

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Görcsroham ellátása
- Koraszülöttek postnatalis adaptációja
- Infantilis colica differenciáldiagnosztikája
- Májátültetés gyermekkorban
- Arc-csók: Soltész Gyula
- Kelet- és Nyugat művészetének egymásra hatása

Gyermekgyógyászat

„...kézbe véve a kis testet, mozgékony ajkainak egy
borkóstoló művész szürcsőlő-kóstolgtató mimikájától
kísérten gusztálta a természet újonnan készült remekét...”
(Szentágothai János
Kerpel-Fronius temetésén elmondott beszédéből)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ

Gárdos László az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE

Molnár Dénes az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

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

Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár 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

Sztríha 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
halasz.zita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkormhaz.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@heimpalkormhaz.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
Vetrő Ágnes

kovacsm@petz.gyor.hu
kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
kovacst@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, Nagyváradi 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
Gyermekegyorvosok 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 a kiadónál.

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

CÍMLAPKÉP: FERTŐSZÖGI PÉTER: KELET ÉS NYUGAT EGYMÁSRA HATÁSA A 19. SZÁZAD MÁSODIK FELÉBEN (lásd 119. oldal) CÍMŰ CIKKÉBŐL:
Xu Beihong és Zhang Shuqi: Fenyő alatt vörös bóbítás darumadár, Zhang Daqian: Virágot tartó hölgy és
Ren Yu: Halász a Han folyón című képei

Tavasza várva	
<i>Veres Gábor dr.</i>	55

NECROLOG

Elment egy igaz ember	
<i>Ács Nándor dr.</i>	56
Életének 56. évében elhunyt Dr. Nobilis András	

„ARC-CSÓK”

<i>Soltész Gyula professzor úrral beszélget</i>	
<i>Veres Gábor</i>	57
<i>Soltész Gyula (1942–)</i>	

EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁS

A probiotikumok gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatos kérdések és evidenciák – I.	
<i>Gárdos László dr.</i>	60
<i>Questions and statements at the administrations of probiotics in Pediatrics</i>	

EEG-ROVAT

Gyermekkori absence epilepszia	
<i>Hollódy Katalin dr.</i>	65
<i>Childhood absence epilepsy</i>	

KUTATÓI LABORSAROK

Transzgénikus állatok az orvosbiológiai kutatásokban	
<i>Pap Domonkos, Himer Leonóra dr., Sziksz Erna dr., Vannay Ádám dr.</i>	67
<i>Transgenic animal models in biomedical research</i>	

TOVÁBBKÉPZÉS

Újabb lehetőségek a koraszülöttek postnatalis cardiovascularis adaptációjának elősegítésében	
<i>Tulassay Tivadar dr.</i>	69
<i>New potentials in preterm postnatal cardiovascular adaptation</i>	

Infantil colica – evidencia alapú terápia lehetőségeink	
<i>Müller Katalin Eszter dr., Kovács Márta dr.</i>	77
<i>Infantile colic – evidence based therapy</i>	

Megtévesztő intrahepaticus cholestasis: Alagille-szindróma	
<i>Vojnisek Zsuzsanna dr., Dezsőfi Antal dr.</i>	84
<i>Alagille-syndrome</i>	

Görcsroham miatt kórházunkba érkező betegek ellátásának vizsgálata	
<i>Szentirmai Réka dr., Márai Katalin dr., Rosdy Beáta dr., Koncz Ilona dr., Kiss Gabriella dr.</i>	87
<i>A study of the emergency therapy of seizure patients in Heim Pál Children's Hospital, Budapest</i>	

TOVÁBBKÉPZÉS mint kongresszusi beszámoló	
Újdonságok a gasztroenterológia, a hepatológia és a táplálkozástudomány területéről	
<i>Müller Katalin Eszter dr., Dezsőfi Antal dr., Gárdos László dr., Vannay Ádám dr., Veres Gábor dr.</i>	95
<i>Up-date on the field of gastroenterology, hepatology and nutrition</i>	

EREDETI KÖZLEMÉNY

A szénhidrátszegény transzferrin értéke absztinens és nem absztinens fiataloknál	
<i>Szabó György dr., Fraenkel Emil dr., Dinya Elek dr., Jegessy Andrea dr., Bajnóczky István dr., Huszár András dr., Fehér János dr.†</i>	99
<i>The level of carbohydrate deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse in 14-18 years old adolescents</i>	

X-kromoszóma-hoz kötött öröklődést mutató ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány kimutatása újszülöttkori súlyos hyperammonaemia hátterében molekuláris genetikai vizsgálattal	
<i>Beke Artúr dr., Jaeger Judit dr., Erős Fanni Rebeka dr., Nagy Gyula Richárd dr., Varga Péter dr., Berecz Botond dr., Kovalszky Ilona dr., Rácz Gergely dr., Nagy Bálint dr., Madar László, Kappelmayer János dr., Rigó János Jr. dr., Balogh István dr.</i>	104
<i>Detection of X-linked ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency by molecular genetic testing in severe neonatal hyperammonaemia</i>	

Egy élet-veszélyben	
<i>Varga Imre dr., Nemes Judit dr., Nyikos György dr., Harangi Ferenc dr.</i>	110
<i>A life-threatening situation</i>	

REZIDENS SZALON

Májátültetés gyermekkorban	
<i>Dezsőfi Antal dr., Kóbori László dr., Kiss András dr., Szőnyi László dr.</i>	114
<i>Pediatric liver transplantation</i>	

KÉPZŐMŰVÉSZET

Kelet és Nyugat egymásra hatása a 19. század második felében	
<i>Fertőszögi Péter</i>	119

TALLÓZÓ

Az antenatalisan észlelt hydronephrosis korszerű terápiaja. A fetális hydronephrosis ellátása	
<i>Orosz Petronella dr., Szabó Tamás dr.</i>	76

D-vitamin-szint és a csont ásványianyag-sűrűsége afroamerikai Crohn-beteg gyermekekben	
<i>Krauth Barbara</i>	82

A központi idegrendszeri vasculitisek kórismézése gyermekkorban	
<i>Pék Tamás dr.</i>	86

Akut vesekárosodás gyermekeknél: incidencia és prognosztikai faktorok kritikus állapot esetén	
<i>Mikós Borbála dr.</i>	118



Tavasza várva...

A zökkenőmentes kiadványtás után tovább folytatjuk a szerkesztők-rovatvezetők segítségével a bő egy évvel ezelőtt megkezdett megújítási lépéseket. Ennek a folyamatnak az idei évben legfontosabb eleme, hogy a Gyermek-

gyógyászat folyóirat jelentős részét fogják képezni a TOVÁBBKÉPZÉSI összefoglaló közlemények. A mostani, márciusi számban is láthatják ezt a kollégák, hiszen olyan témákat választottunk (post-natalis cardiovascularis adaptáció, infantilis colica, Alagille-szindróma, görcsroham), amelyek minden gyakorló orvos számára tartogat hasznos ismereteket. Ennek a célnak az érdekében javasoljuk, hogy a **kongresszusi beszámolókat** is ilyen szellemben készítsék el a kollégák. Erre a rovatra is találhatunk a mostani számban egy példát, vagyis a FIGYEGAMU – Fialat Gyermek-gasztroenterológusok Munkacsoport konferenciája (Gasztroenterológia, Hepatológia és Táplálkozástudományi konferencia) legfontosabb „útravaló-tudnivaló” gondolatait továbbképzési jelleggel foglaltuk össze (92. oldal).

Az eddigi rövid és tömör rovatokat megtartva (Képes esetek, Kutatói sarok, Genetikai sarok) újabb rovatokat szeretnénk bevezetni. Dr. Hollódy Katalin docens asszonynak köszönhetően, elindult egy **EEG-továbbképző rovat**, aminek az a szándéka, hogy olyan gyakori neurológiai kórképek EEG-eltéréseit ismertesse, ami egy nem neurológus kolléga számára is érdekes és informatív. Hasonló jelleggel tervezünk EKG-, Laboradatok- és Intenzív-PIC lélegeztetési rovatot is.

A közeljövő tervei között szerepel, hogy ezekhez a Továbbképzési közleményekhez a kapcsolódó **tesztkérdések** helyes megoldásai a szakvizsga szempontjából előnyt jelenthessenek. Így a kreditpontokon túl további hozzáadott értéket jelentenek.

Örömmel jelentjük, hogy a 2013-ban a Gyermekgyógyászat folyóiratban meghirdetett kreditpontos teszteket közel 100-an oldották meg rendszeresen,

igen jó találati aránnyal. Az egész éves aktivitást tekintve a legtöbb helyes választ **Dr. Kondás Judit** érte el, aki a lehetséges válaszok 81%-át töltötte ki helyesen. Erről részletesebben a 109. oldalon olvashatnak. Ígéretünkhöz híven a Magyar Gyermekorvosok Társasága 100 000 forint jutalomban részesíti. Ezt a lehetőséget az idei évben is felajánljuk a kollégáknak, tehát megéri az, hogy lapról-lapra oldják meg a közlemények végén található tesztkérdéseket, lehetőleg minél többet-helyesen. Természetesen a mostani, márciusi számban is található Arc-csók, ahol **Dr. Soltész Gyula** professzor úrral olvashatnak egy nagyon tartalmas, eredeti gondolatok bőséggel tartalmazó beszélgetést.

A Képzőművészeti részben pedig egy nagyon izgalmas témát olvashatnak a keleti és a nyugati művészetek találkozási pontjairól.

Megemlékezünk a tragikus hirtelenséggel elhunyt **Dr. Nobilis Andrásról**, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Nőgyógyászati Klinikájának osztályvezetőjéről. András nagy formátumú orvos volt, aki szerényen, precízen és nagy odaadással gyógyította a koraszülött csecsemőket.

Március van, itt a tavasz, amit valamennyien láthatunk. Eszünkbe juthat a Hyde park vak koldusának története: egy kéregető koldus nyakában egy tábla: Vak vagyok, adjatok egy kis pénzt. Egyszer csak odalép egy fiatalember a koldushoz és megszólítja: Te koldus, hány fontot kapsz egy héten? – Általában 70-80 fontot. – No, idefigyeljél, letörölöm ezt az írást, és írok ide egy másik szöveget. Egy hét múlva visszajövök, sokkal több pénzt fogsz kapni az emberektől, de nem kérdezheted meg, mi van a táblára írva. Az egy hét elmúlik, a vak koldus megismerve a fiatalember lépteit, felkiált: – Uram, a héten több mint 500 fontot kaptam. Igen nehéz volt megállni, de nem kérdeztem meg, mit írtál a táblára. – A táblára az volt írva, hogy **Jön a tavasz, de én nem láthatom...**

Veres Gábor
főszerkesztő

Tesztkérdések a 2014-es évben is! Ez évben is az összes tesztet (6 lapszám összesített pontszámai alapján) legjobban megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül. Amennyiben pontegyenlőség alakulna ki, akkor a rövidebb beküldési idő fog dönteni. Ezen kívül minden megfejtő, akinek válaszai háromnegyed részben helyesek, 8 kreditpontot tudhat magáénak!

Elment egy igaz ember

Életének 56. évében elhunyt Dr. Nobilis András, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatológiai Intenzív Osztályának vezetője

December 20-án tragikus hirtelenséggel elhunyt Dr. Nobilis András egyetemi docens, klinikánk Neonatológiai Intenzív Osztályának vezetője. 56 éves volt.

*„Olyan csönd van így nélküled,
hogy szinte hallani,
amit még utoljára
akartál mondani.”*

Tegnap még a Korányi-projekt keretében megvalósuló gyermekgyógyászati sürgősségi ellátás részleteit terveztük. Tegnap még arra kértél, hogy a finanszírozási nehézségek ellenére vegyem meg az Osztálynak az új Astrup gépet.

Megveszem, András!

Dr. Nobilis András 1957-ben született Budapesten. Az egyetem elvégzése után néhány útkereső év következett, majd Esztergomban kezdett dolgozni gyermekgyógyászként. 1988-ban vált egyetemünk polgárává, 8 éven keresztül dolgozott az I. Sz. Nőgyógyászati Klinika Perinatológiai Intenzív Centrumában. 1996-ban Paulin Ferenc professzor hívására érkezett a II. Sz. Női Klinikára, majd rövid idő múlva a PIC osztályvezetője lett. 2008-ban védte meg egyetemi doktori értekezését.

A magyar perinatológia úttörőit követő első, magasan képzett generáció kiemelkedő képviselője volt. Egyik vezetője azoknak az elkötelezett szakembereknek, akik a jelenlegi, magas színvonalon működő magyar koraszülött-ellátást megálmodták és megvalósították. Kiemelkedő szakmai és emberi kvalitásait 2008-ban Batthyány-Strattman László-díjjal ismerték el. Számtalan közéleti funkciója közül kiemelendő a Szakmai Kollégium Neonatológiai Tanácsának elnöksége.



Fáradhatatlanul dolgozott a PIC fejlesztésén, az osztály felújítása és átépítése nagyrészt személyes erőfeszítéseinek köszönhetően valósult meg. Az elmúlt évben a Korányi-projektnek köszönhetően kialakuló új Intenzív Centrum fejlesztése és tervezése kötötte le energiája nagy részét. Mindemellett természetesen folyamatosan küzdött talán az összes közül legesendőbb betegeink, a koraszülöttek életéért és egészségéért.

Minden túlzás nélkül mondhatjuk, hogy gyermekek százai köszönhetik életüket Nobilis doktornak, és családok százai azt, hogy koraszülött gyermeküket egészségesen vihették haza.

*„Nem hal meg az, ki milliókra költi
Dús élete kincsét”*

A szélesebb család és a kollégák, barátok mellett felesége és két fia gyászolja.

A Balaton szerelmese volt, legjobban a családja körében Szemesen töltött időt szerette. Végso nyughelye is Balatonszemes lesz.

Márai Sándorral: *„Most pontot teszek, ... emlékezni és hallgatni akarok.”*

Pihenj békében András, és álmodd tovább az életet!

Ács Nándor dr.
a II. Sz. Nőgyógyászati Klinika igazgatója

„ARC-CSÓK”

Soltész Gyula 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, amikor a riporter megkérdezte a költőt, mit üzen az ifjúságnak 100 év múlva, ha megnézik a műsort, azt felelte: „Ha lesz emberi arcuk egyáltalán, akkor csókolom őket”. Erre gondolván indítjuk ezt a sorozatot, ahol a hazai gyermekgyógyászat prominens személyiségeinek teszünk föl néhány kérdést.

Tisztelt Soltész Professzor Úr! Kedves Gyula! Tíz évig voltál a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikájának igazgatója (1997–2007), jelenleg az Egyetem emeritusz professzora, hogyan emlékszel vissza a kezdetekre?

Sok-sok beteg kisgyermek, hasmenésjárványok, bőrkütiúttel járó fertőző betegségek. Gyakori ügyelet, rengeteg infúzió, hosszú, kínos percek, negyedórák, mire végre-valahára sikerült vénát találni a tapasztalt, segítőkész nővérek közreműködésével. Az ügyelet után teljes munka-



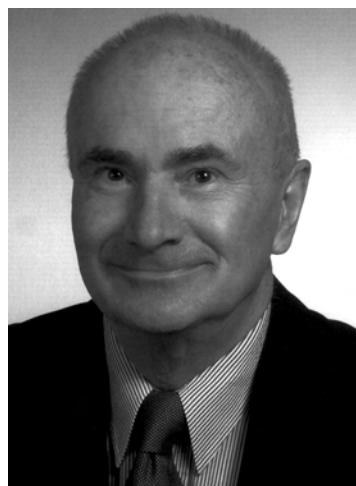
nap következett (ha az ügyelet szombaton reggel kezdődött, akkor hétfőn délután mentünk haza), ami igen megterhelő volt, de biztosította a „folyamatos betegészlelést”. A mai rendszer (ügyelet után pihenőnap) humánusabb az inspekciózó orvosok számára, de a páciensek időnként panaszkodnak, hogy minden nap más orvos látja őket.

A fizetés akkor sem volt magas, de fiatalok, egészségesek, lelkesek és vidámak voltunk. Szerettem egyedüli gyakornokként dolgozni még a nagyobb osztályokon is, mert akkor tudtam, hogy minden csak az én dolgom és nagyon sokat tanultam az osztályvezető tanársegédétől vagy adjunktustól. Minden beteget én vettem fel és „státuszoltam”, de a fizikális vizsgálatot minden egyes esetben az osztályvezető is elvégezte, amit sohasem tekintettünk bizalmatlanságnak, hanem a beteg biztonsága védelmének és tanulási lehetőségnek.

Ma már szinte hihetetlennek tűnik, hogy nem volt HBCs pontvadász, „kontrolling”, és egyéb haszontalan és lélekölő látszattervekenység, több idő maradt a lényegre, a betegekkel való foglalkozásra. Igaz, hogy nem volt sajnos UH, CT és MR sem...

A „kezdetekhez” végül egy rögeszme. Nézetem szerint minden orvosnak a diploma átvétele előtt kötelező lenne eltöltenie néhány napot „egyszerű” fekvőbetegként egy átlagos magyar kórházban. Akkor a pályája kezdetén mindjárt megtudná, milyen

érzés a másik oldalon sokszor teljesen kiszolgáltatottnak lenni, nemegyszer sanyarú körülmények között.



Ki volt a tanítómestered? Mi volt az a mondat, az a gesztus, ami még most is benned él és segített abban, hogy jó orvos legyél?

Kerpel-Fronius Ödön, akinek TDK-s hallgatója is voltam, keltette fel érdeklődésemet a gyermekgyógyászat iránt. Legjobban tantermi előadásainak betegbemutatói ragadtak meg. Ezt az élményt Szentágothai János Kerpel-Fronius temetésén elmondott beszédének rövid részletével tudnám legjobban érzékelteni: „...kézbe véve a kis testet, mozgékony ajkainak egy borkóstoló művész szűrőcső-kóstoló mimikájától kísértén gusztálta a természet újonnan készült remekét...” A tantermi betegbemutatót igen hatásos oktatási módszernek tartottam, amelyet Mestyán Gyula és Méhes Károly professzort követően magam is alkalmaztam, lehetőség szerint minden tantermi előadásomon.

Budapestre távozása miatt munkakapcsolatom Kerpel-Fronius professzorral nem volt hosszú, képzésem és orvosi magatartásom kialakításában a döntő stimulusokat Mestyán Gyula professzor úrtól kaptam. Talán kristálytisza logikája és rendkívüli lényegmegragadó képessége voltak azok a kvalitásai, amelyek már, mint medikust elsősorban vonzottak. Később megismertem impulzív, temperamentumos, szangvinikus és magával ragadó egyé-



niségét is. Tanításának kiemelkedő fórumai a betegség melletti közös elmélkedések és a sokszor szinte késhegyig menő viták, tanácstermi betegmegbeszélések voltak. Csak a tényeket és az észérveket fogadta el.

A mentor, a jó tanítómester szerepe meghatározó egy fiatal életében. Úgy látom, hogy a fiatal orvosok igénye erre ma nagyobb, mint valaha. Lehet, hogy nemcsak a szerzők felületességét, hanem a jó mentor hiányát is tükrözte az a jó néhány gyengébb színvonalú előadáskivonat is, ami az idei MGYT nagygyűlésre benyújtásra került.

Mennyiben értesz egyet abban, hogy valaki előbb PhD-iskolát végez, és aztán indul neki a gyakorlati orvoslásnak?

Klinikus számára ez nem jó indítás. A vérbeli klinikus, az igazán gyógyítani akaró frissen végzett orvos számára az optimális pályakezdés a szoros, betegség melletti mindennapi kapcsolat a páciensekkel és tapasztalt klinikus kollégáival, tanítómestereivel. A gyermekgyógyászat a megfigyelés művésze, minél több időt kell a betegek között eltölteni, különösen a végzés utáni döntő néhány évben, amikor a fiatal orvos befogadó és tanulási képességei a legjobbak. Mesterei ekkor tudnak legnagyobb hatással lenni rá. Tudásuk, klinikusi tapasztalatuk, műveltségük, jellemük, türelmük, tapintatuk meghatározó modell egy életre szóló orvosi szemlélet és a „betegség melletti jó modor” és az empatikus beteg-orvos, szülő-orvos kapcsolat kialakításában. A leendő gyermekgyógyász képzésének fontos része a nővérektől tanult és ellesett tudás és tapasztalat is, különösen a csecsemőgyógyászat területén. A szülőkkel történő beszélgetések időigényesek, sokszor teszik próbára az orvos türelmét, de nélkülözhetetlen részei a gyógyításnak.

Néhány éves klinikai gyakorlat után vagy a szakvizsga körül (azoknál, akik tudományos diákkörösökként a kutatómunkába már belekóstoltak, korábban) megkezdődhet a tudományos aktivitás. Közhely, de igaz, hogy a klinikai kutatásnak a betegség mellől kell kiindulnia. Az egyetemi klinikusi karrier szempontjából a PhD-fokozat megszerzése legalább két ponton is problematikus. A rendszer eredetileg az alap kutatás számára került kidolgozásra. Azokban az orvos-biológiai kutatásban élenjáró országokban, ahonnan átvettük, a klinikus egyetemi előmenetele számára a PhD-fokozat jelentősége – nagyon helyesen – kisebb, mint nálunk. Ugyanakkor Magyarországon a klinikai kutatáshoz szükséges infrastruktúra kevésbé kiépült és forrásszegény. Nem lenne szabad tehát a PhD-fokozat megszerzését erőltetni, és tudomásul kell azt is venni, hogy nem mindenkinek van egyformán tehetsége és affinitása a klinikumhoz és a kutatáshoz, valamint azt, hogy az egyetemi klinikáknak égető szüksége van kiváló klinikusokra, senior

munkakörökben is, függetlenül attól, hogy van-e PhD-fokozatuk. Szerencsére, az egyetemek ezt (utólag) felismervén létrehozták a klinikai főorvosi státust, amivel a kiváló klinikusok – legalább is egy részét – megtarthatták. Természetesen az extra munkával járó PhD-kutatást el kell ismerni és díjazni.

Hogyan lehetne elősegíteni azt, hogy fővárosi vagy vidéki kórházakban dolgozó fiatalok is elmélyülhessenek a tudományos munkában, netán PhD-képesítést szerezhessenek?

A fentieket is figyelembe véve ez rendkívül nehéz. A tudományos ambícióval rendelkező, de nem egyetemi klinikán tevékenykedő gyermekgyógyászok csak sok áldozat, lemondás, megértő és támogató családi háttér, valamint nagyon szoros klinikai kapcsolat és együttműködő mentor segítségével tehetik ezt meg. Az úgynevezett állami képzésben három, teljesen a kutatásra szánt évet eltöltő PhD-hallgatók el sem tudják képzelni azokat a nehézségeket, amelyek egy „levelező”, esetleg távoli kórházból bejáró hallgatónak kell szembenéznie. Mindezt fokozza a PhD-képzéssel együtt járó nem szorosan kutatói tevékenység (kreditpontoszerző tanfolyamok, nyelvvizsgák stb.), ami sokkal egyszerűbb egy egyetemi klinikán dolgozó PhD-hallgatónak. Nem csoda, hogy a PhD-fokozat bevezetése óta eltelt húsz esztendőben klinikánkon mindössze egyetlen PhD-értekezés készült megyei kórházban dolgozó kolléga kutatómunkájából.

Pályád során országos és nemzetközi hírnévre leginkább a diabetes-endokrinológia területén tettél szert. Mit emelnél ki a témával kapcsolatban egy fiatal pályakezdő számára, ami talán nem annyira köztudott vagy éppen újdonság („hot topic”)?

A gyermekkorú diabetesesek száma az elmúlt három évtizedben világszerte, így hazánkban is megháromszorozódott és a cukorbetegség egyre fiatalabb életkorban manifesztálódik. Ezzel az aggasztó tendenciával (ami sajnos egyéb szervspecifikus autoimmun betegségekkel, pl. a thyreoiditisszel és a gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatosan is megfigyelhető) egy időben a diabeteses gyermekek kezelésében a farmakotechnológiai paradigma (inzulinanalógok, inzulinpumpa, vércukorszint-érzékelők stb.) vált uralkodóvá. Sokan ettől várták a megoldást. Kiderült azonban, hogy önmagában ez nem hozta meg az áttörést, különösen a kamaszkorú gyermekeknél, és egyre nagyobb jelentősége lesz a gondozás pszichoszociális aspektusainak is. Mindez – mint általában a krónikus betegek gondozása – kiválóan képzett, nagy tapasztalattal rendelkező, empatikus gyermekgyógyász klinikus specialistákat és rengeteg időt igényel, és időnként pszichésen is megterhelő az orvos számára is.



