődésben játszanak szerepet – egyes típusai a vasanyagcsere endogén szabályozásának központi elemei (9). IBD-ben az IL1 és IL6 közvetlenül a JAK-STAT rendszeren vagy közvetve a BMP-SMAD rendszeren keresztül a transzkripció szintjén aktiválja a HAMP promotert (1. ábra), fokozva a hepcidin szintézist (2, 3, 7). Az evolúció során megőrzött természetes védekező mechanizmusról van szó, amelynek több kedvező hatása van: távol tartja a patogén kórokozóktól a vasat, gátat szabva szaporodásuknak; a macrophagokban a vaskínálat csökkenése fokozza az intracelluláris kórokozók IFNγ által közvetített el-



1. ábra: A hepcidinszintézis transzkripció szintjén történő aktiválásának patomechanizmusa krónikus gyulladásos bélbetegségben. Az IL1 és IL6 aktiválja a Janus-kináz-STAT jelátviteli folyamatot, amelynek eredményeként a STAT foszforilációja (P) és transzkripciós komplex jön létre. Az aktivált STAT3 kapcsolatba lép a BMP-SMAD rendszerrel. Ez utóbbi jelátvitel során a BMP koreceptoroként szereplő hemojuvelin kölcsönhatásba lép az 1-es és 2-es típusú BMP receptorral, amelynek eredménye a receptoraktivált SMAD foszforilációja (P) lesz. Ezt követően a ko-SMAD faktorként szereplő SMAD4-et is magában foglaló transzkripciós komplex (SMAD 1/5/8-SMAD 4) jön létre. A két transzkripciós komplex, amelyek bekerülnek a sejtmagba, együttes hatása szükséges ahhoz, hogy a HAMP stimulációja révén megfelelő mennyiségű hepcidin keletkezzen (3, 8, 9). Hentze és mtsai után módosítva (3)

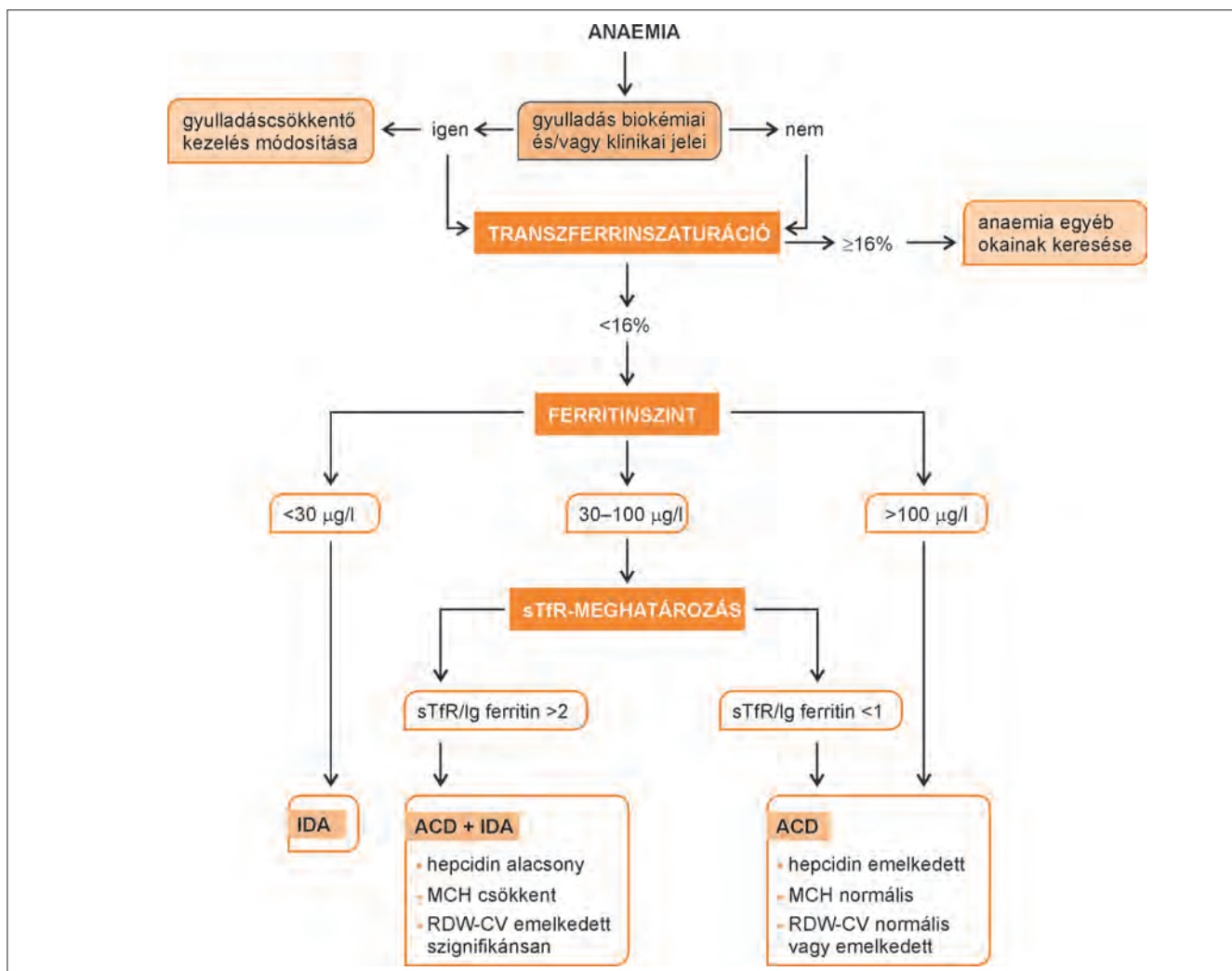
pusztításának képességét (4). A T- és B-lymphocyták proliferációja vasfüggő folyamat. Az ehhez szükséges vasat a transferrin szállítja a sejtekhez. A vas kínálatának szabályozása révén a hepcidin – így közvetve – az adaptív immunitásban is fontos szerepet játszik (10).