Ha öt híres embert meghívhatnál egy beszélgetésre, kik lennének azok és miért?

Somogyi Mihályt („Somogyi effektus”, posthypoglykaemiás hyperglykaemia inzulinnal kezelt diabetesesekben) a múlt század húszas éveinek elején általa kidolgozott inzulinextractió eljárás miatt, ami lehetővé tette az inzulin ipari mértékű előállítását. Szívesen hallgatnám Mikszáth Kálmán és Faludy György beszélgetését, hogy élvezzem írói, költői nyelvezetüket, finom humorukat, amint elmesélik hallatlanul érdekes, kalandos életük fordulatait. Pergolesit és Lennont pedig arról kérdezném (gyermekes naivitással), hogy mi lehetett annak a titka, hogy oly fiatalon alkottak annyi gyönyörűsége zenét és dallamot.

Ha nem lehettél volna orvos, akkor mi lettél volna?

Szüleim nagyon szerették volna – és egy ideig magam is foglalkoztam a gondolattal –, hogy tanár legyek.

Hosszú és értékes orvosi pályád során milyen tanulságos esetet, tévedést láttál, amiből a legtöbb fiatal okulhatna?

Fél évszázad alatt sok ilyen eset előfordult, nem tudnék kiragadni egyet, amiből általános tanulságot

lehetne levonni. A tévedések elkerülhetetlenek, nem az a jó orvos, aki sohasem téved (hiszen ilyen ember nincs), hanem az, aki viszonylag ritkán téved, és ez csak annak adatik meg, aki jól képzett, ismeri tudásának határait, időben továbbküldi a beteget és sokat konzultál kollégáival, és akiben sohasem merülnek fel hiúsági kérdések a beteggel kapcsolatban.

Ha egy gondolatban meg kellene fogalmaznod, hogy mit üzensz a jelen és jövő orvosainak, akkor mi lenne ez? Mi a Te arc-csók üzeneted?

Ne sajnálják az időt az anamnézis felvételére, a fizikális vizsgálatra és a gyermekekkel és a szülőkkel történő beszélgetésekre. A páciensek számára is természetes, hogy a leleteket ma a számítógép képernyőjéről olvassa le a rendelőben az orvos. De hamar észreveszik, ha orvosuk több időt tölt a számítógéppel, mint velük, és ez a bizalom megrendülésének, és az „alternatív medicina” felé fordulásnak kezdete lehet.

Tisztelt Professzor Úr! Kedves Gyula! Köszönjük a beszélgetést, az útravaló gondolatokat! Jó egészséget, szerencsét és munkakedvet kívánunk a továbbiakban!

Soltész Gyula (1942)

A Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikájának professor emeritusa, gyermekgyógyász, endokrinológus és diabetológus. **Egyetemi tanulmányok:** Pécsi Orvostudományi Egyetem. **Hosszabb tanulmányutak:** Londoni (1972-73) és az Oxfordi (1982-83) Egyetem. **Életút:** 1995 óta egyetemi tanár, 1997 és 2007 között a Pécsi Gyermekklinika igazgatója. Vendégprofesszor: Newcastle-i, a Sydney-i és a Harvard Egyetem. Az Európai Diabétesz Társaság alelnöke (1999–2001), a Magyar Diabétesz Társaság vezetőségi tagja (1984 óta), elnöke (2002–2008), a Gyermekdiabétesz Szekció elnöke (2000–2008), az Európai Unió tudományos tanácsadó testületének tagja (2006–2012), az Eurodiab nemzetközi kutatóhálózat koordinátora (1999–2010), az Európai Diabétesz Alapítvány Közép-Kelet-Európai Kutatási Alapjának igazgatója (2011–2014), 1989 óta a Magyar Országos Gyermekdiabétesz Regiszter vezetője. A Magyar Tudományos Akadémia doktora. Munkahelye 1967 óta a Pécsi Gyermekklinika, ahol jelenleg az endokrin-diabétesz osztályon, nyugdíjas, önkéntes segítő. Részt vesz az orvostanhallgatók és szakorvosok képzésében, valamint „A gyermekkori diabétesz epidemiológiája és immunológiája” című PhD-programot irányítja. **Publikációk:** több mint kétszáz tudományos dolgozat (fele angol nyelven) szerzője. Könyvfejezeteinek a száma 26, ebből angol nyelvű 18. Egy angol nyelvű monográfia és két egyetemi jegyzet társszerzője. Számos páciens-educációs kiadvány szerzője, legutóbb 2009-ben jelent meg a Dr. Fövényi Józseffel közösen írt „Inzulinnal kezelték kézikönyve” című kötet. **Kitüntetései:** „Kiváló munkáért” (1983), „Pro Universitate” (1989), „Hetényi Géza” pályadíj (1992), Akadémiai Díj (1994), Széchenyi Professzori Ösztöndíj (1997), „Szentágothai Díj (1998), „Pro Diabetologia” Díj (2004), „Barta Lajos” Díj (2004), „Magyar Imre” Díj (2006), Schöpf-Merei Díj (2007) és Kerpel-Fronius Díj (2009). **Család:** Felesége Dr. Szentirmay Márta fogszakorvos, periodontológus, a Pécsi MÁV Rendelőintézet igazgatóhelyettese. Péter fia (jogi és közgazdász diploma) zenei menedzser, rendezvényszervező (Pécs City Karnevál) és kiadóvezető (AM:PM Music), a Pécs Aktuál X videoklip rendezője, amely a www.zene.hu szavazása alapján a 2011. év legjobb videoklipje volt. **Időtöltés:** szabadidejének kedvenc időtöltései a zene, a természetjárás, a fényképezés (fák) és a versek („Tölgyek és Hölgyek”).



A probiotikumok gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatos kérdések és evidenciák – I.

Questions and statements at the administrations of probiotics in Pediatrics

Gárdos László dr.

Az elmúlt években a humán genom projekt „melléktermékeként” kifejlődő új molekuláris genetikai vizsgálati módszereknek (nukleinsav, fehérje és metabolit egyidőben, párhuzamosan történő analízisének – genom, proteom, metabolom) köszönhetően jelentősen megváltozott az ismeretanyagunk a bél baktériumflórájáról, a velünk(bennünk) élő humán mikrobiomról. A gastrointestinalis tractusban elhelyezkedő baktériumok mind sejtszámukban, mind genetikai anyagukban jelentősen meghaladják a gazdaszervezetét, s napról napra egyre többet tudunk meg erről a sokszor már önálló szervnek tekintett, kb. 1–1,5 kg tömegű mikrobiális ökoszisztémáról, melyet az emberi szervezettel együtt (egymásra utalva) „superorgan”-ként is szoktak újabban emlegetni az irodalomban.

Ugyancsak egyre többet tudunk meg ezen hatalmas bakteriális ökoszisztéma szerepéről az egészségünk, illetve az egyensúlyok felborulása esetében betegségeink kialakulásában. Az elmúlt évtizedben jelentős szerepet kaptak azon elméleti kutatások, melyek a jótékony baktériumok szerepét vizsgálták, illetve a humán intestinalis flóra modulálásának a következményeit próbálták felmérni, feltérképezni (1).

A probiotikumok (PB) a (WHO) definíció szerint olyan élő organizmusok, melyek ha elegendő mennyiségben jutnak az emberi szervezetbe, akkor az egészségi állapotunk szempontjából valamilyen előnyt, nyereséget fognak eredményezni. Ez jelenthet védekezést valamilyen fenyegető kórállapottal szemben, vagy gyógyulást valamilyen betegségből a jótékony hatású baktériumoknak köszönhetően. Megnyilvánulhat mindez valamilyen gastrointestinalis kórkép prevenciójában, terápiájában, de a koraszülöttintenzív ellátástól, az infektológián keresztül az obezitás terápiájáig széles palettán mozog az elméleti/gyakorlati cost benefit lehetősége.

Miközben az elméleti kutatások során egyre többet tudunk meg, a funkcionális és metagenom vizsgálatok segítségével a PB-k potenciális jótékony hatásairól, ezzel párhuzamosan a hétköznapi alapellátó orvost vagy klinikust folyamatosan bombázzák a különböző termékeket forgalmazó cégek, ajánlva az általuk forgalmazott PB-t(-ket) tartalmazó termékeket a legkülönbözőbb tünetek, panaszok,

tünetegyüttesek és betegségek kezelésére, megelőzésére. Az elméleti kutatások eredményei és a mindennapi gyakorlati alkalmazás között azonban nagyon jelentős a hiatus, azaz az esetek döntő többségében hiányoznak a magas evidenciaszintű, megbízható klinikai vizsgálatokon alapuló tények és bizonyítékok. A leggyakoribb hiányosság a nem megfelelően tervezett, kivitelezett és értékelte klinikai vizsgálatok, melyek gyakran csak alacsony esetszámot dolgoznak fel. Ugyancsak mindennapi probléma, hogy a gyakran cégek által szponzorált vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, sokszor egyoldalúak. Ha a gyermekgyógyász nem akar elveszni a gyógyszercégek marketing tevékenységének sűrű erdejében, akkor nap mint nap meg kell győződnie, hogy az ajánlott probiotikus készítmények mögött milyen tudományos tények állnak. El kell kerülni azokat a gyakori csapdákat, amikor a gyógyszercégek egy adott baktériumtörzs laboratóriumi vagy klinikai vizsgálata során nyert eredményt általánosítják, és azt a vizsgálatban tesztelt baktériumtörzshöz hasonló vagy attól jelentősen eltérő baktériumtörzset tartalmazó probiotikus készítményre „ügyes” marketing fogással „kiterjesztik” és a reklámanyagukban hasznosítják. Ugyancsak fontos kérdés, hogy milyen dózisban alkalmazták a klinikai vizsgálatokban az egyes PB-ket és milyen mennyiségben (CFU/ml) tartalmazza az adott probiotikus termék a kérdéses baktériumot. Valószínűleg 10^8 – 10^9 CFU/ml lehet a hatásos dózis (2), de ezt minden egyes kórkép és minden egyes PB esetében egyedileg kell meghatározni. Tanulmányunkban megpróbáltuk végigvenni a leggyakoribb gastrointestinalis kórképeket, megvizsgálva, hogy az egyes baktériumtörzsek esetében milyen klinikai evidenciák segíthetik a gyakorló gyermekorvos munkáját.

Milyen potenciális(elméleti) hatása lehet a PB-knek?

- A PB-k modulálhatják az immunrendszert (leggyakrabban az ileum szintjén – GALT), és így elméletileg hatással lehetnek az allergiás betegségekre, az autoimmun kórképekre és a fertőzésekre adott válaszra.
- A másik fő, potenciális „támadási hely” a vastagbél, azaz megváltoztathatják a bél baktériumflórájának a metabolikus aktivitását („bioerőmű”) – ennek többek között az anyagcsere, a sorvadás,



obezitás kérdéskör vizsgálata során van kóreléleti jelentősége, de az itt képződő kisméretű zsírsavaknak (butirát stb.) immunmoduláló szerepet is feltételeznek.

- A harmadik hatásmechanizmus, mellyel segítheti a gyógyulást a PB, az a bélflóra megváltoztatása, azaz a dysbacteriosis megszüntetése, a káros baktériumok kiszorítása, a normális baktériumflóra egyensúlyának a visszaállítása.

Emellett még számos elméleti teória, laboratóriumi körülmények között igazolt kutatási eredmény ajánlja a PB-k potenciális elméleti hatásosságát/alkalmazását a klinikai gyakorlatban prevenció, terápiás célból – az esetek jelentős részében azonban egyenlőre még megbízható klinikai evidenciák nélkül.

A következőkben az előbbi elméleti megfontolások alapján a gyakorlatban kipróbált és a klinikumban vizsgált terápiás lehetőségeket értékeljük az irodalmi adatok alapján, és próbálunk meg ajánlásokat megfogalmazni az alapellátásban vagy kórházban, klinikákon praktizáló gyermekorvosoknak.

Hatékony-e az antibiotikus kezeléshez kapcsolódó hasmenés megelőzésében/kezelésében a PB?

A területen és osztályon (néha indokolatlanul) adott széles spektrumú antibiotikus kezeléseknél, az intenzív osztályokon alkalmazott kombinált antibiotikus terápiáknál egy potenciális szövődménye az antibiotikumok adását követően kialakuló dysbacteriosis és következményes hasmenés. A PB-k potenciálisan segíthetik megőrizni az intestinaális flóra egyensúlyát, és ezáltal megelőzhetik az enteritis kialakulását. A több tanulmányban vizsgált PB-k hatásának az értékelését és a szisztematikus feldolgozást, statisztikai elemzést jelentősen megnehezíti az alkalmazott baktériumtörzsek heterogenitása, a különböző dózisa, eltérő időtartamú adása. Mindezen zavaró tényezők mellett egy közelmúltban megjelent rendszerezett összefoglalásban úgy találták, hogy valószínűleg hatásos a PB-k adása az antibiotikus kezeléshez kapcsolódó hasmenés kivédésében, de mivel a bizonyítottság nem egy adott baktériumtörzsről, hanem általánosságban a PB-k szerepére vonatkoztatva lett meghatározva, az előbb említett nagyfokú (baktériumtörzs) diverzitás miatt az evidenciaszint csak alacsony volt (3). A *Saccharomyces boulardi* és a *Lactobacillus rhamnosus* GG az a két törzs, melyekkel még viszonylag magasabb evidenciaszintű vizsgálati eredmények jelentek meg a szakirodalomban (4, 5).

Az antibiotikum adása mellett kialakuló hasmenés megelőzésére a PB-k valószínűleg hatásosak (különösképpen a *S. boulardi* és a *Lactobacillus* GG), de további jól megtervezett és kivitelezett vizsgálatok metaanalízise szükséges ahhoz, hogy magas szintű bizonyítékok igazolják a hatását és széles körben lehessen javasolni rutinszerű adásukat.

Clostridium difficile-infekcióban hatásos a PB?

A legtöbbször antibiotikum adása után kialakuló *Clostridium difficile*-infekció (CDI) egyre nagyobb problémát jelent nemcsak a felnőtt gasztroenterológiában, infektológiában, hanem a gyermekgyógyaszatban is. Logikusnak tűnik, hogy a meggyengült baktériumflóra „megerősítése”, illetve a *C. difficile* elszaporodása megakadályozása céljából probiotikus törzseket adjunk a csecsemőknek, gyermeknek, különösképpen, ha széles spektrumú vagy kombinált antibiotikus kezelést kapnak(tak). 23 RKT metaanalízise után készített rendszerezett összefoglalóban úgy találták, hogy a CDI kialakulását 64%-kal csökkentette, ha prevenció célból PB-t kaptak a gyermekek az antibiotikum mellé (6). A kapott eredmény evidenciaszintjét némileg csökkentette, hogy nagyon kevés volt a CDI előfordulása mind a kezelt, mind a kontrollcsoportokban. Több összefoglaló véleménye szerint megbízható evidencia CDI-ben csak a *Saccharomyces boulardi* PB-vel van (7, 8), a többi PB-re csak alacsony evidenciaszint vagy a bizonyíték teljes hiánya a jellemző.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontjából vizsgálva ezeket a közleményeket azt látjuk, hogy az eredményeik értékét gyengíti, hogy nagyon alacsony a vizsgált csoportokban a CDI frekvenciája. A közepes szintű evidenciát csak a *Saccharomyces boulardi* PB esetében találtak a vizsgálatok.

Infekciós eredetű akut hasmenésben eredményes a PB kezelés?

Racionális elméleti elképzelés, hogy jótékony baktériumtörzseket adva, megakadályozzuk a pathogen baktériumok és/vagy vírusok elszaporodását. Így nem meglepő, hogy a fertőzőes eredetű hasmenés kezelésében több törzs is hatásosnak bizonyult. A *Saccharomyces boulardi* az enteritis időtartamát 1 nappal, a kórházban eltöltött időt 20 órával rövidítette meg (5). Ugyancsak magas szintű evidencia igazolja, hogy a *Lactobacillus rhamnosus* GG csökkenti a hasmenés frekvenciáját (4, 5), és közepes szintű bizonyíték van arra, hogy a *L. reuteri* is hatásos az infekciós eredetű hasme-



nésben (9). A viszonylag magasabb evidenciaszintek ellenére nagyon változó az egyes vizsgálatokban talált hatás nagysága és így nehezen lehet megmondani, hogy mely PB-t, milyen dózisban és mennyi ideig kell adni (10).

Az akut infekciós eredetű hasmenés kezelésében valószínűleg hatásos néhány törzs adása, de további vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy pontosan tudjuk azt, hogy a különböző baktériumtörzsek, különböző dózisa milyen hatásokat fognak kiváltani akut fertőzőes gastroenteritis kezelésében gyermekkorban.

Elhúzódó hasmenés terápiajában effektív a PB?

Az elhúzódó hasmenés (több mint 14 napig tartó enteritis) gyakori probléma a fejlődő világban, ahol az enteritishez kapcsolódó halálozás egyharmadért felelős. Metaanalízis vizsgálta PB hatását a hasmenés időtartamára, a székletfrekvenciára az ötödik napon, valamint a kórházi ápolási időre – 4 RKT adatainak a feldolgozásával (11). A szisztematikus összefoglaló során igazolódott, hogy PB adása 4 nappal csökkenti a hasmenés időtartamát, továbbá két RKT-ban csökkent a székletek frekvenciája, egy RKT-ban pedig csökkent a kórházban tartózkodás ideje is, de ennek a tanulmánynak az értékét csökkenti – ezért fenntartással lehet csak elfogadni – az esetszámok alacsony volta.

A metaanalízis eredménye reménykeltő, de nem meggyőző, így jelenleg nem ajánlott rutinszerűen a probiotikus készítmények adása elhúzódó hasmenésben.

IBS kezelésére használható a PB?

Régóta ismert a kapcsolat a funkcionális gastrointestinális kórképek és a megváltozott intestinalis bélflóra, a dysbiosis között, ezért nem meglepő, hogy számos tanulmány kereste az összefüggést a PB adása és a funkcionális tünetek esetleges csökkenése között.

Rendszerezett összefoglaló vizsgálta a különböző PB-k hatását funkcionális gastrointestinális kórképek kezelésében (12). A metaanalízis a *Lactobacillus rhamnosus GG* és a *L. reuteri DSM 17938* szignifikáns hatását mutatta ki a funkcionális hasi fájdalom különböző formáiban (funkcionális hasi fájdalom – FAF, funkcionális dyspepsia – FD és irritábilis bél szindróma – IBS), a legjelentősebb hatást a három forma (FAF, FD, IBS) közül az IBS-sel kapcsolódó formában lehetett igazolni. Az LGG és *L. reuteri DSM 17938* nem változtatta meg

a fájdalom frekvenciáját, a jótékony hatást a fájdalom intenzitásának a csökkentésében lehetett igazolni. Egy másik, azonos évben megjelent rendszerezett összefoglaló az irodalom szisztematikus átvizsgálása és a kiszűrt RKT metaanalízise után hasonló következtetésekre jutott a PB-k hatásáról a funkcionális gastrointestinális kórképekben, és így tovább erősítette a korábban közölt megfigyeléseket, következtetéseket (13).

Meg kell jegyezni, hogy a metaanalízisek validitását jelentősen korlátozta a baktériumtörzsek heterogenitása, és a feldolgozott RKT-ben alkalmazott PB-k eltérő dózisa. Továbbra sem ismert és így nem ajánlható rutinszerűen, hogy milyen probiotikus készítmény és milyen dózisban adandó funkcionális hasi kórképek kezelésére gyermekkorban.

Van hatása a PB-knek obstipációban?

A PB-k effektivitását az obstipáció (mint a funkcionális gastrointestinális kórkép) kezelésében négy RKT metaanalízise vizsgálta (12). Sem a székletek frekvenciáját nem növelte egyértelműen, sem a széklet konzisztenciáját nem javította szignifikánsan a per os adott baktérium készítmény. A metaanalízis a tanulmányok feldolgozása és szisztematikus kiértékelése után nem talált meggyőző evidenciát arra, hogy a PB-k hatásosabbak, mint a placebo a gyermekkori obstipáció kezelésében.

A rendszerezett összefoglaló következtetése, hogy funkcionális obstipáció kezelésében nem igazolt a PB hatásossága.

Megelőzhető vagy kezelhető a csecsemőkori kólika PB-vel?

A csecsemőkori kólika és a baktériumflóra közötti összefüggés feltételezésének számos elméleti alapja van, hiszen ismert, hogy a bélnek saját idegrendszere van („brain of the gut”), és ugyancsak ismert, hogy a bélben levő baktériumközösség egy már már önálló szervként aposztrofált ökoszisztémát alkot. A kettő „egymásra hatása”, folyamatos kommunikálása jól ismert tény, így nem meglepő, hogy több tanulmány próbálta megtalálni a dysbiosis és a kólika közötti összefüggést és próbálta megbizonyítani, hogy PB-k adását követően a csecsemőkori hasi fájdalom csökkenni fog.

L. reuteri DSM 17938 10^8 CFU dózisban naponta adva, a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők esetében szignifikánsan csökkentette (7 nap után 50%-ra, 21 nap után 30%-ra) a kólika tüneteit, s mindemellett biztonságos és jól tolerálható is volt (14). Egy ugyancsak placebokontrollált RKT során



ugyanezen *L. reuteri* DSM 17938 törzsszel, hasonló dózissal végzett vizsgálatok során ugyancsak szignifikánsan csökkent a kólika előfordulása az anyatejjel táplált csecsemők között (15).

Nemrég megjelent rendszerezett összefoglaló 3 RKT adatait feldolgozva arra a következtetésre jut, hogy az anyatejjel táplált csecsemők esetében bizonyítottan csökkenti a *L. reuteri* két törzse (SS730 és DSM 17938) a kólika frekvenciáját és időtartamát. Ugyanakkor megjegyzi, hogy mindhárom RKT esetszáma alacsony volt és azt javasolja, hogy független, multicentrikus RKT lenne szükséges ahhoz, hogy a mindennapi gyakorlatban elterjedhessen a PB adása hasfájós csecsemők esetében (16).

Ugyancsak a közelmúltban megjelent rendszerezett összefoglaló és metanalízis a Medline, Embase és a Cochrane Library szisztematikus átvizsgálása után 12 kettős vak RKT-t dolgozott fel, és azt talál-

ta, hogy hat tanulmányban a PB csökkentette a kólika előfordulását hatban pedig nem (17). Ez a metaanalízis is úgy találta, hogy a *L. reuteri* két törzse az anyatejjel táplált csecsemők esetében bizonyítottan csökkentette a fájdalom/sírás előfordulását, de hasonlóan az előző rendszerezett összefoglalóhoz (16) úgy vélte, hogy nincsen még elég evidencia arra, hogy rutinszerűen ajánlható legyen a PB csecsemőkori kólika megelőzésére vagy kezelésére.

Nagyobb esetszámú, független, pontosabban megtervezett és szigorúbban kivitelezett vizsgálatok szükségesek nemcsak az anyatejes, hanem a tápszerrel táplált csecsemők esetében is ahhoz, hogy a PB-k adása a mindennapi gyakorlat része lehessen a csecsemőkori kólika kezelésében.

Irodalom

- Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:31-38.
- Bertazzoni E, Donelli G, Midtvedt T, Nicoli J, Sanz Y. Probiotics and clinical effects: is the number what counts? *Journal of Chemotherapy* 2013; 25(4):193-212
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11):CD004827
- Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep; 38(5):467-76.
- Floch MH, Walker AW, Madsen K, et al. Recommendations for Probiotic Use-2011 Update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S168-S171
- Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane Library* 2013, Issue 5.
- Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun; 15(3):251-62.
- O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Infection* 2014; 42:43-59.
- Shornikova AV, Casus I, Isolauri E, et al. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:399-404.
- Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Overview of Reviews Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2013, 8:1123-1137.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No. CD007401.
- Kortnerink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2013 nov. 16. doi:10.1111/apa.12513
- Horvath A, Szajewska H. Probiotics, prebiotics, and dietary fiber in the management of functional gastrointestinal disorders. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 108:40-48.
- Savino LC, Tarasco V, Palumeri E. *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 2010, 126:526-533
- Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. of Pediatrics* 2013 feb.; 162(2):257-62
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2013; 13:186.
- Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013 Dec 1; 167(12):1150-7.

Útravaló–tudnivaló

Magas evidenciaszint

- Funkcionális hasi fájdalom IBS formájában a *Lactobacillus rhamnosus GG* és a *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 csökkenti a fájdalom intenzitását
- L. reuteri* DSM 17938 10^8 CFU dózisban adva a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők esetében szignifikánsan csökkenti a kólikát.

Közepes evidenciaszint

- Az antibiotikum adása mellett kialakuló hasmenés megelőzésében a *Saccharomyces boulardii* és a *Lactobacillus rhamnosus GG* eredményes lehet.

- A *Clostridium difficile*-infekció megelőzésében a *Saccharomyces boulardi*-tartalmú PB adása hatásos lehet.
- Az infekciós eredetű hasmenés kezelésében a *Saccharomyces boulardi*, a *Lactobacillus rhamnosus* GG és a *Lactobacillus reuteri* hatásos lehet

Alacsony evidenciaszint

- Elhúzódó hasmenés esetében a PB adása nem javasolt.
- Obstpáció kezelésében a PB-k nem hatásosak.

És végül néhány gyakorlati tanács:

1. Egy adott klinikai szituációban, egy adott baktériumtörzsnek a bizonyított hatása nem extrapolálható más baktériumtörzsrre – azaz csak olyan PB-t adjunk, melynek hatása bizonyított.
2. Egy adott PB bizonyított hatása egy adott kórképről nem extrapolálható egy másik kórképre – azaz csak arra a „bajra” adjuk, amire bizonyított a PB jótékony hatása.
3. Egy adott PB hatása csak a megfelelő koncentrációban és beviteli formában várható el, több baktérium keverékeként már más klinikai hatással kell/lehet számolni – azaz a PB-t ne adjuk keverékbe, ha a hatása szélóban igazolt.
4. Csak olyan PB-t adjunk, melynek a pontos megnevezése (faj, törzs stb.) és koncentrációja (CFU/ml) jól beazonosítható és ellenőrizhető – azaz csak azt adjuk, amiről pontosan tudjuk, hogy mi van benne és az mennyit tartalmaz.
5. A legfontosabb üzenet, hogy antibiotikum adása alatt/közben adott, igazolt hatású probiotikum lehet ugyan, hogy csökkenti a hasmenés kialakulását, de a normális baktériumflóra regenerálódását nem fogja biztosítani – azaz a lelkiismeretünket nem nyugtathatjuk meg probiotikum adásával, miközben esetleg feleslegesen adtunk antibiotikumot csecsemőknek, gyermeknek.

IDEÁLIS MEGOLDÁS
PÉPES ÉTKEZÉS
BEVEZETÉSÉHEZ

**Milumil
Sinemil**

Egészséges és allergiás
csecsemők **allergén-
szegény** táplálására:

- ✓ Tejmentes
- ✓ Laktózmentes
- ✓ Gluténmentes
- ✓ Szójamentes
- ✓ Tojásmentes

**Rizs és szentjános-
kenyérmag alapú pép:**

- ✓ Növényi fehérjével
- ✓ Esszenciális és szemi-esszenciális aminosavakkal
- ✓ Többszörösen telítetlen esszenciális zsírsavakkal
- ✓ Fontos vitaminokkal és ásványi anyagokkal



Gyemekkori absence epilepszia

Childhood absence epilepsy

Hollódy Katalin dr.

PTE Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika

E-posta: hollody.katalin@pte.hu

A Nemzetközi Epilepszia Ellenes Liga (máig is funkcionál, bár sok tekintetben vitatott) 1989. évi besorolása szerint az ún. idiopathiás generalizált epilepsziák közé tartozik a gyemekkori absence epilepszia.

A tiszta absence epilepszia 4–8 éves kor között jelentkezik az egyébként negatív perinatalis anamnézisű, életkornak megfelelő pszichomotoros fejlődést mutató gyermeknél. Kezdetben napi 1–2, majd akár napi több tíz, akár több száz absence is jelentkezhet. Általában néhány másodpercig (4–20 s) a gyermek tudatzavart, a mozgásában vagy beszédében való megrekedést látunk (pl. felelés, játék vagy zongorázás közben megtorpan). Finom tónusos vagy clonusos jelenségek, vegetatív tünetek kísérhetik.

A rohamok közötti időszakban készült interictalis EEG-felvételen általában normális háttértevékenység látszik.

Az ictalis EEG igen jellemző: egy secundum alatt 3 túske-hullám minta látszik, ami folyamatos, bilaterális-szinkron, szimmetrikus. Hyperventillatio provokálja. A túske- és a hullámkomponens alakja betegként változik.

A gyemekkori absence epilepsziát nagyon könnyű *diagnosztizálni* (ha gondolunk rá), az EEG egyértelmű. Koponya-MR-vizsgálat nem szükséges.

Kezelés: ethosuximid, valproat vagy lamotrigin az elsőként választandó szerek.

Prognózis: igen jó, a betegek többsége meggyógyul.

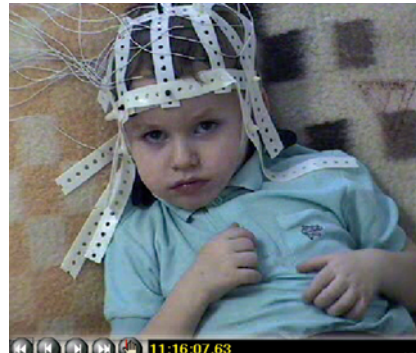
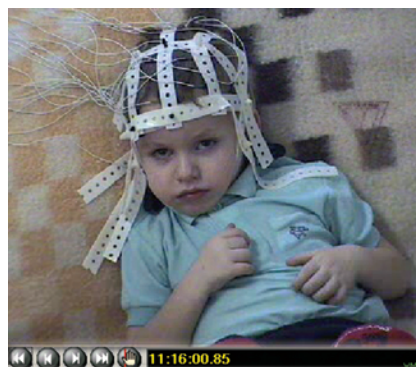
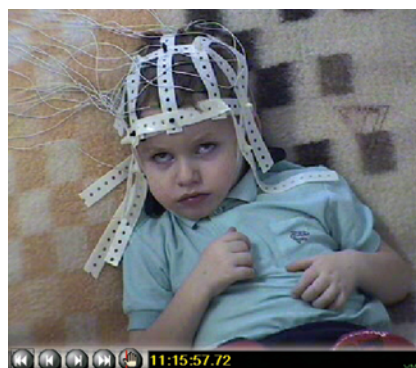
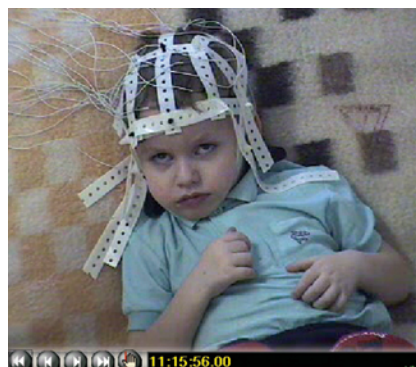
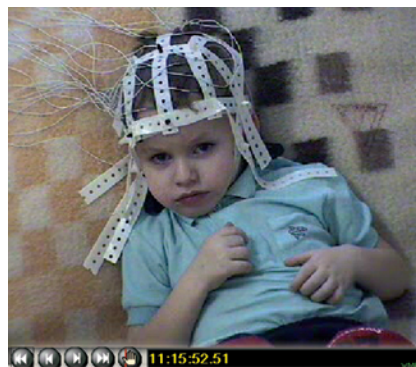
Betegtörténet

A gyermek perinatalis anamnézise negatív. Pszichomotoros fejlődése megfelelő ütemű. Felvétele előtt pár héttel kezdték el megfigyelni, hogy napjában többször tevékenységében megreked, fejét egy kissé felemeli, a szemgolyók felfelé csúsznak, révetegen néz. Pár másodpercig tart.

Video-EEG készült: az éber állapotban készült videofelvételen több alkalommal láttuk a panaszolt klinikai tünetet. A mellékelt képeken (1. ábra) látszik, hogy

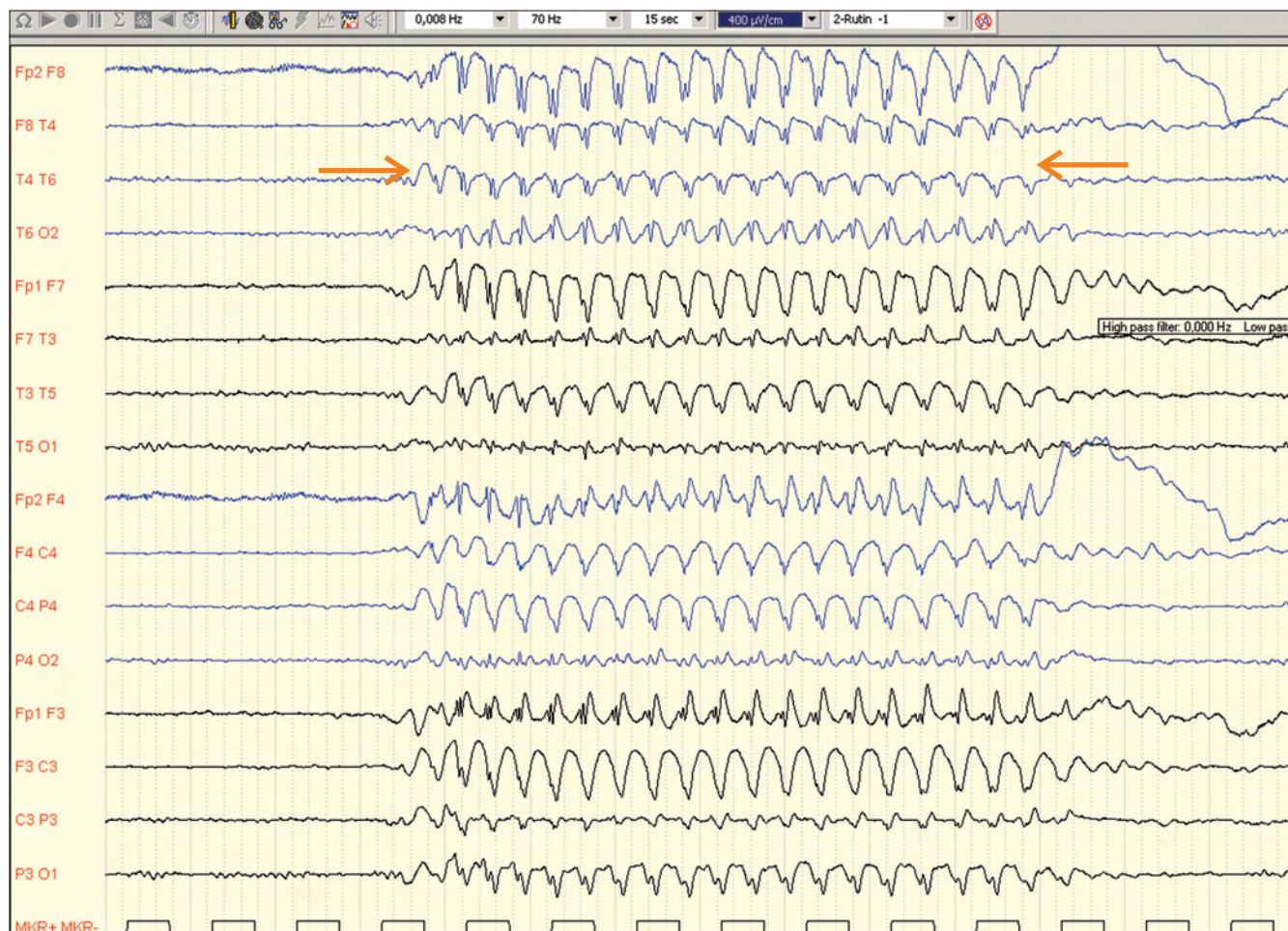
11 óra 15 perc 52 másodperckor élénken néz,
11:15:56-kor a bulbusok felfelé csúsznak,
11:15:57-kor a sclera igen jól látszik,
11:16:00-kor még egy kicsit réveteg a tekintete,
11:16:07-kor már újra élénken figyel.

1. ábra: Képsorozat: Gyemekkori absence roham video-EEG felvétele (magyarázat a szövegben)

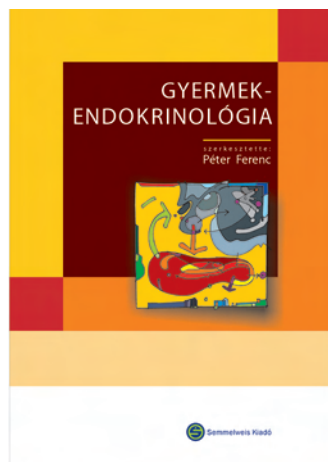




A szinkron készült EEG-felvétel a normális, életkorra jellemző háttértevékenység hirtelen megszűnik a roham kezdetekor és 8 secundum időtartamban látjuk a típusos 3 c/s túske-hullám mintát (2. ábra).



2. ábra: 3 Hz generalizált, bilateralis-szinkron, szimmetrikus túske-hullám minta. Háttértevékenység életkornak megfelelő (az erősítés miatt a képen nem látható)



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Péter Ferenc Gyermekeendokrinológia

A könyv a klasszikus endokrin fejezeteken (növekedés, pubertás, nemi differenciálódás, mellékvese, pajzsmirigy, kalcium- és csontanyagcsere, diabetes mellitus) kívül olyan határterületekkel is foglalkozik, mint az auxológia, képalkotó eljárások, ortopédia, nőgyógyászat, obezitológia, immunológia, anyagcsere-betegségek, gasztroenterológia, nefrológia, pszichológia vagy endokrin szindrómák, valamint az újabb területekkel, mint molekuláris endokrinológia vagy malignus betegségek kezelésének endokrin vonatkozásai.

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

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

Transzgénikus állatok az orvosbiológiai kutatásokban

Transgenic animal models in biomedical research

Pap Domonkos¹, Himer Leonóra dr.^{1,2}, Sziksz Erna dr.^{1,2}, Vannay Ádám dr.^{1,2}

¹ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest (Kutatócsoport vezető: Tulassay Tivadar dr.)

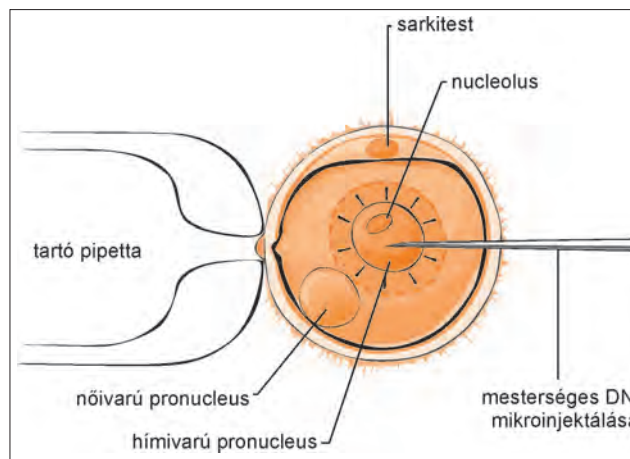
² Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

E-posta: vannay.adam@med.semmelweis-univ.hu

A humán betegségek tanulmányozásában fontos szerepet játszanak az ún. transzgénikus állatok, melyek génállománya mesterségesen előállított és/vagy más fajból származó gént (transzgént) hordoz. Az alapkutatásban széleskörűen elterjedt a transzgénikus állatok alkalmazása, mert általuk lehetővé válik a specifikusan megváltoztatott gének fenotípusra kifejtett hatásának hatékony és gyors elemzése. Így megismerhető a különböző gének és a róluk átiródó fehérjék pontos funkciója. Transzgén állatok létrehozásához elsősorban gyorsan szaporodó, kis tápanyag- és helyigényű beltenyésztett, homogén genetikai háttérrel rendelkező egereket használunk.

Transzgénikus állatok létrehozása során először meg kell tervezni azt a transzgén DNS-szakaszt, amelyet be akarunk juttatni az állat genomjába. A bejuttatott transzgéntől függően az általa létrehozott genomiális változások járhatnak új funkciók megjelenésével (pl. fokozott növekedési hormontermelés), de járhatnak funkciók elvesztésével is (ún. knockout, azaz génkiütött állatok). A transzgénnek tartalmaznia kell a kívánt struktúrgént (pl. inzulin), vektor-DNS-t, mely segíti a transzgént, hogy beépüljön a gazda DNS-ébe, továbbá regulátor szekvenciákat, melyek a gén kifejeződéséért felelnek. A beépülés sikeressége a transzgénnel együtt beépített szelekciós markerek (ún. riporter gének) segítségével ellenőrizhető, melyek látványosan expresszálnak (riporter) fehérjét kódolnak (pl. zöld fluoreszcens protein, luciferáz, β -galaktozidáz).

Transzgénikus állatok előállítása több módon lehetséges. A klasszikus módszerek közé tartozik a transzgént tartalmazó őssejtek bejuttatása hólyagcsíra állapotú embrióba, továbbá a transzgént közvetlenül a megtermékenyített petesejt egyik (általában apai eredetű) magjába is beinjektálhatjuk (1). Mindkét módszer esetében a mesterségesen manipulált embriókat visszajuttatják átlagos egerek



1. ábra: Transzgén beinjektálása a petesejtbe (Kép forrása: www.translating-science.pbworks.com/w/page/23087301/Live-stock)

méhébe, ahol azok kifejlődnek amennyiben nincs letális következménye az újonnan bevitt vagy éppen kiütött génszakasznak. A transzgén beépülése az utódok farkából vett DNS-mintából ellenőrizhető. Az utódok az új tulajdonságra nézve heterozigóták lesznek, ezért ezeket egymás között tovább kell pároztatni, hogy a transzgén szempontjából homozigóta törzset kapjunk.

Korábban nem tudták megjósolni, hogy a bevitt mesterséges génszakasz a kromoszómákon belül hová integrálódik, ennek eredményeképpen a transzgenezis által okozott genetikai módosulások előre pontosan nem megjósolható és káros genetikai elváltozásokhoz vezethettek. Ma már a létrehozhatunk olyan transzgén állatokat (a DNS-szekvencia pontos ismeretével, valamint helyspecifikus rekombinááz enzimekkel), melyekben szövet- és sejtspecifikusan, valamint időben szabályozott módon gátlódnak avagy expresszálnak bizonyos fehérjéket (2).

A transzgénikus egerek gyakorlati hasznára jó példa, hogy általuk tanulmányozhatóvá vált különböző vírusok, mint például a járványos gyermekbénulásért felelős humán poliovírus fertőzés lefolyásának pontos mechanizmusa.

A normál egereket nem tudja megfertőzni a humán poliovírus, mert sejtjeik nem expresszálnak azt a sejtfelszíni receptor, melyhez a vírus képes kapcsolódni. Transzgénikus úton az egerekbe juttatva a receptor génjét azok később képesek voltak kifejezni azt sejtjeiken. A vírus az egerekben expresszálnak emberi eredetű receptoron keresztül már meg tudta fertőzni az egereket is, így kialakult bennük a paralízis, valamint más, a betegséghez



kapcsolható tünet is, ezáltal tanulmányozhatóvá vált a vírus pontos patomechanizmusa (3, 4). Az állatok kísérleti felhasználása során felgyülemlett tapasztalatok, megismert mechanizmusok és felderített molekuláris útvonalak nemcsak a kísérleti állatra magára jellemzőek, hanem az így szerzett ismeretek jelentős részének van humán vonatkozása is, ezért elengedhetetlen részei a genetikailag módosított állatok a modern orvosbiológiai kutatásoknak.

Köszönetnyilvánítás

Vannay Ádám a Bolyai János Ösztöndíj birtokosa; a közlemény az MTA Bolyai-ösztöndíj; az OTKA NK 84087/2010, K 105530, PD 105361, és a TÁMOP 4.2.2B.B-10/1-2010-2013 támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Gordon JW, Scangos GA, Plotkin DJ, et al. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980; 77(12):7380-4.
2. Thomas KR, Capecchi MR. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. Cell 1987; 51(3):503-12.
3. Ren R, Racaniello VR. Human poliovirus receptor gene expression and poliovirus tissue tropism in transgenic mice. J Virol. 1992 Jan;66(1):296-304.
4. Orban PC, Chui D, Marth JD. Tissue – and site – specific recombination in transgenic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 89(15):6861-6865.

Útravaló–tudnivaló

- Transzgén állatoknak nevezzük azokat az élőlényeket melyek genomját mesterségesen, molekuláris genetikai eszközökkel módosították oly módon, mely a természetben nem jöhetett volna létre.
- Genetikailag módosított állatok segítségével megismerhető az egyes gének és a róluk átíródó fehérjék pontos funkciója.
- A transzgén állatokkal végzett kísérletek során megszerzett ismeretek hozzájárulhatnak az emberi betegségek patomechanizmusának pontosabb megértéséhez.

Tesztkérdések

1. Lehetséges olyan transzgénikus egerek létrehozása, melyek sejtjei humán eredetű, működőképes receptorokat hordoznak?

- a) Nem lehetséges, mert különböző fajokról van szó.
- b) Lehetséges, de az így megjelenő receptorok nem lesznek működőképesek.

- c) Lehetséges, és ezáltal állatokban is tanulmányozhatóvá válnak humán vírusok, vagy akár genetikai betegségek is.
- d) Nem lehetséges, mert az állatokban immunválasz alakulna ki az idegen fajból származó fehérje ellen.
- e) Nem lehetséges, mert a tudomány még nem tart ezen a szinten.

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!

Újabb lehetőségek a koraszülöttek postnatalis cardiovascularis adaptációjának elősegítésében

Tulassay Tivadar dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Tulassay Tivadar dr.

1083 Budapest, Bókay u. 53.

E-posta: tulassay.tivadar@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A magzati életből az extrauterin életbe való átmenet az egyik legtöbb kockázatot jelentő időszak. Fiziológiai körülmények között is olyan élettani szabályozásváltozások zajlanak le, amelyeket a későbbi élet során sosem figyelhetünk meg, sőt némely faktort, ill. bizonyos hormonok koncentrációját a későbbi időszakban biztosan kórosnak tartunk. A postnatalis adaptáció sikere ugyanis több szerv egyszerre történő alkalmazkodásán múlik, amelyben redundáns mediátorok irányítják a folyamatokat. Ezek közül is elsődlegesnek kell tekintsük a cardiovascularis és respirációs egyensúlyt vezénylő endokrin rendszereket: a kortizolt és a katekolaminokat. Ezek megfelelő aktivitásának kialakulásában döntő szerepet játszik a vajúadás és maga a szülés folyamata. Ennek elmaradása (pl. helytelen vagy túl megengedő indikáció alapján végzett császármetszés) még érett újszülöttben is veszélyezteti a magzati tüdőfolyadék kellő időben történő eliminációját és cardiovascularis instabilitást okoz. Koraszülöttben az éretlen endokrin rendszer és a nem megfelelően arborizált kapilláris érhálózat, illetve az érrendszer elégtelen szimpatoadrenerg receptor sűrűsége további kóros adaptív folyamatok alapja lehet.

Kulcsszavak születés utáni adaptáció, kortizol, szimpatoadrenerg rendszer, magzati tüdőfolyadék, vajúadás

Bevezetés

Az emberi megtermékenyítéssel elinduló biológiai program méhen belüli folyamatáról vajmi keveset tudunk. Korai humán megfigyelésekből, elvetélt embriókon végzett megfigyelésekből közelítő elképzeléseink voltak, ezek zöme morfológiai leírás volt. Állatkísérletekből az elmúlt fél évszázad során számos olyan megfigyelés látott napvilágot, amelyet az emberi fejlődésre is alkalmazhatónak vélnek. Különösen a genetika fejlődése tett látványossá egyes folyamatokat, ahol a génhibák, ill. a genetikai információ egyes eltérései megmagyaráztak kóros eltéréseket. Egyes gének elcsendesítésével és a hatásuk megváltozásával pedig következtethetünk a fejlődés és működés néhány elemére. Mindazonáltal a szabályozások hálózatos megvalósulása, és az, hogy a gén-fehérje-működés szekvencia nem konzekvensen és kizárólagos formában valósul meg, sok kérdést nyitva hagyott. További jelentős lehetőséget kínál a morfológiai vizsgálóeljárások hatalmas fejlődése: neminvazív módon le tudjuk képezni a méhen belül fejlődő magzatot. Ezek a vizsgálatok nemcsak az anatómiai viszonyokat írják le (s nagy összehasonlító adatbá-

zisokkal összevetve képesek vagyunk megbecsülni egy adott fejlődési állomás normális antropometriai viszonyait), hanem a vizsgálatokból sok esetben az adott szerv működésével kapcsolatos adatok is nyerhetők.