Arnold és munkatársai úgy gondolják, hogy nem anaemiás IBD-ben szenvedő betegekben az alacsony hepcidinszint kiváltója és egyben fenntartója is lehet a gyulladásnak (5). Ilyenkor ugyanis csökken a hepcidin kapcsolódása a ferroportinhoz, ezáltal a JAK2-kináz-STAT3 jelátviteli rendszer aktivációja. Ennek következtében kevésbé érvényesül a gátló hatás a lipopoliszacharid által indukált citokinexpresszióra (11). Nem vashiányos, de anaemiás IBD-ben szenvedő betegekben ugyanakkor az emelkedett hepcidinszint fokozhatja a gyulladást. *Wang és munkatársai* az ezzel egyidejűleg észlelt intracelluláris vasfelhalmozódással kapcsolatban tudtak ilyen hatást kimutatni (8).

Mindez arra utal, hogy több, egyszerre jelentkező, sokszor egymással ellentétes hatású folyamat eredménye az észlelt hatás. A hepcidinszint a vaskínálattal összefüggésben, de attól függetlenül is képes befolyásolni a gyulladásos válaszreakciót. Finoman szabályozott, dinamikus egyensúlyi rendszerről van szó, amelyben mind a hepcidin, mind a vas optimális mennyiségű jelenléte szükséges ahhoz, hogy a fertőzés és gyulladás lehetsége alacsony szinten maradjon.

Diagnosztika

Az IBD diagnózisának felállításakor, majd az ellenőrző vizsgálatok során is rendkívül fontos annak tisztázása, hogy funkcionális vashiány mellett abszolút vashiány is fennáll-e. Az előbbi esetben ugyanis az alapbetegség kezelését nem kell kiegészíteni vas pótlásával, ráadásula nem megfelelő in-



2. ábra: A funkcionális és az abszolút vashiány differenciáldiagnosztikája gyulladásos bélbetegségben (5)

dikációval alkalmazott vaskezelés a gyulladásos folyamat aktiválódását eredményezheti, elsősorban a Fenton-reakció (oxidoredukciós folyamat, amelynek során szabad gyökök keletkeznek) révén (8, 12).