Minden hatalmas fejlődés, praenatalis diagnosztikai előrehaladás ellenére a biológia és az orvostudomány messze van attól, hogy biztonsággal meg tudja mondani, hogy a fejlődés egyes pillanatait mi határozza meg. Nem tudjuk pontosan, hogy melyik fázisban kapcsol be egy gén, annak milyen hatásai vannak, a gén működése meddig tart, milyen egyéb társuló génekkel van összefüggésben, s főképpen nem értjük, hogy a génaktiváció eredményeképpen szintetizálódó fehérje milyen konformációváltozáson megy át, hogy valóban el tudja látni hibamentesen a feladatát.

A születés utáni adaptáció folyamatát már sokkal pontosabban ismerjük, hiszen a méhen kívüli élet első óráit, napjait a múlt század 60-as éveitől kezdődően szisztematikusan tanulmányozták az akkor kialakulófélben lévő új diszciplína, a neonatológia művelői. A kutatások és a nanotechnológia által emberi magzatban, ill. újszülöttben lehetővé váló neminvazív mérőmódszerek jelentősen pon-



tosították a cardiovascularis és pulmonalis adaptáció egyes elemeit. Sőt, a szervezet homeosztázisát biztosító, de a közvetlen születés utáni adaptációban nem látványos feladatot betöltő többi szerv működés változása is a figyelem középpontjába került (pl. folyadék- és elektrolit-háztartás, immunválaszok, endokrin adaptáció stb.).

A fiziológiás újszülöttkori átállás a méhen kívüli életre néhány alapvető komponensen múlik:

- A tüdő folyadék felszívódása.
- Felületaktív folyadékfilm kialakulása az alveolusok felszínén.
- Aktív légző mozgások.
- A magzati és az újszülöttkori keringés átrendeződése.
- Csökkenő tüdő vascularis rezisztencia és növekvő tüdő vérátáramlás.
- Az átmenet megfelelő endokrin háttere.

Minden vizsgálat azt hangsúlyozza, hogy az életteni és problémamentes átálláshoz szükséges a vajúadás, amely a magzatban az adaptációhoz nélkülözhetetlen felkészítést elindítja.

Cardiovascularis adaptáció

A magzatban a placenta révén relatíve jól oxigénált vér a köldökzsinóron és a ductus venosuson keresztül jut a jobb pitvarba, ahonnan a foramen ovalén át közvetlenül segíti a bal kamra munkája révén az agyi és a coronariakeringést. Ugyanakkor a fetalis életben a jobb kamra működése dominál: a teljes szív működés közel 2/3-át végzi (1). Születés körül a két kamra együttes perctérfogata 450 ml/kg/min. A pulmonalis érellenállás 4-szer erősebb, mint a szisztémás vascularis rezisztencia. Míg a szisztémás érellenállás lassú, egyenletes emelkedést mutat a gestatio alatt, addig a tüdőerek ellenállása a 30. gestatiós héten átmenetileg csökken. A tüdőerek magas érellenállásáért elsősorban az alacsony szöveti pO_2 és vérátáramlás felelős. Ez utóbbi viszont gátolja a NO és a PGI_2 szintézisét és felszabadulását a tüdő epitheliumból. Születés után a ventiláció és az oxigenizáció, és a NO, valamint a PGI_2 felszabadulás együtt jár a pulmonalis vascularis rezisztencia csökkenésével.

A születés után, az alacsony ellenállású placenta eltávolításával nagyfokú változások indulnak el a keringésben. A perctérfogat majdnem duplájára emelkedik és mindkét kamra egyenlő mértékben vesz részt a szív munkájában. A megnövekedett perctérfogat elsősorban a tüdőbe, szívbe, vesébe, gastrointestinalis traktusba jut, s az oxigenizáció emelkedése következtében növeli e szervek energia ellátottságát. A bal pitvari magzati vér oxigén szaturációja 65% (2). A vajúadás és a szülés alatt a magzat a 30%-os oxigénszaturációt is tolerálja

acidosis kialakulása nélkül (3). Születés után, az élet első 5 percében az egészséges újszülött prae-ductalis oxigénszaturációja fokozatosan emelkedik 90% köré (4).

A születés utáni percekben létrejövő cardiovascularis változások, elsősorban a perctérfogat-növekedés mögötti szabályozás nem ismert, de a megfelelő endokrin változások nélkül nem megy végbe zavartalanul. A stabil endokrin felkészülés tehát előfeltétele a fiziológiás születés utáni cardiovascularis változásoknak.

A cardiovascularis adaptáció egyik legfőbb hormonális szabályozója a kortikoszteroid-hormoncsalád. Fetalis bárányok betamethason-kezelése növeli a tüdő vérátáramlását (5). Bennük a születés utáni szív működés is javul. Ugyanakkor az adrenalectomia megakadályozza a születés utáni vérnyomás-emelkedést és instabillá teszi az adaptációt. A szisztémás keringés adaptációját a kortikoszteroidok mellett a katekolaminok segítik elő. A vérnyomás, a perctérfogat és a bal kamrai kontraktilitás növekedéséért részben a béta-receptor-szignál és a megnövekedett cAMP felelős. Jóllehet a kortikoszteroidok és a katekolaminok szerepe jelentős, az autokrin és parakrin hatású NO és PGI_2 szerepét sem lehet elvitatni.

Koraszülöttek cardiovascularis adaptációja több szempontból is sérülékeny. Általános klinikai megfigyelés, hogy a koraszülöttek „kompenzált” shock állapotában születnek meg (6, 7). Ennek a placentaris transzfúzió elmaradása mellett az élettani magyarázata az, hogy az érrendszer kapillárisdenzitása nem megfelelő, bizonyos szervek (pl. agy) autoregulációja még nem működik, az érrendszer katekolaminreceptor érettsége elégtelen (elsősorban a béta-adrenerg receptorok relatív hiánya áll fenn). Ennek tükrében válik érthetővé, hogy a klinikai gyakorlatban a koraszülöttek közvetlen postnatalis ellátása során miért válik szükségessé volumenbolus adása és farmakológiai dózissú katekolaminok alkalmazása (8). A cardiovascularis instabilitás általában a 72 óra körül áll helyre, amely vérnyomásváltozással/emelkedéssel jár együtt. Ekkor következhet be pl. az autoregulációval nem védett agy vérzéses sérülése (9). A születés utáni instabil cardiovascularis állapotot elkerülhetjük, vagy legalábbis az instabilitást csökkenthetjük, ha a helyesen vezetett szülés kapcsán minden esetben alkalmazzuk a placentaris transzfúziót. Ezzel a „kompenzált” shock-ot javítjuk. Továbbá az utóbbi évek megfigyelései alapján nem tűnik indokolatlannak a kortizolszubsztitúció sem (10) (lásd később!). Kétségtelen ugyanakkor, hogy ezen a téren még nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok (11).

Az éretlen szimpatoadrenerg rendszer mellett a kortikoszteroidok relatív hiánya is fennáll. A magzat számára az anyai-transzplacentaris kortiko-



szteroidok jelentik a szükséges forrást. Bár a magzati életben az agy és a mellékvesék kiemelten védettek, megszületés után az adrenalis szteroid szintézis mégsem képes lépést tartani a kívánalmakkal (lásd később!).

A magzati ösztradiolszint folyamatosan emelkedik a gestatio harmadik harmadában, és érett újszülötteknél a vajúdas során tovább emelkedik. Mivel a placenta jelenti a forrást, a születés után drámaian lecsökken a szintje. Koraszülöttekben relatív ösztradioldepriváció áll fenn, amely a tüdőfejlődést érinti károsan (lásd később!), de befolyásolja a cardiovascularis stabilitást is. Újszülött majmok ösztradiol-szubsztitúciója tartósan magasabb átlagos artériás vérnyomást eredményezett. A mechanizmus ismeretlen. Ugyanakkor azt is fontos aláhúzni, hogy az ösztadiol cardiovascularis hatása összetett, majmokban a ductus arteriosus záródását is elősegíti.

Pulmonalis adaptáció

A tüdő születés utáni alkalmazkodásának több komponense van: a magzati tüdőfolyadék eltávolítása, a megfelelő légzőmozgások folyamatos jelenléte és a felületaktív anyag megfelelő kihelyeződése az alveolaris felszínre.

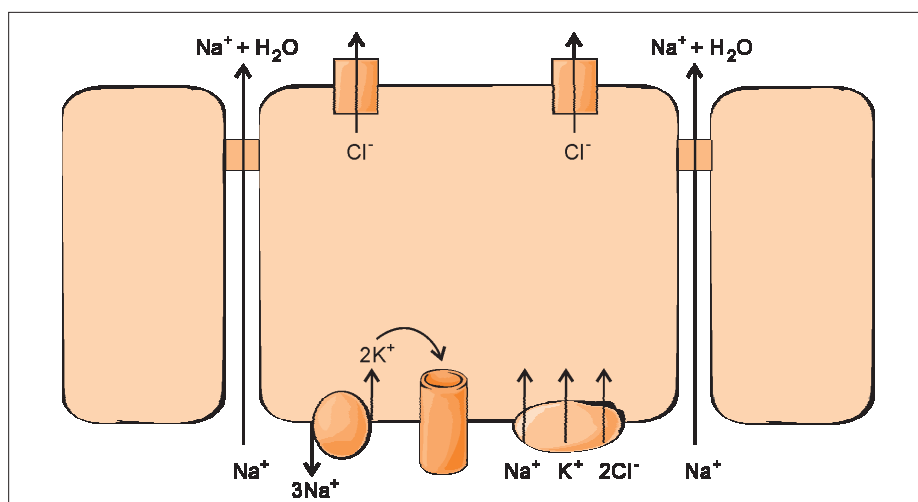
Magzati tüdőfolyadék

A magzati életben a légutakat folyadék tölti ki. A folyadékot a légúti epithelsejtek szekretálják, s a filtrátum az aktív Cl^- -transzport eredménye (1. ábra). Ennek megfelelően a magzati tüdőfolyadék Cl^- -tartalma magas, valamint a fehérjekoncentráció alacsony. Bár közvetlen humán mérések nem állnak rendelkezésünkre, bárányokban végzett kísérletek szerint a szekréció mértéke magas: 4 ml/kg/óra mértékig emelkedik a várandósság végére. A megfelelő mennyiségű tüdőfolyadék termelődése alapvető fontosságú a tüdőparenchyma optimális fejlődése szempontjából. Ismert, hogy például

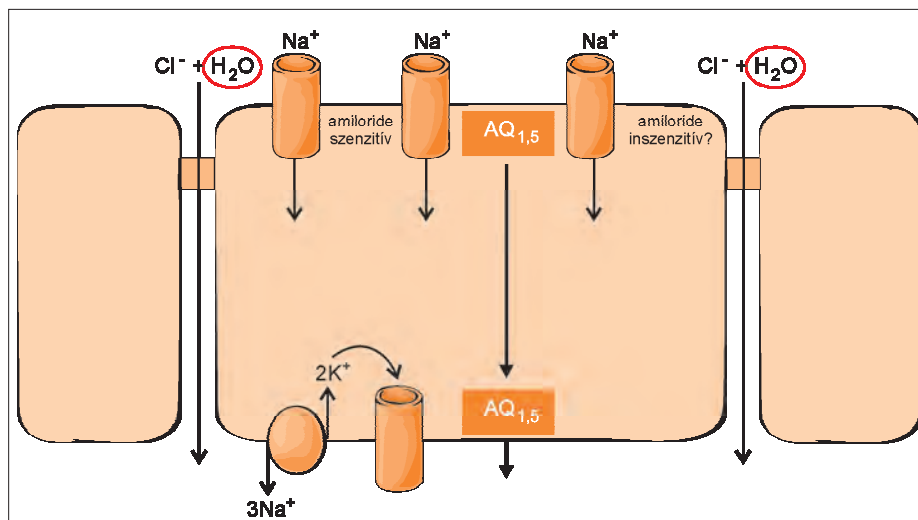
hernia diaphragmatica esetében a trachea vagy az adott oldali bronchus obstrukciója disztendálja a hypoplasiás tüdőfelet is.

Születés után azonban a tüdőfolyadék akadályozná a gázcserét, ezért fel kell szívódnia. Ez szintén elektrolittranszport segítségével következik be. A tüdőepithelium apicalis membránján lévő Cl^- -csatorna aktivitása leáll, s ugyanakkor a basolateralis membrán amilorid érzékeny Na^+ -csatornája lép működésbe (2. ábra).

A gyors Na^+ -reabszorpció elektrokémiai és ozmotikus változásokat indít el, s ennek eredményeképpen a sejtek között Cl^- - és H_2O -visszaszívás jön létre. A víz visszaszívását az aquaporin-1 és -5 csatorna működése is előmozdítja.



1. ábra: A tüdőfolyadék termelődésének celluláris mechanizmusa (szekretáló epithelium). A kloridcsatorna működése eredményeképpen az alveolusba kerülő aniont paracellulárisan Na^+ kíséri, és az ozmotikus gradiens kiegyenlítés miatt víz is. Az így termelődő tüdőfolyadék Cl^- -koncentrációja magas.



2. ábra: Az epithelialis Na^+ -transzport és az aquaporinok jelentősége születéskor (abszorbeáló epithelium). A postnatalis életben a tüdőfolyadék eliminációja szempontjából a legfontosabb a megfelelő alveolaris epithelsejt amiloridszenzitív Na^+ -csatorna folyamatos működése és a Cl^- -szekréció közötti egyensúly fennállása. A luminális membrán amilorid érzékeny Na^+ -csatorna működése kationt reabszorbeál, amelyet a Na-K-ATPáz juttat vissza a keringésbe. Az elektrokémiai gradiens fenntartása és az ozmotikus változások kiegyenlítése miatt a basolateralis membrán Na^+ -visszaszívását Cl^- és vízmolekula követi.



A tüdőfolyadék clearance-e rendkívül hatékony normális esetben. Az időben történő tüdőfolyadék eliminációja az alapja a megfelelő ventilációnak. Ennek elmaradása, késleltetése az újszülöttkori légúti betegségek előfordulását növeli (1. táblázat).

1. táblázat: A vajúdas nélküli császármetszésből világra jöttek körében magasabb a légúti betegségek előfordulása

	Császármetszés	Vaginalis szülés
Esetszám	15 212	8336
RDS	2,1%	1,4% ^a
Tranzitorikus tachypnoe	4,1%	1,9% ^a
Oxigénterápia	4,4%	2,5% ^a
Mechanikus ventiláció	1,3%	0,8% ^a

a = P<0,001

Jain L, Eaton DC: *Semin Perinatol* 2006; 30:34-43.

A tüdőfolyadék születés utáni visszaszívását, vagyis a megfelelő elektrolittranszporterek aktiválását a vajúdas által stimulált katekolaminok (elsősorban béta-adrenoreceptor-stimuláció) idézi elő. További serkentő faktorok: cAMP-protein-kináz A analógok, foszfodiészteráz-gátlás, alveolaris pO₂-változás (in utero 3% oxigén, postnatalisan 21%). A vajúdas indukálta endokrin aktiváció hiánya és a következményesen lassúbb tüdőfolyadék elimináció érett újszülöttekben átmeneti légzésszavart okoz (tranzitorikus tachypnoe). Amennyiben ugyanez a folyamat koraszülöttekben történik, akkor az amúgy is éretlen endokrin aktiváció (lásd később!) okozta tüdőfolyadék perzisztálása egybe-

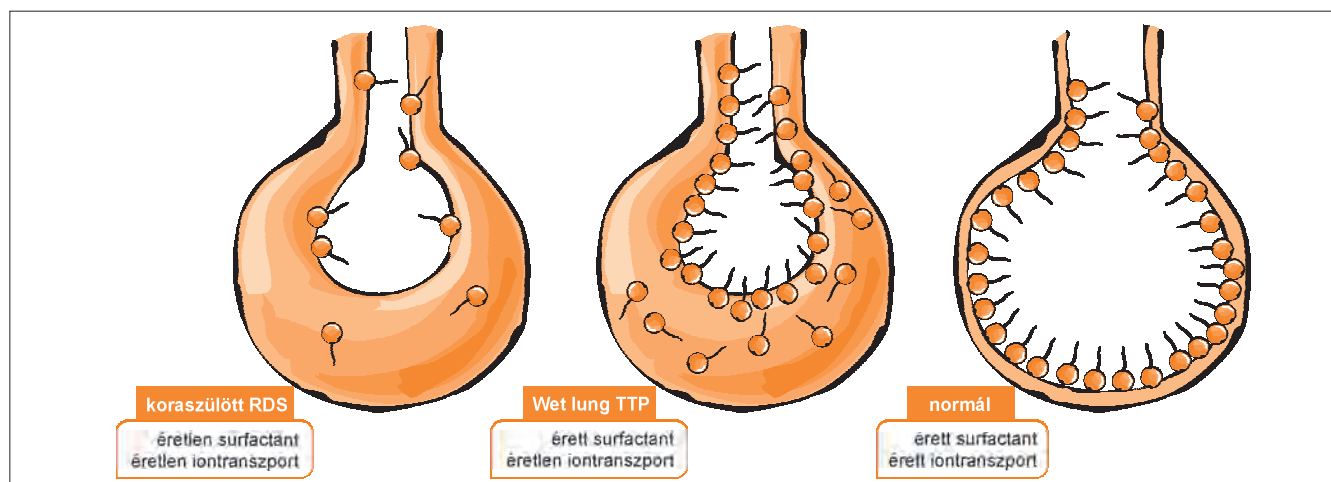
esik a felületaktív anyag hiányával, s kettő együtt fokozottabb légzési elégtelenséget okoz (3. ábra). A felületaktív anyag jelenlétének fontosságát hangsúlyozzák azok a kísérletek, amelyekben újszülött bárányok tüdejét feltöltötték izotoniás sóoldattal. Az artériás pO₂ azonnal lezuhant. Surfactant hozzáadása viszont javította az oxigenizációt, természetesen nem a normális szintre (12).

Felületaktív anyag (surfactant) és a tüdőérés

A várandósság 32. hete körül a fejlődő légutak 17. generációja jelenik meg. Ezekből jön létre a harmadik trimeszter folyamán a kb. 4 millió distalis sacculus (bronchiolus és alveolus-zsák), amely azután az alveolusok kialakulást eredményezi. A 22. gestációs héttől kezd el szintetizálódni a surfactant protein, azonban döntően a II. típusú pneumocyták belsejében, lamelláris testek formájában raktározódik. A tüdő érésével együtt egyre növekvő mennyiségű lamelláris test kerül a tüdőfolyadékba. A születés előtt a II. típusú pneumocyták sokkal nagyobb mennyiségű surfactant-t tartalmaznak, mint a felnőtté. A születés alatt a felületaktív anyag a tüdőfolyadékba szekretálódik, s a tüdőfolyadék csökkenésével együtt szétterül az alveolusok felszínén. A szekréció felgyorsulásának kiváltó oka a szimpatoadrenerg aktivitás (béta-receptor-stimulus) növekedése. Állatkísérleti adatok szerint terminuskor a surfactant mennyisége 100 mg/kg körüli, amely 5–20-szor több mint felnőttben (13).

Légzésaktivitás

Az újszülött adaptáció lényeges eleme az aktív légzésmintázat folyamatos fenntartása. A születés utá-



3. ábra: Koraszülöttekben az elégtelen gázcserét a fel nem szívódott tüdőfolyadék és a felületaktív anyag hiánya együttesen idézi elő. Érett újszülöttekben a megfelelő surfactant ugyan jelen van, de a tüdőfolyadék lassú felszívódása átmeneti légzésszavarhoz vezet. (RDS: respirációs distress szindróma; TTP: tranzitorikus tachypnoe)



ni fiziológiás légzésmechanika beindulásának okai nem teljesen ismertek. Újszülött bárányokon végzett több évtizedes vizsgálatokból vannak levonható következtetések, amelyek természetesen fenntartással alkalmazhatók humán újszülöttekre. In utero is megfigyelhetők irreguláris légzőmozgások, hosszú be- és kilégzéssel; ezek a REM fázis alatt alakulnak ki. (REM alvás ideje alatt történik a légzés, a nyelés és egyéb mozgásaktivitás. A nyugodt alvás alatt ezek nem figyelhetők meg.) Magzati hypoxia megszünteti a légzőmozgást, míg magas pO_2 stimulálja azt. Az is érdekes megfigyelés és számos spekulációra ad okot, hogy az újszülött bárány addig nem lélegzik, amíg a köldökzsinór nincsen lefogva. Az vezetett ahhoz a feltételezéshez, hogy az alvást placentában termelődő anyag gátolja a nem REM fázis alatt. Báránymagzatban prosztaglandin- E_2 (PGE_2) infúzió gátolja a légzést, míg indomethacin folyamatos légzésmozgást indukál. A megszületés után stabilizálódó és a REM fázistól független légzésaktivitásért tehát összetett és teljesen még fel nem tárt mechanizmusok felelősek: ezek a központi idegrendszerben ható taktilis és hideg ingerek, a pO_2 - és PCO_2 -változások, és valószínűleg a gyorsan metabolizálódó placentáris PGE_2 hiánya. Súlyos hypoxia esetén az újszülött légzése depresszált marad. Normoxia esetén minden újszülött légzésaktivitása elindul, s még az igen éretlen koraszülöttek is megfelelően lélegeznek, ha ezt a túlbuzgó orvosi aktivitás meg nem akadályozza.

A fiziológiás tüdőadaptáció zavarát nemcsak a fent leírt folyamatok jellemzik, hanem a mechanikus lélegeztetéssel az orvosi tevékenység is károsítja. Néhány erőteljesebb Ambu-ballonos befúvás is elindít káros folyamatokat, de 20 perces mechanikus lélegeztetés a respirátor tüdő kialakulásához vezet. A koraszülöttek tüdeje ugyanis nem képes létrehozni azt a FRC-t, amely a működéshez szükséges (14). Ugyanakkor az elégtelen mennyiségben rendelkezésre álló surfactant az Ambu-befúvások, ill. a PEEP inhomogén módon terítik szét, amely atelectasiák és hiperinflált tüdőrészekhez vezet. A lélegeztetés hatására kialakuló alveolaris feszülés tovább csökkenti az endogén surfactant mennyiséget. A tüdőben ezzel egyidejűen aktiválódnak a proinflammatorikus citokin termelődésért felelős gének, amelyek fibrotikus folyamatokat generálnak. Ez is hozzájárul a koraszülöttek bronchopulmonalis dysplasiájához.

Születés körüli endogén adaptáció

Kortizol az a „karmester” hormon, amely a magzat és az újszülött számára a születés körüli események hátterében a legfontosabb adaptációs folyamatokat beindítja. A nagy változást az anyai-

transzplacentáris eredetű kortikoszteroidok helyett a magzati, újszülött mellékvese által szintetizált hormonforrás jelenti.

A 30. gestációs héten a magzati kortizol szint alacsony ($5\text{--}10\text{ }\mu\text{g/ml}$), ám a 36. magzati hétre már $20\text{ }\mu\text{g/ml}$ -re emelkedik. Születés előtt további progresszív növekedés látható $45\text{ }\mu\text{g/ml}$ -re, s a vajúadás és a szülés tovább emeli azt $200\text{ }\mu\text{g/ml}$ szintig (15). A fiziológiás magzati-újszülött átállásnak számos területen irányítója a kortizol, amely a meglévő anatómiai struktúrákat tovább formálja (tüdő, kapillárisok), ill. a működés egyes elemeinek aktiválását (Na-K-ATPáz, más transzporterek) elindítja. A kortizol plazmakoncentráció-változásaiból látható, hogy a legkifejezettebb növekedés a vajúadás és a szülés során következik be. Más szóval ez az az élettani időszak, amely során a magzat endokrin rendszere az adrenális kortikoszteroidokon keresztül kellően felkészül a postnatalis adaptáció optimalizálására. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy csak az endogén szteroid aktiválódás indítja be a szabályozó folyamatokat, hiszen vajúadás és szülés elmaradása (császármetszés) esetében is végbemegy a méhen kívüli élethez történő adaptáció. Azonban ez utóbbi esetben a megfelelő endogén „rásegítés” elmaradása elhúzódó adaptációhoz, patológiás folyamatokhoz vezethet (1. táblázat).

Míg érett újszülöttek esetében a császármetszés jelent kockázatot, addig az éretlen koraszülötteknél a nem kellően fejlett mellékvese lesz képtelen megfelelő kortizolszint elérésére. (Az utóbbi időben elfogadottá vált gyakorlat, amely szerint a koraszülésnél az atraumatikus császármetszés lenne a helyes követendő eljárás, ez elmondottak alapján megkérdőjelezhető. Az utóbbi esetben az instabil cardiovascularis szabályozás és a biztosan meglévő hypovolaemia szinte törvényszerűen vezet a harmadik napon intracranialis vérzésekhez.)

2. táblázat: A kortizol néhány alapvető hatása, amely a fiziológiás magzati-újszülött adaptációt elősegíti

■ Tüdőérés elősegítése (anatómia, felület aktív anyag)
■ A magzati tüdőfolyadék felszívása (amiloridérzékeny Na^+ -csatorna)
■ Béta-receptorok fokozott sűrűsége (elsősorban a szívben és a tüdőben)
■ Bélmotilitás és enterocita-transzportfolyamatok serkentése
■ Pajzsmirigy hormonrendszer érése
■ Katekolamin felszabadulás szabályozása
■ Cardiovascularis stabilitás biztosítása
■ Energia szubsztrát metabolizmus szabályozása



A kortizol karmester szerepe jellemezhető továbbá az alábbi tényekkel: a gesztáció utolsó heteiben a kortizol emelkedéssel párhuzamosan megnő a $T_4 \rightarrow T_3$ konverzió, fokozódik a bél digestív kapacitása (enzim indukció), a kromaffin sejtek és a mellékvese katekolamin felszabadulás nő (16), béta-adrenerg receptor denzitás fokozódik, a tüdő surfactant rendszere éretté válik (17). Kortizol alapvető szerepet játszik továbbá a magzati tüdőfolyadék felszívásában az amiloridérzékeny Na-transzporter-aktivitás fokozásával (2. táblázat).

Egyén endokrin rendszerek éretlensége is befolyással lehet a születés után adaptációra. Ezek azonban kevésbé okoznak életveszélyes állapotokat, mégis fontosságukat hangsúlyozza, hogy több endokrin rendszer elégtelen működése összeadódik koraszülöttekben. Így például az ösztadiol fokozza a tüdőben a NOS aktivitását, alacsony T_3 -szint pontos szerepe még nem ismert, de biztosan szerepet játszik a koraszülöttek csökkent adaptív kapacitásában.

Summary

New potentials in preterm postnatal cardiovascular adaptation

Tulassay T, et al. 1st. Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Adaptation to the extrauterine life is a unique sequence of biological events using aggressive and critical mechanisms in cardiovascular and respiratory functions governed by endocrine factors. One of the major inductive factors is the well prepared adrenal steroid synthesis prior to birth, where adequate cortisol answer plays the key action. Apart from cortisol, sympathico-adrenergic hormones (catecholamins) induce and balance the sequences of the cardiovascular and respiratory adaptation. Physiological adaptation may be disturbed by inadequate preparation of the fetus to the extrauterine life i.e., premature birth, intrauterine growth retardation, acute intrapartum hypoxia, and inadequate indication for cesarean section etc. Modern perinatal/neonatal health care provides biological help (steroid prophylaxis, cord blood transfusion, blood pressure stabilization etc) and technical help (sophisticated respiratory techniques, monitors, minimal handling assistance, adequate caloric supply etc) to overcome all the difficulties which can break the physiological adaptation to extrauterin life.

KEYWORDS childbirth, extrauterine adaptation, cortisol, sympathico-adrenerg system, fetal lung fluid

Irodalom

1. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1996 Sep 1; 94(5):1068-73.
2. Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, et al. A multicenter controlled trial of fetal pulse oxymetry in the intrapartum management on non-reassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1049-58.
3. Jain L, Eaton DC. Physiology of the fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30:34-43.
4. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010; 125e: 1340-7.
5. Crossley KJ, Morley CJ, Allison BJ, et al. Antenatal corticosteroids increase fetal but not postnatal, pulmonary blood flow in sheep *Pediatr Res* 2009; 66:283-8.
6. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012; 39(1):221-38.
7. Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol*. 2009; 29(Suppl 2):S58-62.
8. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. *J Perinatol* 2011; 31(10): 647-55.
9. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):723-36.
10. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1456-66.
11. Higgins S, Friedlich P, Seri I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2010; 30(6):373-8.
12. O'Brodovich H, Hannam V. Exogenous surfactant rapidly increases PaO_2 in mature rabbits with lungs that contain large amounts of saline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5):1087-90.
13. Rebello CM, Jobe AH, Eisele JW, et al. Alveolar and tissue surfactant pool sizes in humans *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:625-8.
14. Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, Jobe AH. Moderate tidal volumes and oxygen exposure during initiation of ventilation in preterm fetal sheep. *Pediatr Res* 2012; 72(6):593-9.
15. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2012;769-83.
16. Stein HM, Martinez A, Oyama K. Effect of corticosteroids on free and sulphoconjugated catecholamines at birth in premature newborn sheep. *Am J Physiol* 1995; E28-32.
17. Collins JJ, Kunzmann S, Kuypers E, Kemp MW, Speer CP, Newnham JP, Kallapur SG, Jobe AH, Kramer BW. Antenatal glucocorticoids counteract LPS changes in TGF- β pathway and caveolin-1 in ovine fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 304:438-44.

Útravaló–tudnivaló

- A méhen kívüli élethez történő adaptáció rendkívüli szabályozási folyamatok eredménye. Olyanoké, amelyek az élet során ilyen összetettségben és mértékben soha nem fordulnak elő.
- Az adaptáció már a szülést megelőzően a méhen belül elkezdődik. Ezek mögött a karmester szerepet a kortikoszteroid és a szimpatoadrenerg rendszer játssza.
- A felkészülés szerves része a vajúadás, amely a fiziológiás adaptáció egyik triggere. Az egyes folyamatok ugyan elkülönülve zajlanak, de ezek egymással való összefüggése nyilvánvaló. Legfontosabb elemei az alábbiak:
 - A tüdő folyadék felszívódása.
 - Felületaktív folyadékfilm kialakulása az alveolusok felszínén.
 - Aktív légzőmozgások.
 - A magzati és az újszülöttkori keringés átrendeződése.
 - Csökkenő tüdő vascularis rezisztencia és növekvő tüdő vérátáramlás.
 - Az átmenet megfelelő endokrin hátterének biztosítása (pl. vajúadás).

A cikk megjelent Orvostudomány 2013; LXXXVIII. évfolyam, 2. számában (259-265), elektronikus formában: http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/2013_lxxxviii_evfolyam_2_249-410_e-gyermekgyogyaszat_folyoirat/?artid=600. Jelen közlés a szerző és a Semmelweis Kiadó engedélyével történt.)

Tesztkérdések

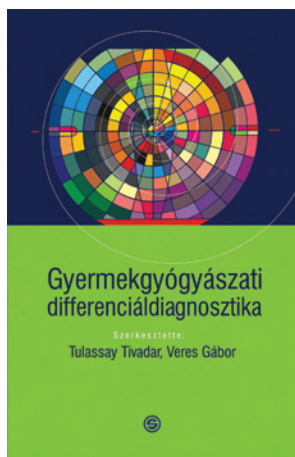
1. A fiziológiás újszülöttkori átállás a méhen kívüli életre néhány alapvető komponensen múlik (a válaszok közül egy helytelen)

- A tüdőfolyadék felszívódása
- Felületaktív folyadékfilm kialakulása az alveolusok felszínén
- Aktív légző mozgások
- A magzati és az újszülöttkori keringés átrendeződése
- Növekvő perifériás vascularis rezisztencia

2. A kortizol néhány alapvető hatása, amely a fiziológiás magzati- újszülött adaptációt elősegíti (egy helytelen)

- Tüdőérés elősegítése (anatómia, felület aktív anyag)
- A magzati tüdőfolyadék felszívása (amiloridérzékeny Na^+ -csatorna)
- A vese vérátáramlás-csökkentése
- Bél motilitás és enterocita transzportfolyamatok serkentése
- Pajzsmirigy-hormonrendszer érése

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:

Tulassay Tivadar, Veres Gábor

Gyermekgyógyászati 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, Tűzoltó 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/



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



TALLÓZÓ

Az antenatalisan észlelt hydronephrosis korszerű terápiája

Current management of antenatal hydronephrosis

Kleiton 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 prenatális ultrahang diagnosztika fejlődésével egyre korábban ismerhető fel a fetalisan kialakuló, különböző mértékű vese üregrendszeri tágulat. Míg korábban már csak a vészfórló tünetek – pyelonephritis, vesekólika, hasi fájdalom, vesekő – felléptekor diagnosztizálták, napjainkban már a 30. gesztációs 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. gesztációs 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 vesico-ureteralis reflux (VUR) következtében fellépő formákat. Igazolt alsó húgyúti szűkület esetében, főképp, ha kifejezett, kétoldali a tágulat, olygohydramnióval, környező szervek diszlokációjával vagy egyéb életet veszélyeztető abnormalitással társul egyértelmű az in utero beavatkozás szükségessége. A prenatális intervenció az ultrahangvezérelt vesico-, pyelocentesistól, a laparoscopos vesicoamnioticus shunt kialakításán át, a nyílt fetalis sebészti megoldásig terjed. Végső esetben a terhesség terminálása is szóba jön. Enyhébb esetekben a szoros követést tartják szükségesnek, további vizsgálatok (cisztográfia, veseszintigráfia) 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.

A prenatálisan elvégzett vizelet deviációs beavatkozások gyakran koraszüléshez, intrauterin infekcióhoz vezetnek. Mindezek miatt nehéz a beavatkozások optimális időpontját megállapítani. Az egyedi terápia tervezéséhez a fenti összefoglaló jó támpontot nyújthat.

Infantil colica – evidencia alapú terápiai lehetőségeink

Müller Katalin Eszter dr.¹, Kovács Márta dr.²

¹ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikai, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

² Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr (Igazgató: Tamás László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Müller Katalin Eszter dr.

1085 Budapest, Bókay u. 53-54.

E-posta: muller.katalin@lycos.com

ÖSSZEFOGLALÁS A csecsemőkori colica a csecsemők 3–40%-ánál jelentkezik az élet első két hetében és rendszerint a 4. hónap végére megszűnik. Bár egy benignus és spontán szűnő tünetegyüttesről van szó, mindenképpen kellő figyelmet kell fordítani rá. A csecsemő szűnni nem akaró sírása gyakran arra készteti a szülőket, hogy orvoshoz forduljanak. A sok sírás ugyanakkor az anyai szorongást is fokozza, és egyes adatok szerint az ún. megrázott baba szindróma egyik kiváltó tényezője.

KULCSSZAVAK csecsemőkori colica, funkcionális gastrointestinalis kórképek, probiotikumok, simethicone, Róma III kritériumok

Bevezetés

Érdekes tény, hogy a csecsemőkori colicáról máig nem bizonyított gastrointestinalis eredete, mégis rendszerint a sírás okát a „hasfájásban” látják, és a szülők gyakran gasztroenterológushoz fordulnak segítségért (1).

Az infantilis colica legelfogadottabb definíciója a Wessel által 1954-ben leírt meghatározás: a jól fejlődő, gyarapodó és egészségesnek látszó csecsemőnél jelentkező sírás, nyűgösködés, irritabilitás, amely naponta legalább 3 órán keresztül tart és hetente legalább 3 nap jelentkezik.

Jellegzetes kísérőjelenség lehet, hogy a csecsemő felhúzza a térdeit a hasához, puffadt a hasa, nem javít közérzetén az etetés, a sírás jellemzően késő délután jelentkezik (2). Az infantilis colica 6 családból egynél fordul elő, és egy 2001-es felmérés szerint 65 millió font költséget jelentett az Egyesült Királyság Egészségügyi Szervezete számára (NHS) (3).

Etiológia

Máig nem tisztázott, hogy az infantilis colicát hasi fájdalom, egyáltalán fájdalom okozza-e? Egyes vélemények szerint csak a normális sírágörbe szélső értékét képviselik ezek a csecsemők. Mondhatnánk, hogy az infantilis colica nem egy betegség, hanem egy csecsemőkori viselkedésforma („colic is something infants do rather than a condition they

have”) (4). Epidemiológiai vizsgálatok szerint az anyatejes és tápszeres csecsemők körében a colica gyakorisága hasonló.

Jelenlegi ismereteink szerint a colica kialakulásának oki tényezői közé tartoznak a viselkedési zavarok, a bél funkcionális és motilitásbeli éretlensége, valamint a táplálékkal szemben mutatott hiperszenzitivitás lehetősége is felmerül (5). A gyomor-béltraktus funkcionális érése nem fejeződik be az intrauterin élet során, hanem folytatódik az újszülöttkorban. A megszületést követően az éretlen motilitás, a bélflóra kialakulása, az intraluminalis gázképződés és az enterális hormonok termelődése egyaránt hatással lehetnek a colica kialakulására az élet első heteiben. Egy kutatás szerint a colicás csecsemők motilinszintje magasabb, mint nem colicás társaiké, és ennek megfelelően a colicás csecsemők motoros migrációs komplexum aktivitása is magasabb (6). Több vizsgálatban számoltak be arról, hogy az intestinalis bélflóra összetétele is kapcsolatot mutat a colicával (6). Emellett az is hozzájárulhat a colica kialakulásához, hogy a csecsemők naponta testsúlyuk 10–20%-nak megfelelő mennyiségű tápszert/anyatejet fogyasztanak el, ami egy 70 kg testsúlyú felnőtt esetében annyit tesz, mintha 7–14 l tejet inná meg.

Csoda-e, hogy ilyen nagy mennyiségű táplálék fogyasztása mellett fáj egy csecsemő hasa? A legújabb epidemiológiai vizsgálatok szerint az anyai dohányzás fokozza a colica kialakulásának kockázatát azáltal, hogy a vér motilin szintjét kétszeresére növeli (7).



Diagnosztika

Mi az orvos feladata, ha szülők a sok sírás miatt érkeznek a rendelőbe?

A Róma III kritérium rendszer – a funkcionális gastrointestinalis kórképek kritériumrendszere – szerint az infantilis colica **diagnózisa felállítható**, amennyiben:

1. Hirtelen, minden kiváltó tényező nélkül a csecsemő vigasztalhatatlanul sír.
2. Legalább egy hete, naponta legalább 3 órán át sír, nyugós a csecsemő, és hetente legalább három alkalommal fordul elő ilyen epizód.
3. A szomatikus fejlődés normális (4).

A diagnózis a fenti kritériumok alapján felállítható, ha a csecsemő jól gyarapszik, fizikális vizsgálata során nem találunk eltérést, és nincs jele neurológiai tüneteknek. Diagnosztikus értékűnek tekinthetők azok a tapasztalatok, miszerint olyan esetek, melyeknek nyilvánvalóan nincs hatása a fájdalomra, mégis megszüntetik a sírást (pl. néhány kör az autóban).

Bár a csecsemőkori colica háttérében csak az esetek kevesebb, mint 10%-ában találunk **organikus okot** (4), érdemes ezeket végiggondolnunk, mielőtt a szülőket megnyugtathatnánk. Az 1. táblázatban összefoglaltunk néhány kórképet, melyek a csecsemőkori colica differenciáldiagnosztikájához tartoznak (1. táblázat) (8).

1. táblázat: A csecsemőkori colica differenciáldiagnosztikájában szereplő organikus okok

■ Húgyúti infekció
■ Tejfehérje-allergia
■ Laktózintolerancia
■ Eosinophil gastroenteropathia/colitis
■ Epekő
■ Gastroesophagealis reflux

Amennyiben a csecsemő jelentős mennyiségben bukik, apnoés epizódjai vannak, felmerül, hogy *gastroesophagealis reflux* áll a panaszok háttérében. **Organikus okot** kell keresnünk, amennyiben láz szerepel az anamnézisben, légzési nehezítettséget, normálisnál lassúbb súlygyarapodási ütemet, kóros neurológiai tüneteket tapasztalunk. Ki kell zárni a csecsemőkori colica diagnózisának felállítása előtt az anamnézis alapján felmerülő *posztinfekciós laktózintoleranciát* és a *tehéntejfehérje-allergiát* (a családi anamnézis allergia szempontjából gyakran pozitív) (9). Ha anyatejes táplálásban részesülő csecsemőnél merül fel a posztin-

fekciós laktózintolerancia lehetősége, az anyatejes táplálás biztonságosan folytatható, probiotikum adása és nyomonkövetés javasolt. Tápszeres táplálás esetén a laktózmentes tápszerek alkalmazásakor tapasztalható klinikai javulás segítheti a laktózintolerancia diagnózisának felállítását és egyben terápiás lehetőséget is nyújthat. Fontos tudnunk, hogy a genetikai vizsgálat pozitív eredménye csak annyit jelent, hogy a illetőnek előbbutóbb kialakul laktózintoleranciája, de nem tájékoztat arról, hogy fenn áll-e a vizsgálat idején a laktózintolerancia. A genetikai eredmény alapján laktózmentes diétát javasolni hiba. A tejfehérje allergia diagnózisát legegyszerűbben úgy állíthatjuk fel, ha a szoptató édesanya 10–14 napig tejfehérje-mentes diétát tart, amennyiben a panaszok érdemben nem változnak, a továbbiakban nincs értelme a diétának. Fontos ismeret, hogy ebben az életkorban a specifikus IgE és bőrtesztetek nem megbízhatóak, álnegatív eredményt adhatnak (8). Az IgG alapú vizsgálatok pedig egyáltalán nem segítenek a diagnosztikában.

Az infantilis colicát nemcsak az organikus betegségektől kell elkülönítenünk, hanem a többi **csecsemőkori funkcionális gastrointestinalis kórképtől** is. Bár a colica gastrointestinalis eredete nem egyértelmű, mégis a többi csecsemőkori funkcionális kórkép elkülönítése során számba kell vennünk (2. táblázat).

Csecsemőkori regurgitáció – „bukás” során a csecsemő gyomortartalma önkéntelenül, erőlködés, öklendezés nélkül kerül a szájba. A csecsemőkori bukás hasonlóan gyakori oka az orvoshoz fordulásnak, mint a sírás. A regurgitációt ugyanakkor el kell különítenünk a gastroesophagealis reflux betegségtől (GORB). Fontos, hogy amennyiben nem áll fenn gastroesophagealis reflux betegségre utaló tünet (2. táblázat), akkor a szülőket meg kell nyugtatni, mivel a csecsemők 5%-a egészen egyéves koráig bukogat. Regurgitáció esetén a pozicionálás vagy ún. antireflux tápszer adása kedvező hatású lehet, azonban nem indokolt a GORB esetén ajánlott gyógyszeres kezelése alkalmazása.

Csecsemőkori dyschezia – Az infantilis dyschezia típusos eseteiben a szülők arról számolnak be, hogy csecsemőjük 10–20 perces sírás, erőlködést követően ürít székletet, majd a korábbi nyugtalan-sága megszűnik. A székletürítéshez az intraabdominalis nyomás fokozása mellett a pelvis izomzat ellazulására van szükség, azonban a csecsemők egy részénél e két mozzanat összehangolása nem spontán, néhány hetes tanulási folyamatot követően jön létre. Fontos, hogy a Róma III. kritériumok ajánlása szerint nem javasolható a mechanikus ingerlés, mivel lassítja a tanulási folyamatot (4).

Csecsemőkori székrekedés (ritkább székelés) – Az anyatejes csecsemőknél a napi 7–10 széklet és a



2. táblázat: Csecsemőkori funkcionális gastrointestinalis kórképek az infantilis colica differenciáldiagnosztikájában

Kórkép	Diagnosztikai kritérium	Teendő
Csecsemőkori colica (0-4 hónapos korig)	1. Hirtelen, minden kiváltó tényező nélkül a csecsemő vigasztalhatatlanul sír 2. Legalább egy hete, naponta legalább 3 órán át sír, nyűgös a csecsemő, és hetente legalább három alkalommal fordul elő ilyen epizód 3. A szomatikus fejlődés normális.	Szülők megnyugtató
Csecsemőkori regurgitáció (3 hetes kortól 12 hónapos korig)	1. Naponta 2 vagy több alkalommal fordul elő regurgitáció legalább három héten át 2. Nem kíséri öklendezés, haematemesis, aspiráció, apnoe, súlyállás, táplálási nehézség vagy dystonia	Szülők megnyugtató
Csecsemőkori dyschezia (6 hónapnál fiatalabb csecsemő)	1. legalább 10 perces erőlködés, sírás előzi meg a sikeres székletürítést, a széklet lágy 2. Egyéb kóros tünet nincs	Szülők megnyugtató
Funkcionális obstipáció (csecsemőkortól 4 éves korig)	1. Heti 2 vagy kevesebb székletürítés 2. Szobatisztaság kialakulása után inkontinencia heti egy alkalommal 3. Nagy mennyiségű széklet retenció 4. Fájdalmas, nehéz székletürítés 5. Nagy mennyiségű széklet a rectumban 6. Nagy mennyiségű (nagy átmérőjű) széklet	Szülők megnyugtató, székletrendezés, toilet tréning*

*Egy hónapon belül két kritérium teljesülése esetén állítható fel a diagnózis

7–10 naponta jelentkező székelés normális lehet. Ismert olyan egészséges csecsemő is, aki 21 napon-ta székelt. Fontos, hogy itt NEM a hasfájás dominál, a rendszerint anyatejjel táplált csecsemőkben a széklet puha, nem kemény és nem bogyós, vagyis itt más a történet, összehasonlítva a későbbi életkorok székrekedésével. A tápszerez csecsemőknél inkább láthatunk keményebb székletet az első he-
tektől fogva. Ezen esetekben a székrekedés fájdalmas lehet, és rizikótényezője lehet a későbbi székrekedésnek. Míg az anyatejes táplálás időszakában a ritka székletürítés elfogadható, a későbbi időszakban ezen tünet kezelése szükséges. Egy vizsgálat szerint, melyben a gyermekek adatait 4 éves korban értékelték, kedvezőbb prognózist észleltek azon gyermekek körében, akiknél a székletrendezést 2 éves kor előtt kezdték, azokkal a gyermekekkel összehasonlítva, akik csak későbbi életkorban részesültek kezelésben (10). Ezért őket a csecsemőkort követően követnünk kell.

Terápiás lehetőségek

Az infantilis colica a szülővé válás első nagy mérföldkövének is tartható. A tisztázatlan okokat és patomechanizmust tükrözi, hogy nincs igazán hatékony terápiás megoldás. Az egyes terápiás lehetőségek a feltételezett patomechanizmus egy-egy tényezőjét célozzák meg. Számos terápiás lehetőség közül lehet választani: a farmakológia, a táplálástudomány, a népi hagyomány és az alternatív medicina számos megoldást kínál, melyek közül néhányat bemutatunk az alábbiakban.

Probiotikumok

Az elmúlt években több tanulmányban is igazolták, hogy a bélflóra összetétele független kockázati tényező lehet az infantilis colica szempontjából (5). A probiotikumok előnyös hatása valószínűleg több egymást erősítő tényezőnek köszönhető:

1. A gázképző coliform törzsek a colicás csecsemőkben nagyobb arányt képviselnek, ami ezen csecsemőknél egy terápiás támadási pont lehet. Több baktériumtörzsről leírták hogy a gázképző coliform törzsek visszaszorítására alkalmasak, és így a colicás csecsemők kezelésében hasznosak lehetnek (*L. reuterii*, *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii* DSM 20074, *L. plantarum* MB 456, *Bifidobacterium breve* törzsek).
2. A Lactobacillus törzsek nem megfelelő aránya az intestinalis zsírsavösszetétel megváltozásával jár, ami hozzájárulhat az infantilis colica kialakulásához.
3. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az *L. Reuterii* az érésben lévő gastrointesinalis traktus motilitására is kedvező hatással lehet: csökkentette a regurgitáció gyakoriságát, növelte a székletek számát, fokozta a gyomorürülést (13).

Eddig azonban főként két baktérium fajjal történtek klinikai vizsgálatok (*L. rhamnosus*, *L. reuterii*). Fontos kiemelni, hogy akkor fogadható el egy probiotikum alkalmazása egy indikációban, ha végeztek az adott törzsszel az adott indikációban klinikai vizsgálatot, ami igazolta a készítmény eredményességét az adott adagolással az adott indikációban. A *L. reuterii*-vel számos vizsgálatot végeztek, mind preventív, mind intervenciós vizsgálatok tör-



téne csecsemőkori colica indikációban. Lényeges, hogy az *L. reuteri* egy olyan baktériumfaj, ami a női tejben is megtalálható. Három olyan kontrollált vizsgálat történt, ahol a *L. reuteri* hatásosságát vizsgálták, amit – többek között – egy közelmúltban megjelent metaanalízisben összegezték (5). Mindhárom tanulmányban infantilis colicában szenvedő, egészséges, érett újszülöttekben és csecsemőkben vizsgálták az azonos dózisban alkalmazott *L. reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730 vagy DSM 17 938 törzsek) hatásosságát. Összesen 140 kizárólag anyatejjel és 80 legalább 50%-ban anyatejjel táplált csecsemő szerepelt a metaanalízisben (14-16). Mellékhatásról egyik vizsgálatban sem számoltak be. Mindhárom munkacsoportnál az egyik elsődleges végpont a sírás időtartamának változása volt. A sírási idő egy órával történő egyértelmű csökkenését három hét után észlelték.