Az egyértelmű elkülönítést lehetővé tevő laboratóriumi paraméter hiányában jelenleg több a vas-anyagcserére, vörösvértestekre, reticulocytákra vonatkozó érték egyidejű, kombinált vizsgálata alapján próbálunk különbséget tenni az ACD és az ACD+IDA között (2. táblázat) (1, 13). A differenci-

2. táblázat: Az ACD és az ACD+IDA közötti differenciálásban szerepet játszó klasszikus hematológiai paraméterek (1)

	IDA	ACD	ACD+IDA
Szérumvas	változó	változó	változó
Ferritin	csökkent	emelkedett vagy normális	normális vagy emelkedett
Transzferrin	emelkedett	csökkent vagy normális	csökkent
Transzferrinszaturáció	csökkent	csökkent	csökkent
Szolibilis transzferrinreceptor	emelkedett	normális vagy csökkent	normális vagy emelkedett
Szolibilis transzferrinreceptor-ferritin index	emelkedett	csökkent	emelkedett
Vörösvértest-eloszlási szélesség	emelkedett	normális vagy emelkedett	normális vagy emelkedett
MCV	csökkent	csökkent vagy normális	csökkent vagy normális
CRP	normális	emelkedett	emelkedett



áldiagnosztika alapvető elemeit tüntettem fel a 2. ábrán. Célszerű meghatározni az sTfR-F (sTfR/lg ferritin) indexet, mert a funkcionális vas (sTfR) és a raktározott vas (ferritin) hányadosa jól tükrözi a szervezet vasellátottságát, különösen akkor, ha a nevezőben a ferritin logaritmikus transzformációját használjuk (14, 15). Azokban az esetekben, amikor a sTfR/lg ferritin 1 és 2 közötti értéket ad, az MCH mellett leginkább a hepcidin szint (5, 16) és a vörösvértest eloszlási szélesség meghatározása segíthet az elkülönítésben (2. ábra). Számos állatkísérlet és humán tanulmány foglalkozik a hepcidin gyulladásos betegségekben és vashiányban betöltött szerepével, azonban főleg gyermekgyógyászati vonatkozásait illetően még kevés adattal rendelkezünk. Gyulladásos bélbetegségben végzett vizsgálatok sokszor ellentmondásos eredményei arra utalnak, hogy termelődését az életkor, a betegség aktivitása és típusa jelentősen befolyásolja (8).

Terápia

Gyulladásos bélbetegségben az alapbetegség *gyulladáscsökkentők* (sulfasalazin, 5-ASA) és *immunszuppresszív* szerek (methylprednisolon, azathioprin, 6-merkaptopurin, metotrexat) által történő kezelése rendszerint megoldja az anaemiát. A legkorszerűbb, egyben a vérszegénység vonatkozásában is gyakran oki terápiát a *TNF α -gátlók* használata jelenti (2).

Transzfúziót csak akkor alkalmazunk IBD-ben, ha a vérszegénység súlyos és a klinikai állapot azt indokoltá teszi. Abszolút vashiány esetén, amennyiben az anaemia enyhe, vassót vagy vas-poliszacharidot adhatunk *orálisan*. Az alapbetegség sú-

lyos aktivitása, a szájon keresztüli vaskezelés hatástalansága, mellékhatások jelentkezése vagy eleve fennálló mérsékelt, vagy súlyos vashiányos vérszegénység esetén idejekorán intravénás vaskezelést kell kezdeni (5, 17). Magyarországon erre a célra vas-glukonát áll rendelkezésre (13).

Olyan esetekben, amikor izolált ACD áll fenn és az alapbetegség kezelése nem eredményez megfelelő javulást vagy ACD+IDA esetén a parenterális vas-pótlás hatástalannak bizonyul, logikus terápiás választás lehet az *eritropoetin* adása a vasterápia folytatása mellett (5, 12, 17). Ezzel kapcsolatban gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekekben még kevés adat áll rendelkezésre (13).

További, kutatási szinten álló terápiás lehetőségek

- Erythropoesist stimuláló anyagok, amelyek szerkezetüket és biológiai hatásukat tekintve hasonlóak a természetes Epo-hoz,
- Epo-receptor-moduláció,
- ferroportinagonisták,
- (anti)-citokin-terápia,
- hepcidinantagonisták: neutralizáló antitestek, hepcidintranszkripció gátlása, small interfering RNA, ferroportinhoz történő kötődés gátlása (10, 18).