Dupont és munkatársai egy másik faj, a *L. rhamnosus* LGG hatásosságát értékelték időre született colicás csecsemőkben. A kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálatban 66 egészséges, colicás csecsemőt vizsgáltak. Bár a súlygyarapodás és testhossz növekedés hasonló volt a két csoportban, a sírás ideje nem csökkent szignifikánsan a probiotikumot tartalmazó tápszer fogyasztásakor a vizsgált csecsemők körében (17).

Végeztek **prevenációs vizsgálatokat** is probiotikumokkal, azaz már a terhesek és újszülöttjeik is kaptak probiotikumot. Szignifikánsan csökkent az érett újszülöttek sírásideje a kontrollcsoporttal összevetve abban a vizsgálatban, amelyben a kezdetől fogva tápszeres táplálásban részesülő érett újszülöttek tápszerét *L. rhamnosus* LCS-742, *B. longum* subsp. *infantis* M63 fajokkal egészítették ki (18). A *L. rhamnosus* GG az olyan érett csecsemőknél, akiket kizárólag tápszerrel tápláltak előnyös hatást mutatott, azonban az anyatejjel táplált csecsemőkön végzett vizsgálatok nem mutattak meggyőző eredményeket (19, 20). Hasonlóan csökkentette a sírás idejét az *L. reuteri* a tápszerrel táplált koraszülöttek körében (36 min vs. 88 min) (13).

Fontos megemlítenünk, hogy a probiotikumok a fentebb már említett motilitásra kifejtett kedvező hatásuk miatt más funkcionális gastrointestinalis kórképek kezelésében is szerepet kaphatnak: javítják a gyomorürülést és csökkentik a regurgitáció gyakoriságát csecsemőkben és koraszülöttekben is (21, 22). Egy vizsgálatban a profilaktikusan alkalmazott *L. reuteri* csökkentette a csecsemőkori székrekedés előfordulását is (23).

Összefoglalva, a klinikai kutatások igazolták a probiotikumok előnyös hatását a csecsemőkori funkcionális zavarokban, a legtöbb vizsgálatot az infantilis colicában szenvedő csecsemőkben végezték. Kedvező hatást elsősorban a tápszerrel táplált csecsemők körében tapasztaltak.

Simethicone

A recept nélkül kapható, szirup formájában forgalmazott hatóanyag az intraluminalis gázokat megköti, ugyanis a simethicone csökkenti a gázbuborékok felületi feszültségét, ami elősegíti kisebb gázbuborékok formálódását. Így a kisebb gázbuborékok továbbjutása könnyebb a béltraktusban. Elsősorban azokban az esetekben várható eredményesség a simethicone-kezelés hatására, amikor a csecsemőnél levegőnyelés, illetve a fokozott gázképződés áll a panaszok hátterében. Danielsson és munkatársai kettős vak vizsgálatban 27 csecsemőn vizsgálták a simethicone hatását. Felmérésükben a csecsemők 67%-ánál találtak javulást, és a kezelt csecsemőknél a sírási idő jelentős megrövidülését tapasztalták a kontrollcsecsemőkkel összehasonlítva (6,27 órától 4,24 órára) (11). Metcalf és munkatársai randomizált, kettős vak placebokontrollált vizsgálatban elemezték a simethicone hatásosságát. Nyolcvanhárom csecsemő adatait feldolgozva megállapították, hogy az esetek 54%-ában javultak a colicás panaszok (12).

Összefoglalva: a gázképződést csökkentő simethicone-nal végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy ezek a készítmények a csecsemőkori colica bizonyos eseteiben hasznosak lehetnek. Egyes vélemények alapján a fentebb részletesen ismertetett probiotikum törzseket érdemes kombinálni simethiconnal, hiszen így mindkét szer előnyös hatását ki lehet használni, mellékhatásokkal ellenben nem kell számolni.

Diétás intervenciók

A tejfehérje eliminációja mellett más diétás intervencióval is próbálkoztak az elmúlt években. A magas rosttartalmú szója tápszerek nem csökkentették a sírás idejét (1). Néhány vizsgálatban beszámoltak a hidrolizált tápszerek, illetve az anyai eliminációs diéta hatásosságáról. Azonban ezen klinikai vizsgálatok összeállítása, kivitelezése nem minden esetben volt jól megtervezett, ezért ebben a kérdésben további jó minőségű vizsgálatokra volna szükség. Jelenleg a hidrolizált tápszerek akkor javasolhatók, ha a családi anamnézis és az ekzémás bőrtünetek alapján egyébként is felmerül a tejfehérje intolerancia lehetősége.

Egyéb, nem evidencia alapú gyógymódok

Gyakori tanács a vasalással felmelegített pelenka, a has masszírozása, a tornáztatás, melyek esetleg a hasfali izomzat ellazításával segíthetnek. Egyes esetekben az édeskömény tea vagy más gyógyhatású szirupok (Gripe water) kedvező hatásáról számolnak be. A simaizomgörcs-oldót és nyugtatót tartalmazó kúpok sem eredményeznek minden esetben javulást, ami arra utal, hogy a colica hátterében a simaizomgörcs (colica) csak részben játszik szerepet.



Összefoglalás

A csecsemőkori colica egy ártalmatlan kórkép vagy inkább viselkedésforma. Patomechanizmusában feltehetően az éretlen gastrointestinalis motilitás és működés mellett egyéb viselkedésbeli eltérések (átlagosnál érzékenyebb, többet síró csecsemő) is szerepet játszhatnak. A csecsemő szünni nem akaró sírása a szülői aggodalom és orvoshoz fordulás egyik leggyakoribb oka, mely jelentős terhet és költséget jelent az egészségügyi ellátórendszer számára. Emellett a colicás csecsemők és szüleik

kezdeti kapcsolatát is megzavarhatja a jelenség, hiszen a szülők gyakran szoronganak, kimerülnek és tehetetlennek érzik magukat. A kezdeti kötődés sérülése bizonyítottan viselkedészavarokhoz vezethet a későbbiek folyamán (24). A diagnózis felállítása után a legfontosabb a szülők megnyugtatója. Jelenleg a klinikai vizsgálatok elsősorban egyes baktériumok (pl. *Lactobacillus reuterii*) jótékony hatását igazolták a colica kezelésében. Tekintettel az összetett patomechanizmusra, a forgalomban lévő készítmények kombinációja is hasznos lehet (pl. simethicone+probiotikum).

Summary

Infantile colic – evidence based therapy

Müller K, et al. 1st. Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Infantile colic occurs in 3-40% of infants during the first two weeks of life and it disappears by end of the 4th month. Though this is a benign and spontaneously recovering symptom, it should not be ignored. First of all, excessive crying is one of the most common reasons parents seek medical advice. Furthermore, it increases the anxiety of mothers, and colic is one of the leading risk factor of shaken baby syndrome.

KEYWORDS infantile colic, functional gastrointestinal disorders, Rome III criteria, probiotics, simethicone

Irodalom

- Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health* 2012; 48:128-37.
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954; 14:421-35.
- Morris S, James-Roberts IS, Sleep J, et al. Economic evaluation of strategies for managing crying and sleeping problems. *Arch Dis Child* 2001; 84:15-19.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-26.
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, et al. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr* 2013; 13:186.
- Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:588-92.
- Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics* 2004; 114:e497-505.
- Veres G. A csecsemőkori kólika ismérvei: legyintsünk vagy vegyük komolyan? *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle* 2010; 15.
- Molnár K, Pintér P, Györfi H, Cseh Á, Müller KE, Arató A, Veres G. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol*, 2013; 19:3824-30.
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and long-term follow up. *Gut* 1993; 34:1400-4.
- Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:446-50.
- Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, et al. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 1994; 94:29-34.
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008; 152:801-6.
- Szajewska H, Gyrzduk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 162:257-62.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126:e526-33.
- Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119:e124-30.
- Sung V, Collett S, de Gooyer T, et al. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013; 167:1150-7.
- Roze JC, Barbarot S, Butel MJ, et al. An alpha-lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. *Br J Nutr* 2012; 107:1616-22.
- Rinne M, Kalliomaki M, Salminen S, et al. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:200-5.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122:8-12.
- Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2014.
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest* 2011; 41:417-22.
- Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010; 157:598-602.
- Kheir AE. Infantile colic, facts and fiction. *Ital J Pediatr* 2012; 38:34.



Útavaló–tudnivaló

- A csecsemőkori colica diagnózisa a Róma III. kritériumok alapján felállítható, ha legalább egy hete, naponta legalább 3 órán át sír, nyűgös a csecsemő, és hetente legalább három alkalommal fordul elő ilyen epizód, a csecsemő szomatikus fejlődése normális és nincs jele neurológiai tüneteknek.
- A háttérben ritkán áll organikus betegség. A differenciáldiagnosztika során a húgyúti infekció, tejfehérje-allergia, laktózzintolarenia, GORB, eosinophil gastroenteropathia és az epekő lehetősége merül fel.
- Terápiás megközelítés szempontjából a legfontosabb a szülők megnyugtatója, emellett a simethicone és probiotikumok adása segíthet egyes esetekben.

Tesztkérdések

1. Az *L. reuterii* kedvező hatását leírták az alábbi csecsemőkori funkcionális kórképekben, kivéve

- Infantil dyschezia
- Regurgitáció
- Funkcionális obstipáció
- Infantil colica

2. A csecsemőkori colicáról elmondható, hogy

- A csecsemők 40%-ánál még 12 hónapos korban is fennáll.
- Igen gyakran tejfehérje allergia áll a háttérben.
- A hasi ultrahang nélkülözhetetlen a diagnózis felállításához.
- Háttérben organikus okot az esetek kevesebb, mint 10%-ában találunk.
- Az *L. reuterii* hatástalanak bizonyult klinikai vizsgálatok során a colica kezelésében.

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

D-vitamin-szint és a csont ásványianyag-sűrűsége afroamerikai Crohn-beteg gyermekekben

Vitamin D status and bone mineral density in African American children with Crohn disease

Middleton JP és mtsai, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013, 57:587-93

Krauth Barbara

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) ismert szövődésének a D-vitamin-hiány és az alacsony csont ásványianyag-sűrűség (BMD). A D-vitamin-hiány még gyakoribb az afroamerikai gyermekek között mint a kaukázusi populációban. Kevés összehasonlítási adat áll rendelkezésre a szérumszint-25-hidroxi-D-vitamin (25OH-D) koncentrációja és csont ásványianyag-sűrűségének változásáról Crohn-beteg afroamerikai és fehér gyermekek között.

Összehasonlították Crohn-beteg afroamerikai (n=52), Crohn beteg fehér (n=67) és egészséges afroamerikai gyermek (n=40) szérumszint-25OH-D koncentrációját. Ezen kívül meghatározták a csont ásványianyag-sűrűségét DEXA (dual-energy x-ray

absorptiometry) készülékkel a különböző vizsgálati populációban.

Eredmény. Afroamerikai Crohn-beteg gyermekekben alacsonyabb a szérumszint-25OH-D-koncentrációja [16,1 (95% konfidenciaintervallum, CI 14,5–17,9) ng/ml], mint a fehér-kaukázusi Crohn-betegekben [22,3 (95% CI 20,2–24,6) ng/ml; p<0,001]. Afroamerikai Crohn-betegeknél hasonló a szérumszint-25OH-D-koncentrációt találták, mint a kontrollcsoportban. Afroamerikai Crohn-beteg gyermekeknél nem volt különbség a szezonális, a betegség súlyossága vagy a sebészeti előzmény tekintetében, de a túlsúlyos gyerekekben szignifikánsan csökkent a szérumszint-25OH-D-koncentráció. Többes regressziós elemzés azt mutatta, hogy a legalacsonyabb szérumszint-25OH-D-koncentráció az elhízott afroamerikai Crohn-beteg leányoknál volt. A csont ásványianyag-sűrűsége afroamerikai és a fehér Crohn-beteg gyermekekben nem mutatott különbséget.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy az afroamerikai Crohn-beteg gyermekekben nagyobb valószínűséggel alakul ki D-vitamin-hiány a Crohn-beteg fehér gyermekekhez képest, de hasonló a csont ásványianyag-sűrűsége. A jövőbeli kutatásoknak arra kell irányulni, hogy miként befolyásolja a Crohn-betegség a különböző etnikumú gyermekekben a D-vitamin-státust és a csontsűrűséget.

LAEVOLAC[®] —

laktulóz 670 mg/ml szirup

Természetes megoldás!



regenerálja a bélflórát,
rendezi a székletürítést

elősegíti a Lactobacillus
bifidus szaporodását

"oldható rost", természetes
alapanyagból – tejcukorból –
készül

csecsemőkortól adható

Rövidített, alkalmazási előírás. Alkalmazás előtt, kérjük tanulmányozza át a részletes alkalmazási előírást!

Laevolac-laktulóz 134 g szirup, Laevolac-laktulóz 670 g szirup, Laevolac-laktulóz 1340 g szirup. Terápiás javallatok: Székrekedés. Portalis szisztémás encephalopathia profilaxisa és kezelése. **Adagolás és alkalmazás módja székrekedésben:** Csecsemők legfeljebb 5 ml, 1-6 éves gyermekek 5-10 ml, 7-14 éves gyermekek 15 ml, felnőttek és 14 év feletti serdülők 15-45 ml naponta. Az adagolást a klinikai tünetek alapján kell beállítani. A dózisokat a napi 2-3-szori lágy széklet eléréséhez kell adaptálni. Idős korban, valamint vese-, ill. májárosodás esetén nem szükséges az adagok módosítása. **A kezelés időtartama:** A kezelés időtartamát a tünetekhez kell adaptálni. **Ellenjavallatok:** ismert laktulóz túlérzékenység, ileus, fruktóztolerancia, laktázhiány, galactosaemia vagy glükóz/galaktóz malabsorptió szindróma. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** 15 ml Laevolac-laktulóz szirupban maximum 2,6 g emészthető szénhidrát (fruktóz, galaktóz és laktóz) van jelen. Cukorbetegség és egyéb szénhidrát-hasznosítási zavarok esetén az emészthető szénhidrátok (fruktóz, galaktóz és laktóz) mennyiségét kell számításba venni. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A szokásos adagok alkalmazása során enyhe hasfájás, ill. meteorismus jelentkezhet. Nagyobb dózisok bevitelét követően émelygés, hányás, ill. elektrolit-zavarokkal járó hasmenés alakulhat ki. Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszerkészítmények. Laevolac laktulóz szirup, OGYI-T-1960/01 100 ml, OGYI-T-1960/02 500 ml, OGYI-T-1960/03 1000 ml (Lezárva: 2014. 02. 04.)

Irodalom:

- 1.) Afzal et al: Constipation in children, Italian Journal of Pediatrics 2011, 37:28
- 2.) Dupont C et al: Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005, 41:625-633. Curr Med Res Opin. 1977;4(8):540-3.
- 4.) Perkin JM. et al: Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna.
- 5.) A Laevolac alkalmazási előírása. OGYI.hu

MEDI-DRAW FKH_Leavolac_pediater_hir_2014_02

Fresenius Kabi Hungary Kft.
1025 Budapest, Szépvölgyi u. 6. III. em.
Tel: 06 1 336 2900, Fax: 06 1 336 2901;
Honlap: www.fresenius-kabi.hu
E-mail: info@fresenius-kabi.hu
Rendelésfelvétel: 06 1 250 8350



**FRESENIUS
KABI**

Óvjuk az életét

Megtévesztő intrahepaticus cholestasis: Alagille-szindróma

Alagille-syndrome

Vojnisek Zsuzsanna dr., Dezsőfi Antal dr.

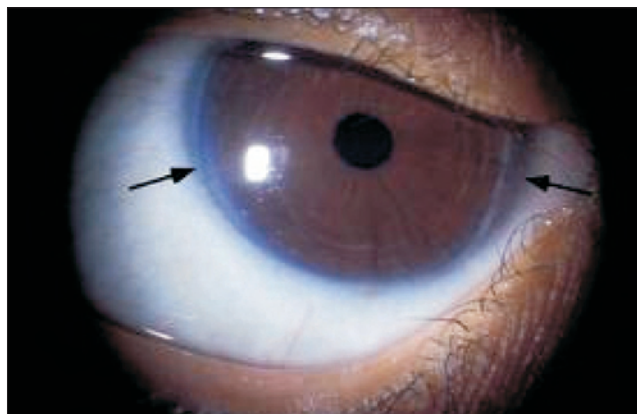
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

Esetismertetés

A 3 hónapos fiú csecsemőt elhúzódó cholestasis, direkt hyperbilirubinaemia miatt vettük fel klinikánk Csecsemő Osztályára. A gyermek gondozott II. terhességből, anyai ok miatt sectio caesarával született a 38. gestációs héten 2320 g súllyal 9/10 Apgar statusban. Születését követően észlelt icterus miatt háziorvosa a területileg illetékes kórházba utalta, ahol direkt hyperbilirubinaemia, emelkedett szérumszén-dioxid-értékek, meg-



1. ábra: A betegek jellegzetes dysmorph faciese: magas homlok, enyhe hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök



2. ábra: Az embryotoxon posterior egy jellegzetes szemészeti diagnózis: a cornea marginalis részén gyűrűszerű opacitás észlelhető, mely gyakran szabad szemmel is látható

nyúlt alvadási értékek igazolódtak és a betegnél acholiás székletek jelentkeztek. Izotópos cholangiographia vizsgálattal intrahepaticus cholestasis látszott, így epeút atresia gyanúja miatt, további kivizsgálás és szükség esetén ellátás céljából a csecsemő klinikánkra került.

Felvételkor a kissé hypotroph, icterusos, de jó általános állapotú csecsemő fizikális statusában dysmorph facies (magas homlok, hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök, 1. ábra), 3/6-os erősségű systolés zöreje és cephalicus sírás említendő. Laboratóriumi leletei között anaemia, thrombocytosis, direkt hyperbilirubinaemia (200/181 $\mu\text{mol/l}$), emelkedett szérumszén-dioxid-értékek (GOT 228, GPT 182 U/l) és obstrukciós enzimszintek (ALP 1524, GGT 187 U/l) mutatkoztak. A képalkotó vizsgálatok közül hasi ultrahang során csökevényes epehólyag, hypoplasiás vesék látszottak, kardiológiai echo a pulmonalis ág mérsékelt stenosisát bizonyította, egyéb radiológiai eltérés nem volt látható. Szemészeti státusa negatív volt. A küldő intézményben levett vírusszelológiai vizsgálatok (HAV, HBV, HCV, parvo B19, EBV, CMV, rubeola) negatívnak bizonyultak, alfa-1-antitripszin-szint normális volt, sem anyagcsere-, sem endokrinológiai betegségre utaló laboreltérést nem láttunk. Neurológiai vizsgálatok során mérsékelt generalizált izomhypotonia, kifejezett nyaki hypotonia és generalizált hiporeflexia volt tapasztalható. Az ápolási időnk alatt az acholiás székleteket mi is észleltük, a csecsemő táplálhatósága vonatott volt, súlyfejlődése életkorához képest elmaradt.

A dysmorph facies, mérsékelt pulmonalis stenosis, hypoplasiás vesék és krónikus cholestasis felvetette Alagille-szindróma lehetőségét, ezért a diagnózis felállításához májbiopsiát végeztünk. A biopsiás minta feldolgozása során intrahepaticus epeút-hypoplasia látszott, mely a társuló extrahepaticus klinikai tünetekkel kimerítette az Alagille-szindróma kritériumait.

Alagille-szindróma

A csecsemőkori cholestasis differenciáldiagnosztikája és kivizsgálása komplex, időigényes folyamat, bár a korai diagnózis egyes kórképekben, különös tekintettel a biliaris atresiára, lényegesen javítja a túlélést. A neonatalis cholestasis kóroki tényezői



között epeutakat és parenchymát érintő megbetegedéseket különítünk el. Az Alagille-szindróma egy ritka, autoszomális dominánsan öröklődő, változó expresszivitású epeúti érintettséggel járó kórkép, melynek hátterében egy génmutáció áll. A betegség incidenciája 1:100 000 körüli. A JAGGED1 gén a 20. kromoszómán helyezkedik el, hibás kódolása következtében komplex fejlődési rendellenesség jön létre, mely intrahepaticus epeút-hypoplasiát és extrahepaticus manifesztációkat okoz. Az intrahepaticus epeút-hypoplasia szövettani diagnózis, az interlobularis epeutak és a portalis traktusok számának aránya alacsony, ezért a betegség diagnosztizálásához nélkülözhetetlen a májbiopsiás minta szövettani feldolgozása. A cholestasis fokát az epeút-hypoplasia mértéke szabja meg. Az intrahepaticus tünetekhez cardiovascularis, nefrológiai, csont-, arc- és szemrendellenesség társul. A cardiovascularis tünetek közül a leggyakoribb eltérés a perifériás pulmonalis stenosis, de megfigyelhetünk pulmonalis atresiát,

Fallot-tetralógiát és truncus arteriosus communis is, mely társuló betegségek lényegesen befolyásolhatják a prognózist. Nefrológiai érintettség húgyúti fejlődési rendellenesség, hypo- vagy dysplasiás vesék, illetve renalis tubularis acidosis formájában nyilvánulhat meg. Társuló csontrendszeri eltérésként pillangócsigolyákat figyelünk meg, szemészeti vizsgálatkor embryotoxon posterior diagnosztizálható, mely a marginalis cornea gyűrűszerű opacitása (2. ábra). A betegek jellegzetes faciese magas homlok, enyhe hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök formájában nyilvánul meg. A betegség mentális retardációval társul, a betegek általában nehezen táplálhatók, súlyfejlődésük vontatott.

A betegség terápiája a cholestasis és későbbiekben a májfibrosis, illetve cirrhosis mértékétől függ, először tüneti ursodeoxycholsav és nagy dózisu zsírban oldódó vitaminok formájában, végső megoldásként azonban a májtranszplantáció jön szóba.

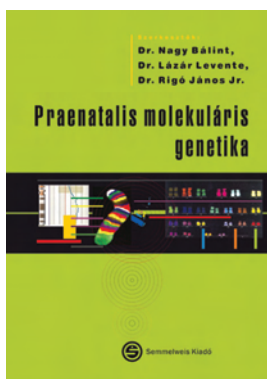
A cikk megjelent Orvostudomány 2013; LXXXVIII. évfolyam, 2. számában (298-299), elektronikus formában: http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/2013_lxxxviii_evfolyam_2_249-410_e-gyermekgyogyaszat_folyoirat/?artid=600. Jelen közlés a szerző és a Semmelweis Kiadó engedélyével történt.)

Irodalom

1. Benjamin L. Shneider. Liver transplantation for Alagille syndrome: The jagged edge. *Liv Transpl* 2012;18: 878-880.
2. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17:279-300.
3. Sheflin-Findling S, Arnon R, Lee S et al. Partial internal biliary diversion for Alagille syndrome: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012;47:1453-6.

Útravaló-tudnivaló

- Intrahepaticus cholestasis gyanúja esetén észlelt extrahepaticus tünetek, mint minor anomáliák, csontrendszeri, nefrológiai, kardiológiai és szemészeti eltérések esetén szükséges elvégezni a májbiopsiás minta szövettani feldolgozását Alagille- szindróma gyanújával.
- Bár a cholangiogramon észlelt intrahepaticus cholestasis és acholiás székletek leggyakoribb oka a biliaris atresia, ezen tünetek nem egyenlőek a diagnózissal, így további vizsgálatok (szemészet, mellkasröntgen, szövettan) elvégzése szükséges.
- Az Alagille-szindróma ritka genetikai rendellenesség, ezért a betegeket célszerű nagyobb centrumokban gondozni.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Nagy Bálint, Lázár Levente, Rigó János Jr.
Praenatalis molekuláris genetika

A könyvben a szülészeti gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott molekuláris biológiai eljárások kerülnek bemutatásra a klinikai genetikai gyakorlatban sűrűn előforduló betegségekkel együtt.