A hepcidin kettős szerepe, amelyet a szervezet immunvédekezésében és vasanyagcseréjében betölt, arra utal, hogy aktivitásának mérése, termelődésének befolyásolása a jövőben az IBD illetve az IBD-hez társult anaemia diagnosztikájának és kezelésének sikeres területe lehet (13, 19, 20).

Summary

The dual role of hepcidin in inflammatory bowel disease associated anemia

I. Tokodi, MD. Department of Newborn, Infant and Pediatrics, Saint George University Teaching Hospital of County-Fejér, Székesfehérvár

In the clinical practice functional iron deficiency can be found very often in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD). Furthermore it is commonly associated with absolute iron deficiency. The recognition and the therapy are very important because the presence of the iron deficiency decreases the patients' life standards and disturbs the cognitive functions. Cytokines, acute phase proteins and also hepcidin have major role in the pathomechanism of functional iron deficiency. However the increased blood level of hepcidin in IBD is supposed to be part of the natural defense reactions. It is usually difficult to get the right diagnosis because more blood parameters should be examined at the same time. In functional iron deficiency the treatment of the chronic inflammation means the solution for the anemia too. The deeper knowledge about the pathomechanism of the anemia associated with IBD could bring promising results both in diagnostic and therapeutic areas in the near future.

KEYWORDS anemia associated with chronic diseases, inflammatory bowel disease, hepcidin, diagnostic algorithm



Irodalom

1. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis* 2011; 5:381-391.
2. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E. Hepcidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22:585-591.
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; 142:24-38.
4. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Hepcidin is a key mediator of anaemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:e286-e291.
5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023.
6. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, et al. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:335-339.
7. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 262-268.
8. Wang L, Trebicka E, Fu Y, et al. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:112-119.
9. Camaschella C. BMP6 orchestrates iron metabolism. *Nature Genetics* 2009; 41:386-388.
10. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768-772.
11. De Domenico I, Lo E, Ward DM et al. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding et cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:3800-3805.
12. Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 12:1545-1553.
13. B. Kovács J. Anémia a krónikus gyuladós bélbetegségekben. *Gyermekegyógyászat* 2013; 5:234-237.
14. Lee JE, Oh EJ, Park YJ et al. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/Log ferritin index in anemic patients with non-hematologic malignancy and chronic inflammation. *Clinical Chemistry* 2002; 48:1118-1121.
15. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052-1057.
16. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: Biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 0:1-7.
17. Gasche C. Anaemia in IBD: The overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:142-150.
18. Sun CC, Vaja V, Babitt JL et al. Targeting the hepcidin – ferroportin axis to develop new treatment strategies for anaemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol* 2012; 87:392-400.
19. Goyal J, Mc Cleskey B, Adamski J. Peering into the future: Hepcidin testing. *Am J Hematol* 2013; 0:1-3.
20. Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. *International Journal Biochemistry Cell Biology* 2005; 37:1768-1773.

Útravaló–tudnivaló

- Gyulladásos bélbetegségben gyakori a funkcionális vashiányos anaemia, amely az esetek jelentős részében abszolút vashiánnyal együtt jelentkezik.
- Kialakulásában kulcsszerepe van a citokineknek, az akut fázis fehérjéknek és a hepcidinnek.
- Funkcionális vashiányos vérszegénység izolált fennállása esetén nincs szükség vaskezelésre.

Tesztkérdések

1. Melyik membrán transzporterhez (receptorhoz) kötődve gátolja a hepcidin a vasszívódást, illetve -kiválasztást?

- a) CFTR
- b) TfR1
- c) ferroportin
- d) hephaestin
- e) Na⁺/K⁺-ATPáz

2. Melyik állítás nem igaz a krónikus betegséghez társult anaemiára?

- a) funkcionális vashiány jellemzi
- b) kialakulásában citokinek, akut fázis fehérjék és a hepcidin központi szerepet töltenek be
- c) az immunvédekezést gyengítő hatása van
- d) az IL1 és IL6 a transzkripció szintjén, a HAMP promotor aktiválásán keresztül fokozza a hepcidinszintézist
- e) diagnózisának felállítása több hematológiai paraméter egyidejű, kombinált értékelését teszi szükségessé

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jó megoldásáért!

Vaszary magángyűjteményekben – A Virág Judit Galéria kiállítása

A Virág Judit Galéria az egyik legnépszerűbb magyar művész, Vaszary János festményeiből rendez nagyszabású kiállítást. A reprezentatív tárlaton közel 140 magyar és külföldi magángyűjteményből származó olajfestményt mutatunk be – melyek között számos olyan mű is van, amelyet a közönség még soha nem láthatott. A kiállításra külön kiadvánnyal, programokkal, tárlatvezetésekkel készülünk. A tárlat ingyenesen megtekinthető 2015. március 28. és április 25. között a galériában.

Hársfalvi Magdolna

művészettörténész, a Virág Judit Galéria munkatársa

„A modern művészet élvezetéhez és értékeléséhez a XX. század szellemének a megismerése a legegyszerűbb út. Ezek, a művészetben belüli erőforrások: az élet új ritmusa és feszültsége, új társadalmi berendezkedések, új tudományos megállapítások és felfedezések, mechanizálás, a tér és idő legyőzésének új eszköze stb. a természet mellett elutasíthatatlanul érdeklik a művészetet. Ezek az erők alkotják a túlzott korszak magasfeszültségét, és nemcsak saját területükön változtatják át, hanem eltörölhetetlen bélyeget nyomnak mindenre, amit ma szellemi életnek nevezünk.” (Vaszary János: Pesti Napló, 1931. április 5.)

Vaszary János (1867–1938) mindent tudott, amit festő tudhat a színről, vonalról és kompozícióról. Magas intellektusa, ragyogó ízlése, érző lelke, örök kíváncsisága és nyitottsága minden konvenciót elvetve, teljes szabadsággal volt képes mindig újat teremteni. Tárlatunk betekintést enged a radikális változtatásokat eszközöző virtuóz művész valamennyi korszakába.

A naturalista, realista kezdetek után a szecesszió, az impresszionizmus, később az expresszionizmus felé fordult. Művészete utolsó és egyben leghosszabb korszakában, egy nagy váltás után az École de Paris ragyogó, életigenlő dekoratív festészetének szellemében alkotott: a húszas-harmincas évek fehér alapozású, alla prima – vagyis keveretlen színekkel festett, pasztózus virágcsendéletei, könnyed és elegáns aktjai, valamint a népszerű

tengerparti életképek, városképek is megtekinthetők lesznek a látogatók számára. Színek iránti szenvedélye egyesül a bravúros, dinamikus, ugyanakkor nagyvonalú festői megoldásokkal valamennyi korszakában.

Vaszary olyan értelmiségi művész, és kozmopolita európai polgár volt, aki a kultúrában is fontosnak tartotta a nyugati kapcsolatokat. Kortársai közül Dufy, Matisse és Van Dongen művészetét tartotta meghatározónak. Kosztolányi, Karinthy és Márai szellemi társaként Vaszary eszményképe a nemzet sorsát befolyásolni képes erős európai-magyar polgárság, és annak művészi képviselője volt.

Vaszary köztisztviselőként álló főiskolai tanár is volt, aki több évtizedes pályája során udvariasan de határozottan képviselte a modern művészetre vonatkozó elképzeléseit, melyeket művészettörténelmi írásaiban rendszeresen publikált is.

Kortársai, a kritikusok, művészettörténészek és laikusok egyaránt nagyra értékelték munkásságát, képeiért a legnagyobb gyűjtők és múzeumok versenyeztek. Vaszary János a huszadik század legsikeresebb, legelfogadottabb és legnépszerűbb magyar festőinek egyike. Nincs olyan korszaka, amelyet a szakma vagy a közönség ne szeretne. Művei iránt az érdeklődés töretlen, festményei kimagasló áron kelnek el az itthoni és külföldi aukciókon.

A galéria nagy hangsúlyt fektet az installációra is: a festmények mellett archív filmekkel, zenével, vetítéssel és egyéb különlegességekkel teremti meg azt a hangulatot, hogy a közönség a kiállítótérbe lépve valóban Vaszary János világába érkezhessen.



Vaszary János: Párizsi mulató, 1925 körül, magántulajdon



Vaszary János: Nő lámpával, 1930, magántulajdon