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



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

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.



TALLÓZÓ

A központi idegrendszeri vasculitisek kórismézése gyermekkorban

Diagnosing central nervous system vasculitis in children

Tania Cellucci. Current Opinion in Pediatrics. 2010; 22:731-738.

Pék Tamás dr.

A központi idegrendszer ereinek primer gyulladásos folyamata (primary angiitis of the CNS {PACNS}), mint önálló betegségentitás, 1959 óta ismert. Diagnosztikus kritériumai közé tartozik az újonnan észlelt neurológiai deficit, az angiográfiával vagy szövettanilag igazolt vasculitis és valamennyi hasonló eltéréssel járó szekunder betegség kizárása. Gyermekkorban két típust lehet elkülöníteni. Az **angiográfiás eltéréssel járó** vasculitisekben elsősorban fokális tünetekre számíthatunk, mint a hemiparesis, a féloldali szenzoros zavarok, a finom motoros beidegzés zavarai vagy a dysphagia. Kognitív zavar, magatartás-változás az esetek harmadában jelentkezhet, fejfájást a betegek több mint fele panaszol. A gyulladásos paraméterek (CRP, We) emelkedettek lehetnek. A liquorban pleiocytosist és fehérjét az esetek kevesebb, mint felében láthatunk. MR-képen típusos elváltozások az erek szűkületei, a kanyarulatok, de akár teljes érelzáródás is észlelhető. Az angiográfiás eltéréssel járó vasculitisek progressziójuk szerint további két csoportra oszthatók. **Nem progresszív** esetekben a három hónappal később készült kontroll képalkotó vizsgálaton nincs új érintett terület, a gyulladás általában az elülső, illetve középső agyi artériák proximalis szakaszait érinti és klinikai megjelenési formájukban a stroke-szerű tünetek jellemzik. **Progresszív vasculitisek** esetén – kezelés nélkül – új, érintett területek jelennek meg a kontroll képalkotó vizsgálaton. Ezekben az esetekben egyszerre érintettek az agyi erek proximalis és distalis szakaszai is. Főként erre a csoportra jellemző a fejfájás, a kognitív zavarok és a magatartásváltozás. Az **angiográfiás**

eltéréssel nem járó formákban gyakori a diffúz neurológiai zavar, a fejfájás, valamint általános tünetek (láz, fáradékonyság) jelenléte. Kialakulhat kognitív zavar, személyiségváltozás, depresszív hangulat is, ugyanakkor fokális tünetek is előfordulhatnak. A betegség kialakulása is változó lehet, akut panaszokat okozó, illetve hetek alatt kibontakozó esetek is ismertek. A liquorban gyakran látható emelkedett sejtszám és fehérje. MR-képen nincs típusos elváltozás. A diagnózist itt az agybiopsia és a szövettan biztosítja. A betegség definíció szerint kizáró diagnózis, ezért keresni kell minden olyan betegséget, mely hasonló megjelenési formával bír. Infekció, metabolikus eredet (pl. leukodystrophia), egyéb gyulladásos betegségek (pl. autoimmun betegségek, demielinizációs kórképek, Rasmussen-encephalitis), nem gyulladásos vasculopathiák (pl. thromboembolia, Moyamoya-betegség), lymphoma, B₁₂-vitamin-hiány hasonló megjelenéssel járhatnak. A másodlagos központi idegrendszeri (KIR) vasculitisek (ahol nemcsak a központi idegrendszer erei érintettek) okai is lehetnek fertőző eredetűek, gyulladásos eredetűek (pl. Behçet-kór, Sjögren-szindróma, SLE, Kawasaki-betegség, Wegener-granulomatosis), illetve egyéb kórképekben kialakuló (IBD, gyógyszer indukálta, daganatos betegségekben). A demielinizációs kórképekkel való elkülönítésben a szövettani vizsgálatnak van nagy szerepe. A **diagnosztika** első lépése a gyermek aktuális fizikális, neurológiai, illetve pszichátriai státusának felmérése. Laboratóriumi vizsgálatokkal vérvépet, gyulladásos markereket, sérumból von Willebrand-faktor antigént javasolt nézni, továbbá a liquorvizsgálat sem nélkülözhető. A képalkotó vizsgálatok közül leginkább az MR elfogadott. Amennyiben angiográfiás vizsgálaton eltérés nem látható, szövettani vizsgálat jön szóba. Az angiográfiás eltéréssel járó, nem progresszív vasculitisek **kezelésében** a heparin játssza a főszerepet. A szteroid hatékonysága nem bizonyított. A progresszív vasculitisek, valamint az angiográfiás eltéréssel nem járó formák kezelése megegyezik. Indukciós kezelésként a cyclophosphamid javasolható 6 hónapig, majd másfél évig mycophenolate mofetil vagy azathioprin. Adjuváns terápiaként nagy dózisú kortikoszteroid adható, mely csak lassan csökkentve, több mint egy év után hagyható el.

Görcsroham miatt kórházunkba érkező betegek ellátásának vizsgálata

Szentirmai Réka dr.¹, Márai Katalin dr.¹, Rosdy Beáta dr.²,
Koncz Ilona dr.¹, Kiss Gabriella dr.¹

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

²Neurológiai Osztály, Heim Pál Gyermekkorház, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szentirmai Réka dr.

1089 Budapest, Üllői út 86.

E-posta: hpkaito@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Intenzív Osztályunkon kezelt betegek több mint 10%-a convulsio miatt kerül osztályunkra. A felvételi diagnózisok között egyaránt található egyszerű lázas convulsio, illetve refrakter status epilepticus.

Módszer: Vizsgálatunkban két év beteganyagát dolgoztuk fel, ez idő alatt 406 beteget kezeltünk, ebből convulsio miatt 42 gyermeket. A vizsgálat során áttekintettük a görcsroham miatt kezelt betegeink terápiáját, különös figyelmet fordítva a gyógyszerválasztásokra, az alkalmazott gyógyszerdózisokra és az esetlegesen kialakult szövődményekre.

Eredmények: Az első ellátás során betegeink benzodiazepinszármazékot kaptak: 32/42 beteg kapott diazepamot, 6/42 midazolamot, 1/42 clonazepamot, lorazepamot egy beteg sem kapott, 3/42 beteg nem részesült gyógyszeres terápiában. A betegek 69%-ában volt szükség további terápiás lépésre, melynek hátterében részben alul-, illetve felüldozított gyógyszerhasználat, részben a nem megfelelően választott anticonvulsivum állt. Eseteink 73%-ában folyamatos vagy ismétlődő görcsroham, fokozatosan romló neurológiai status, illetve légzési elégtelenség miatt intubációra és gépi lélegeztetésre is kényszerültünk.

Következtetés: Tapasztalataink szerint jelenleg a görcsölő beteg ellátása nem egységes sem kórházunkon belül, sem az egyéb első ellátók esetén (házi orvos, OMSZ). Eredményeink alapján az egyes terápiás lépések 43%-ban nem követték az aktuális irodalmi ajánlásokat. Így célunk minden ellátó figyelmét felhívni egy korszerű, egymásra épülő lépésekből álló cerebroprotektív protokoll alkalmazására. Új osztályos protokollunkban átrendeződik a benzodiazepinek használatának sorrendje, új elemként pedig megjelenik a valproat.

Kulcsszavak status epilepticus, gyógyszerválasztás, korszerű terápiás protokoll

Bevezetés

Hazánkban a különböző etiológiákat figyelembe véve a gyermekkori convulsiók incidenciája 1–4%. Leggyakrabban láz és szisztémás infekciók következtében provokált rohammal, illetve epilepsziás betegek gyógyszerváltása kapcsán fellépő görcsál-lapotokkal találkozunk. A gyakoribb etiológiai tényezők közé tartoznak még a metabolikus zavarok, mérgezések, központi idegrendszeri infekciók, poszttraumás állapotok, illetve a krónikus idegrendszeri betegségek.

Intenzív osztályunkra convulsio miatt felvett gyermekek kórtörténetének retrospektív vizsgálata során két évet (2010–2011) tekintettünk át.

Ez idő alatt osztályunkon kezelt 406 betegből 42 gyermeket kezeltünk görcsroham miatt.

Etiológia

Az etiológiai tényezőket tekintve, saját vizsgálatunkban leggyakrabban a lázzal társult szisztémás infekció szerepelt (14/42). Ezt követte, az epileptológiai szempontból pozitív családi anamnézissel, illetve egyéb idegrendszeri eltéréssel rendelkező gyermeknél kialakult görcsroham (9/42). Harmadik leggyakoribb okként gondozott epilepsziás gyermeknél (7/42) pl. hányás-hasmenés miatti gyógyszerkimaradás által provokált roham, illetve

Rövidítések

BZD benzodiazepin
ICP – intracranialis nyomás
(intracranial pressure)
ITO Intenzív Terápiás Osztály

OMSZ Országos Mentőszolgálat
PHB fenobarbiturát
PHT phenytoin
RSE refrakter status epilepticus

SBO Sürgősségi Betegellátó Osztály
SE status epilepticus
VPA valproat



gyógyszerváltás kapcsán fellépő görcsállapot szerepelt. Nem nagy gyakorisággal, de osztályunkon is előfordultak központi idegrendszeri infekció (4/42), metabolikus zavarok (3/42), trauma (3/42) és mérgezés (1/42) által kiváltott esetek. 1/42 esetben hóguta okozta a görcsrohamot.

Beosztás (1)

A kialakult görcsroham csoportosítható időtartam alapján, illetve aszerint, hogy az alkalmazott terápiára hogyan reagál:

- prodroma vagy incipiens fázis: 0–5 perc (nem tudjuk, hogy oldódik-e);
- korai status: 5–30 perc;
- established (kifejlődött) status: >30 perc;
- refrakter status: az, ami nem reagál 2-szer adott első- és 1-szer adott másodvonalbeli szerre;
- szuperrefrakter status: általános anesztézia ellenére 24 órán túl tart vagy visszatér.

Ebből is látható, hogy a görcsroham kezdetén még nem tudhatjuk, hogy ez a kóros állapot oldódik-e spontán vagy hosszabb ideig fenn áll. A kialakult status azonban olyan kórélettani változásokat indít el, melyek kezdetben visszafordíthatóak (korai kompenzált fázis), később azonban visszafordíthatatlan folyamatokat idéz elő (késői dekompenzált fázis).

A késői dekompenzált fázisban (mely 30 percnél tovább is tartó SE esetén fordul elő) felborul az agyi vérátáramlás és az agyszöveti oxigénfelhasználási ráta egyensúlya, mely végleges idegrendszeri károsodáshoz vezethet.

Diagnózis (2)

A súlyos károsodások megelőzését, illetve progressziójának megállítását elsődlegesen szem előtt tartva szükséges a mielőbbi terápiás lépéseket végrehajtani. A számos etiológiai tényező miatt párhuzamosan kell, hogy történjenek mind a differenciáldiagnosztikai, mind a terápiás lépések:

- Reanimatio ABC
- Laborvizsgálatok:
 - vérgáz, vérkép, CRP, ionok (Ca, Mg is), máj- és vesefunkció,
 - vércukorszint (ágy melletti gyorsteszt),
 - vér, gyomorváladék és vizeletminta (a későbbi toxikológiai és anyagcsere-vizsgálatokra),
 - antiepileptikum szérumszint (gondozott beteg esetén),
 - haemocultura (infekció gyanú esetén).

- Képzővizsgálatok: ismeretlen okú SE esetén (különösen fokális tünetek esetén).
- LP: KIR-i gyulladásos betegség gyanúja esetén (ha az a beteget nem veszélyezteti).

Gyógyszerválasztás

A cerebroprotektív szemlélet fontossága miatt cél a legrövidebb idő alatt a leghatékonyabb terápiás lépés alkalmazása, így alapvető fontosságú a megfelelő gyógyszerválasztás.

Mivel a görcsroham kezdetén nem tudjuk oldódik-e a roham vagy sem, mindenképpen egy gyors hatású készítményt érdemes választani, mely szükség szerint ismételhető.

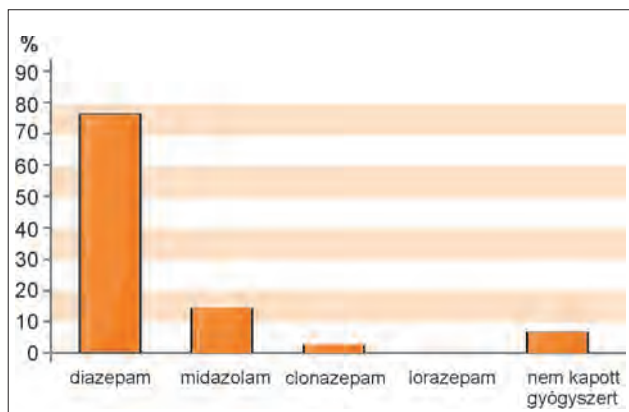
SE ellátására számos ajánlás létezik. Saját gyakorlatunkban az ún. „Multi-agent protokoll”-t alkalmazzuk a „Benzodiazepin protokoll”-al szemben. Ez a korábbi gyakorlatunkban azt jelentette, hogy az első gyógyszerválasztásunk BZD volt, melyet sz.e. még egyszer ismételünk, majd nem szűnő görcsroham esetén 1 év alatt fenobarbiturátot, 1 év felett phenytoint alkalmaztunk.

Módszer

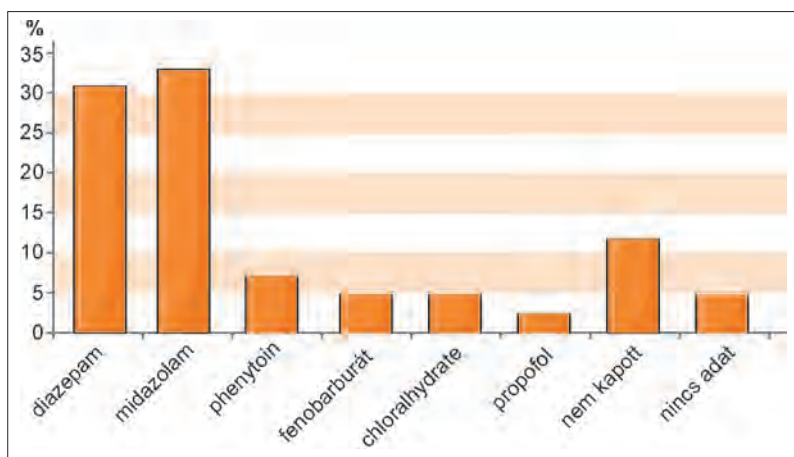
Vizsgálatunkban, az irodalmi ajánlások alapján, áttekintettük az elsődleges és amennyiben szükséges volt, a másodlagos és harmadlagos gyógyszer-választásokat, különös figyelmet fordítottunk az ellátás során alkalmazott gyógyszeradagokra és az esetlegesen ezzel összefüggően kialakult szövődményekre.

Eredmények

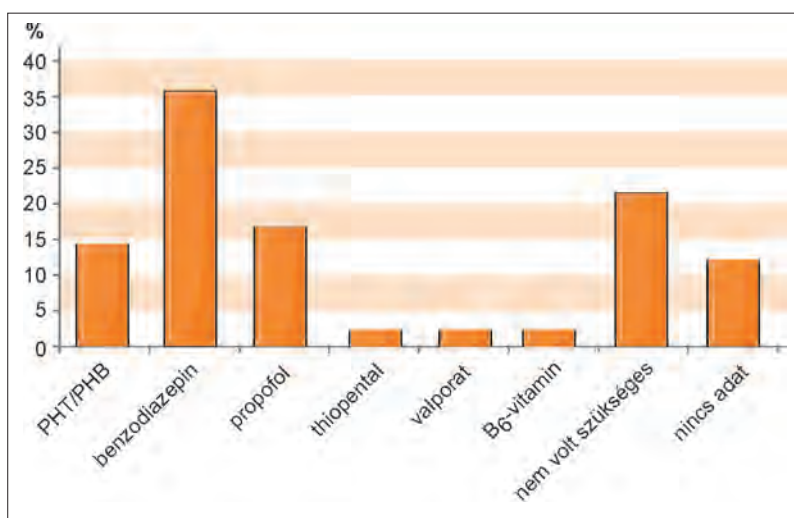
Az elsődleges gyógyszerválasztásokat vizsgálva (szülő, háziorvos, OMSZ, SBO) 32/42 esetben BZD származékok közül diazepam volt az elsőként választott gyógyszer, ezt követte a midazolam (6/42). Lorazepamot egy beteg sem kapott (1. ábra).



1. ábra: Elsődleges gyógyszerválasztás



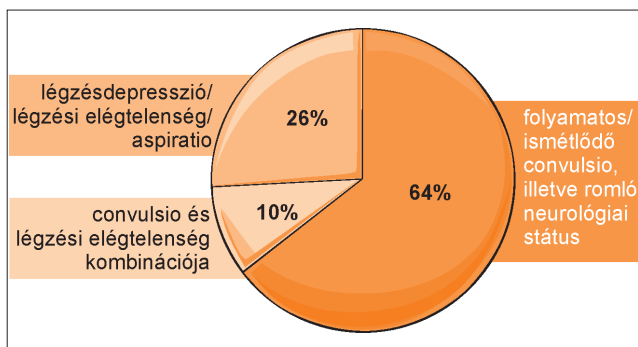
2. ábra: Másodlagos gyógyszerválasztás



3. ábra: Harmadlagos gyógyszerválasztás

Másodlagos gyógyszerválasztásnál (házi orvos, ügyelet, OMSZ, SBO, kórházi osztályok, ITO) a midazolam már megelőzte a diazepamot, de lorazepam adása itt sem fordult elő (2. ábra).

Harmadlagos gyógyszerválasztások (SBO, kórházi osztályok, ITO) során látjuk a legnagyobb szórást, az ellátás ebben az esetben a legkevésbé egységes (3. ábra).



4. ábra: Lélegeztetéshez vezető okok

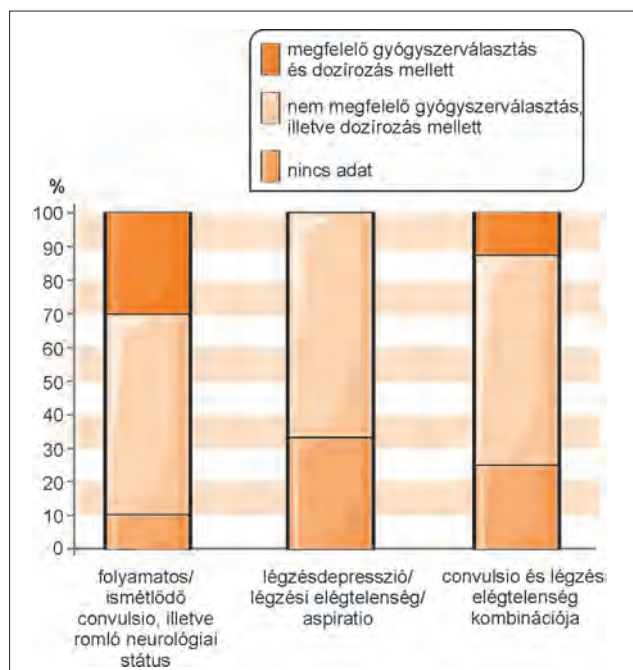
Az adatokat áttekintve nemcsak a gyógyszerválasztásokra, hanem az ajánlott dózisoktól (mg/kg) való eltérésekre is figyeltünk.

Az elsődleges gyógyszerválasztások dózisát tekintve kiemelendő, hogy a diazepamot kapott betegek 60%-ánál találtunk alul dózizást, míg a midazolamot kapott gyermekek 50%-ánál történt felül dózizás.

A másodlagos gyógyszerválasztásoknál diazepam esetében 10/13 esetben találtunk megfelelően dokumentált gyógyszeradatokat. A jól követhető tíz dokumentált betegnél csak 3/10 esetben kapott a beteg az ajánlásoknak megfelelő dózist. Midazolam esetében ugyanezek az arányok mondhatók el.

A harmadik gyógyszerválasztásnál BZD származékot 15/42 esetben kaptak a betegek. Ezekben az esetekben kielégítő dokumentációt 10/15 esetben találtunk, itt a gyermekek 50%-a kapott csak test súlyának megfelelő dózisban gyógyszert.

Betegeink kezelése során 31/42 esetben vált szükségessé lélegeztetés. Az átlagos lélegeztetési órák száma 19 óra volt. Vizsgálatunk során külön figyelmet fordítottunk a lélegeztetéshez vezető okokra (4. ábra). Az alkalmazott gyógyszerválasztás és gyógyszer dózizási adatok alapján azonban felmerült, hogy a lélegeztetett eseteink háttérében nem csupán a betegség progresszivitása áll (5. ábra).



5. ábra: A lélegeztetéshez vezető okok háttér



Így a megfelelő terápia mellett fennálló kór állapot és a nem megfelelő gyógyszerválasztás illetve dozírozás kapcsán szükségessé váló lélegeztetést összehasonlítva egyértelműen látszik, hogy a nem megfelelő gyógyszerválasztás és dozírozás sokkal gyakrabban tette szükségessé betegeink lélegeztetését.

Első ellátás:

Az ellátás során tehát bármelyik algoritmust is választjuk, elsővonalbeli szerként BZD az ajánlás (1-3), de nem mindegy melyik származék mellett döntünk.

Az 1. táblázatban foglaljuk össze a benzodiazepinek jelentősebb tulajdonságait görcsgátlás szempontjából.

Ha rendelkezésre áll vénás kapcsolat, rövid hatás beállása, hosszú effektív hatástartama és kevésbé légzésdepresszív hatása miatt egyértelműen elsőként választandó BZD-származék a lorazepam (1, 3, 5, 8, 9), mely egyedi importos készítményként, jelenleg off-label engedéllyel (OGYI) hozzáférhető. Ismerve a hazai lehetőségeket, rövid lejárati ideje miatt jelenleg csak a gyermek rohamkocsiban és kórházi sürgősségi, illetve intenzív osztályokon látjuk használatának realitását.

A BZD-származékok közül az ajánlásokban előkező helyen szerepel a midazolam, melynek előnyei közé tartozik számos beviteli lehetősége (1, 6, 10). Így, ha nincs vénás kapcsolatunk, a rectalis diazepam mellett alternatívaként jelenik meg a buccalis midazolam, mely a rectalis diazepammal

összehasonlítva gyorsabban hat, alkalmazása során kevesebb 1 órán belüli visszaesést tapasztaltak, szedatív mellékhatása mérsékeltebb és nem mellékesen adagolása mind a betegnek mind az el látó személyzetnek kényelmesebb (1, 3, 7, 10, 11). Az EMA (European Medicines Agency) egyértelműen ajánlja 3 hónapos kor felett hosszan tartó akut görcsroham esetén, sajnos jelenleg hazánkban nem tartozik a támogatott gyógyszerek közé, így az első ellátásban széleskörű elterjedése korlátozott, de nagy forgalmú sürgősségi osztályokra ajánlható. Olcsóbb, egyéb lehetőség az intranasalisan adagolható midazolam (1, 7, 8, 11, 12), mely mentőben, illetve az első egészségügyi ellátó helyen alkalmazható vénás kapcsolat hiányában.

Osztályos protokollunk:

Saját gyakorlatunkban jelenleg is az ún. multi-agent protokollt használjuk, melynek ajánlása szerint kétszer adunk BZD-származékot, majd életkortól függően fenobarbiturátot, illetve phenytoint/valproátot alkalmazunk (2, 4).

A fenobarbiturát jelenleg 5 hónapnál fiatalabb csecsemőknél másodvonalbeli szerként alkalmazandó (8-10). Első vonalbeli anticonvulsivumként szerepel viszont újszülötteknél illetve olyan esetekben, mikor az anamnézisben BZD-re, illetve PHT-ra nem reagáló görcsroham szerepel (1). Kezdő dózisa 20 mg/kg lassan (max. 2 mg/kg/perc), de hypotensív mellékhatása miatt 10 mg/kg dózissal is kezdetünk, mely sz.sz. ismételhető 15–20 percenként (max. 40 mg/kg) (1, 2, 5, 8, 10).

1. táblázat: Benzodiazepinek legjelentősebb görcsgátló tulajdonságai

	Lorazepam	Midazolam	Diazepam
Kezdő adag	0,05–0,1 mg/kg iv. max.: 4 mg	0,15 mg/kg iv. 0,2 mg/kg in. 0,2–0,5 mg/kg bucc. (>3 hó) 0,2 mg/kg im.	0,1–0,3 mg/kg iv. max.: 5–10 mg 0,5–0,75 mg/kg pr.
Hatásbeállítás (iv.)	1–3 perc	3 perc	1–3 perc
Effektív hatástartam	4–12 óra*	45 perc	<20 perc*
Hatástartam	T _{1/2} : újszülött: 40 óra*** gyermek: 10 óra	Reziduális hatás >4 óra	T _{1/2} : 10–50 óra
Egyéb beadási lehetőség	io.	in., po., bucc., im., pr.**	pr.
Előnye	Hosszú effektív hatás → első vonalbeli AED	■ Könnyen hozzáférhető ■ Számos beadási út lehetséges	pr. alkalmazott oldata szobahőmérsékleten sokáig eltartatható***
SE ajánlás (görcsgátló tulajdonságaik alapján)	I.****	II.*****	III.*****

* Ajánlás: (3-5)

** Ajánlás: (3, 6, 7)

*** Ajánlás: (3)

**** Ajánlás: (1-4)

***** Ajánlás: (6)

Rövidítés: iv. – intravenásan, in. – intranasalisan, im. – intramuscularisan, pr. – rectalisan, bucc. – buccalisan, io. – intraossealisan, po – per os

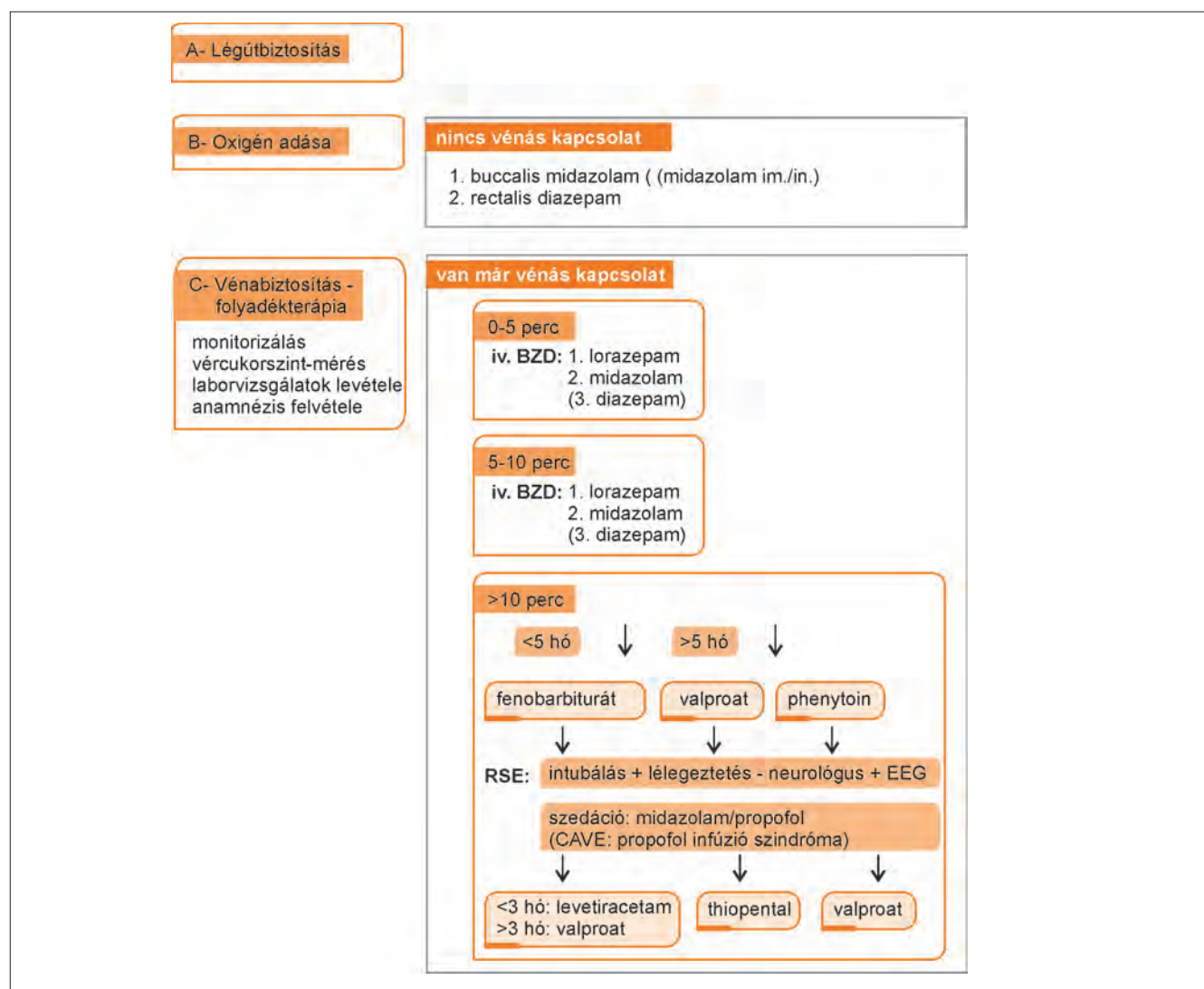
A phenytoin másodvonalbeli ajánlása megmaradt (1, 2, 4). Saját gyakorlatunkban ezt a jelenlegi ajánlások szerint 5 hónapnál idősebb gyermekeknek adjuk 15–20 mg/kg telítő dózisban (2, 3, 5). Adagolásánál – EKG monitorozás mellett – igen fontos betartani az ajánlott beadási sebességet (1 mg/kg percenként), mivel erős lúgos kémhatása (pH12) miatt thrombophlebitist, súlyos esetben purple glove szindrómát okozhat (3, 4, 8,10). Sajnos a kevesebb mellékhatása miatt kedvezőbb phosphenytoin (1, 3-5,10) hazánkban nem hozzáférhető. Alkalmazása során számolnunk kell nemlineáris kinetikájával, illetve szűk terápiás tartománya (10–20 µg/ml) és magas fehérjekötés (85–90%) miatt mind a plazma albuminszintjét, mind a gyógyszer-szintet érdemes monitorozni (8).

Új elemként jelent meg terápiás palettánkon az 5 hónapnál idősebb gyermekeknek adható valproat, mely másod-, illetve harmadvonalbeli szerként alkalmazható (1, 3, 5, 13). Bizonyos esetekben elsőként (14) is választhatjuk az ajánlások szerint: például, ha az anamnézisben BZD-re, PHT-ra nem re-

agáló RSE szerepel (3), illetve krónikus valproat-terápiában részesülő gyermekeknél, kiknél hirtelen gyógyszer-szint csökkenés provokálhatta a rohamot (pl. hányás-hasmenés). Indító dózisa 15–30 mg/kg iv. lassan (1-5 perc) (5, 8, 15). Alternatív lehetőségként gyomorszondán, illetve rectalisan is adható 60 mg/kg dózisban 1:1 arányban hígítva (15).

Jelenleg osztályunkon, ha betegünk nem reagál 2-szer adott elsővonalbeli szerre (BZD), illetve 1-szer adott másodvonalbeli szerre (PHB vagy VPA/PHT) a megfelelő oxigenizáció biztosítása érdekében, a cerebroprotektív szemlélet szerint, gépi lélegeztetést kezdünk (ajánlás: 1, 2, 4, 5, 13). Terápiánkat innentől szoros neurológiai konzílium és EEG-monitorozás (ajánlás: 1, 5, 8) mellett folytatjuk (6. ábra).

Itt szeretnénk megjegyezni, hogy saját gyakorlatunkban ozmoterápiát rutinszerűen nem használunk, csak ICP-emelkedés tünete esetén. Ebben az esetben is a mannittal szemben előnyben részesítjük a 3% NaCl-ot.



6. ábra: Status epilepticus ellátási protokollunk



A status epilepticus ellátási protokolljában tehát osztályunkon átrendeződött a benzodiazepinek használatának sorrendje, előtérbe került a lorazepam, ezt követi a midazolam. Az eddig is alkalmazott antiepileptikumoknál – az irodalmi ajánlásoknak megfelelően – megváltoztak az életkori határok, új elemként pedig megjelent a valproat.

Összefoglaló

Véleményünk szerint szükséges egy egységes országos ellátási protokoll alkalmazása a gyermekkori görcsrohamok kezelésére mind az első ellátás, mind az intézményi ellátás szintjén, melyben feltétlenül figyelembe kell venni a jelenleg ajánlott és hazánkban is hozzáférhető gyógyszereket.

Summary

A study of the emergency therapy of seizure patients in Heim Pál Children's Hospital, Budapest

Szentirmai R. et al, Department of Anaesthesia and Intensive Care Unit, Heim Pál Children's Hospital, Budapest

Background: 406 patients were admitted to our intensive care unit including 42 children treated with seizures, presented with either febrile convulsions or refractory status epilepticus during the time period 2010-2011.

Method: In our method, based on our current guidelines, we have looked at the choice of drugs and the therapeutic side-effects.

Results: As an initial emergency therapy, benzodiazepines were administered, such as diazepam in 32/42 cases, midazolam in 6/42 cases, clonazepam in 1/42 case, while lorazepam was not the choice on one occasion. Three of our patients did not require any antiepileptic drugs. 69% of our patients needed further therapeutic measures and in the background of these results we have found failed drug choices and dosages. In addition, 73% of the treated children required mechanical ventilation due to continuous or repetitive seizure, progressive neurological status and respiratory depression.

Conclusion: In our experience, the emergency management of patients with seizures is not uniform, our study data demonstrates that the therapeutic interventions in the progressing stages did not follow the current guidelines in 43% of the cases. Our principal goal is to call the attention of every healthcare provider to use an up-to-date cerebroprotective protocol for the management of seizures in the pediatric population.

In our new protocol, the usage order of benzodiazepines have changed and valproic-acid (VPA) has emerged as a second line antiepileptic drug.

KEYWORDS status epilepticus, drug choice, therapeutic protocol

Irodalom

1. Abend NS, et al. Medical Treatment of Pediatric Status Epilepticus. Semin. Ped. Neurology 2010; 17:169-175.
2. Dhanani S. PCCN Clinical Practice Guideline: Status Epilepticus (2006)
3. Wilfong A. Management of status epilepticus in children, 2011.
4. Kutscher ML, Status Epilepticus; Dep. of Pediatrics and Neurology, N.Y.Med.Col
<http://www.pediatricneurology.com> (accessed 09/02/12)
5. Kalviainen R, et al. Refractory Generalized Convulsive Status Epilepticus. A guide to treatment. CNS Drugs 2005; 19 (9):759-768
6. McMullan J, et al. Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis. Academic Emergency Medicine 2010; 17:575-582.
7. Chin RFM, et al. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. J of Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1584-1588.
8. Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus. Curr Treat Opt Neuro. 2011; 13:560-573.
9. Claassen J, et al. Treatment of Status Epilepticus: A survey of neurologists. J of Neur. Sciences 2003; 211:37-41.
10. Pediatric Critical Care. 4th edition, by Mosby, Status Epilepticus 2011; 837-847.
11. Basco WT, Intranasal Antiepileptics for Children: Are They Effective? <http://www.medscape.com/viewarticle/731254> (accessed 20/02/12)
12. Holsti M, et al. Prehospital Intranasal Midazolam for the Treatment of Pediatric Seizures, Pediatric Emergency Care 2007; 23(3): 148-153.
13. Agarwal P, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure 2007; 16:527-532.
14. Mehta V, et al (2007) Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: A randomized controlled trial. J Child Neur 2007; 22(10): 1191-1197.
15. Yu K-T, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Valproate in Pediatric Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizure. Epilepsia 2003; 44(5):724-726.

Útravaló–tudnivaló

- A jó kimenetel és az esetleges szövődmények kivédése miatt a megfelelő gyógyszerválasztás és a pontos dozírozás alapvető fontosságú.
- Ha nincs vénás kapcsolatunk rectalis diazepam adható (0,5–0,75 mg/kg), de légzésdepresszív hatása miatt csak egyszer ismételhető (per rectum/iv.).

- Ha van vénás kapcsolatunk első választandó görcscsillapító gyógyszer a lorazepam (0,1 mg/kg), második választandó szer a midazolam (0,15 mg/kg).

Tesztkérdések

1. 15 kg-os kisdetet görcsrohammal visznek be az SBO-ra. Mit tesz?

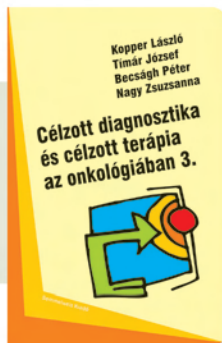
- Várom, míg a neurológus kolléga megérkezik.
- Vénát biztosítok, laborvizsgálatra leveszem a mintákat és az eredményektől függően lépek tovább
- 10 mg rectalis diazepamot adok
- Ha nem tudok vénát biztosítani, 10 mg rectalis diazepamot adok, ha tudok 1,5 mg lorazepamot adok iv., ha nem áll rendelkezésemre, 2,0 mg midazolamot adok iv.
- Ha nem tudok vénát biztosítani, 10 mg rectalis diazepamot adok, ha tudok 2,0 mg lorazepamot adok iv., ha nem áll rendelkezésemre, 1,5 mg midazolamot adok iv.

2. 15 kg-os kisdetet ismétlődő görcsrohammal visznek az SBO-ra. Mit tart helyes induló ellátási sorrendnek?

- O₂ adása – monitor felhelyezése – vénabiztosítása – laborlevétel – görcscsillapítás: 1. lorazepam 2. midazolam 3. diazepam
- O₂ adása – monitor felhelyezése – vénabiztosítása – görcscsillapítás: 1. diazepam, 2. midazolam, 3. lorazepam – laborlevétel
- O₂ adása – monitor felhelyezése – vénabiztosítása – görcscsillapítás: 1. lorazepam, 2. midazolam, 3. diazepam – mannit (+ furosemid) – laborlevétel
- O₂ adása – monitor felhelyezés – vércukor ellenőrzés – vénabiztosítása – görcscsillapítás: 1. lorazepam 2. midazolam 3. diazepam – mannit (+ furosemid) – laborlevétel
- O₂ adása – monitor felhelyezése – vércukorszint ellenőrzése – vénabiztosítás – görcscsillapítás: 1. lorazepam, 2. midazolam, 3. diazepam – laborlevétel

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!

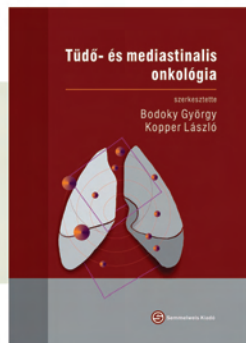
A Semmelweis Kiadó ONKOLÓGIA témakörrel foglalkozó szakkönyvei:



Kopper László, Timár József, Becsigh Péter, Nagy Zsuzsanna
Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 3.



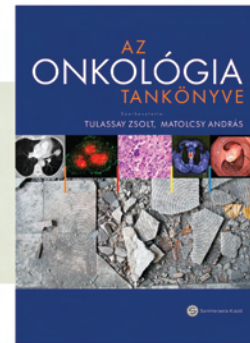
Kopper László, Timár József:
Molekuláris onkológia



Bodoky György, Kopper László:
Tüdő- és mediastinalis onkológia



Bodoky György, Kopper László:
Gasztroenterológiai onkológia



Tulassay Zsolt, Matolcsy András:
Az onkológia tankönyve



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

Megvásárolhatók könyvesboltjainkban vagy megrendelhetők 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

Kontrollált folyadékvesztés, múló hasmenés

HIDRASEC® RACEKADOTRIL



A Hidrasec az akut hasmenés hátterében álló szabályozatlan folyadékszékrcióhoz vezető folyamatokat gátolja,

- ✓ mérsékli a székletürítés gyakoriságát,
- ✓ csökkenti a hasmenés időtartamát,
- ✓ javítja a széklet állagát.¹⁻³

VÉNYKÖTELES

Hidrasec Baby 10 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz; Hidrasec Junior 30 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

ATC kód: A07XA04 Hatóanyag: 10 mg, ill. 30 mg racekadotril tasakonként **Terápiás javallatok:** 3 hónaposnál idősebb csecsemők és gyermekek akut hasmenésének kiegészítő tüneti kezelése orális rehidrációval és a szokásos támogató intézkedésekkel együtt olyan esetekben, amikor ezek az intézkedések önmagukban elégtelennek bizonyultak a klinikai állapot kezelésére, és amikor oki terápia nem lehetséges. Amennyiben lehetséges az oki terápia, a racekadotril kiegészítő kezelésként alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás:** A Hidrasec Baby 10 mg és a Hidrasec Junior 30 mg granulátum per os alkalmazható orális rehidrációval kísérvé. Az ajánlott adagot a testtömeg függvényében kell meghatározni: adagonként 1,5 mg/ttkg, naponta 3-szor, egyenlő időközönként alkalmazva. **Hidrasec Baby 10 mg granulátum:** Csecsemőknek 9 kg testtömegig egy 10 mg-os tasak jelent egy adagot, 9-13 kg testtömegig két 10 mg-os tasak jelent egy adagot. **Hidrasec Junior 30 mg granulátum:** Gyermekeknek 13-27 kg testtömegig egy 30 mg-os tasak jelent egy adagot, 27 kg testtömeg felett két 30 mg-os tasak jelent egy adagot. A kezelést addig kell folytatni, amíg két normál székletet nem regisztrálnak. A kezelés időtartamának nem szabad meghaladnia a 7 napot. A granulátumot hozzá lehet adni ételhez, el lehet keverni egy

pohár vízben vagy a cumisüveg tartalmával, az alapos elkeverés után azonnal el kell fogyasztani. **Ellenjavallatok:** A készítmények hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Mivel a készítmények szacharózt is tartalmaznak (996,5 mg-ot, ill. 2,9 g-ot tasakonként), a Hidrasec Baby 10 mg, ill. a Hidrasec Junior 30 mg granulátum ellenjavallt olyan betegek esetében, akik örökletes fruktózintoleranciában, glükóz-galaktóz-malabszorpcióban vagy szacharázomaltáz-hiányban szenvednek.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Fontos, hogy a gyermek bőséges mennyiségű folyadékot fogyasszon a kezelés alatt is. Jelentős hányással vagy étvágytalansággal kísért súlyos vagy hosszan tartó hasmenés esetén intravénás rehidráció válhat szükségessé. A székletben megjelenő vér vagy a purulens széklet és láz azt jelezheti, hogy a hasmenést invazív baktériumok okozhatják vagy más, súlyos betegség állhat fenn. Ilyen esetekben nem szabad alkalmazni a racekadotril. 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknek, valamint vese- vagy májkrónosodásban szenvedő csecsemőknek, ill. gyermekeknek a készítmények nem adhatók, mivel ezekre a betegcsoportokra nem áll rendelkezésre információ. Nem vizsgálták a racekadotril hatását antibiotikum okozta hasmenésben, s nincs elegendő vizsgálati adat krónikus hasmenésben sem, ezért a készítmények ilyen esetekben nem adhatók. Hosszan tartó vagy kezeletlen hányás mellett a racekadotril biohasznosulása

csökkenhet. Diabetesben figyelembe kell venni a készítmények szacharóztartalmát. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nem gyakori mellékhatások: tonsillitis, bőrküts, erythema. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bioprojet Europe Ltd. 29, Earlsfort Terrace - El-Dublin-2 Írország
Tel.: +33 1 47 03 66 33 Fax: +33 1 47 03 66 30
E-mail: jm.lecomte@bioprojet.com

OGYI-T-22076/02-01;
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2013. február 12.
Ár: Szabad áras. **Kérjük, a készítmény alkalmazása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást!**
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője:
Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.,
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7.
Tel.: +36 1 465 2100, Fax: +36 1 465 2199.

Referencia:

1. Hodges K. Gut Microbes 2010;1:4-21.
2. Hidrasec alkalmazási előírása 2012. március 26.
3. Cezard JP et al. Gastroenterology 2001;120:799-805.

Lezárás dátuma: 2014. február 12., HI/FEB/14/00

Újdonságok a gasztroenterológia, a hepatológia és a táplálkozástudomány területéről

Up-date on the field of gastroenterology, hepatology and nutrition

Szeretnénk javasolni a kollégáknak, hogyha részt vesznek egy-egy kongresszuson, akkor továbbképzési szándékkal, informatív közleményként – az alábbi íráshoz hasonlóan – foglalják össze az adott rendezvény legfontosabb gondolatait. Az alábbi összefoglaló a FIGYEGAMU (2014. február 7-8-ig) Balatonalmádiban tartott első kongresszusán tartott előadásainak legfontosabb „útravaló–tudnivalóit” tartalmazza, természetesen a teljesség igénye nélkül.

Müller Katalin Eszter dr.¹,
Dezsőfi Antal dr.¹, Gárdos László dr.²,
Vannay Ádám dr.¹, Veres Gábor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika, Budapest

²Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg

Gasztroenterológia és táplálkozás

Coeliakia, búzaallergia és a gluténszenzitivitás

Coeliakia a klasszikus gastrointestinalis és bőrtünetek (dermatitis herpetiformis, Dühring-kór) mellett ún. extraintestinalis tünet formájában jelentkezhet. Elgondolkodtató, hogy az utóbbiak sokkal gyakoribbak felnőttkorban, mégis ezeket tekintjük atípusos megjelenésnek. Mivel az autoantitestek nemcsak a bélbolyhokban, hanem az ereken, agyban, vesékben, nyirokcsomókban, appendixben, májban, izmokban is lerakódhatnak, így nem meglepő a szertágazó tünettán.

Jelenleg a gluténhez kapcsolt betegségeket három csoportban sorolhatjuk:

- **Coeliakia**, a jól ismert autoimmun betegség, ahol az autoantigén a transzglutamináz.
- **Búzaallergia**, ahol az allergiás reakció lehet IgE- és nem-IgE-mediált is.
- **Gluténszenzitivitás**, melynek patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Lényegében olyan gluténra adott adverz reakció, amikor sem coeliakia, sem immunmediált ételallergiás komponens nincs jelen. Ismert olyan vélemény, hogy inkább az IBS (irritábilis bél szindróma) fogalomkörbe tartozik. Egyes tapasztalatok szerint egyes betegségek (pl. autismus) javulnak gluténmentes diéta mellett.

Biopsia és szerológia coeliakiában

Az ESPGHAN 2012-es irányelve szerint, amennyiben a betegnek jellemző tünetei vannak, ismétel-

ten pozitív a coeliakiaszerológia és jelen van típusos HLA-DQ2/DQ8, akkor nem szükséges az endoszkópos úton vett biopsiás mintavétel. Ennek alapján világos, ha nincs jelen coeliakiás tünet, akkor a bélbiopsia szükséges. Fontos kiemelni, hogy a szöveti transzglutamináz (TTG) szintje emelkedhet lehet akkor is, ha a háttérben nincs coeliakia, ilyen pl. a Down-kór, egyes májbetegségek, cystás fibrosis, szívbetegségek és a psoriasis. A szerológiai buktatók közül kettőt emelnénk ki, egyrészt a gyorseszt nem működik szérummal, mindig ujjbegyből vett vércseppel kell elvégezni. Másrészt preanalitikai hibaforrást jelent, ha a szerológiai vizsgálat alacsony gluténbevitel mellett történik.

Gyulladásos bélbetegség (IBD)

Világszerte aggasztó adat, hogy a gyermekkori Crohn-betegség (CD) előfordulása rohamosan növekszik. Hazai regiszter adatai (HUPIR) alapján megállapítható, hogy a kórkép gyakorisága 2007 óta 20%-kal nőtt. Ezen belül az öt éves életkor alatt pedig az incidencia háromszorosára nőtt.

A terápiás cél manapság Crohn-betegségben a **mély remisszió**, ami alatt a 10 alatti PCDAI-értéket (Gyermekkori CD aktivitási index) és mucosalis gyógyulást értünk. Újdonság és hazánkban is egyre több helyen elérhető a **széklet-calprotectin** vizsgálata. Előnye, hogy segítségével invazív endoszkópos beavatkozás nélkül megítélhető a nyálkahártya állapota, a gyulladásos aktivitás. Tudnunk kell azonban, hogy a széklet-calprotectin mennyisége lassabban csökken, mint amilyen gyorsan a bél-nyálkahártya eróziói gyógyulnak, azaz lehet, hogy makroszkóposan már nincsenek fekélyek, de a széklet calprotectinszintje még emelkedett.

Az elmúlt évek egyre több evidencia utalt arra, hogy a táplálkozás szerepet játszik az IBD patomechanizmusában. Ezt támasztja alá, hogy az **EEN (kizárólagos enterális táplálás)** jelenleg elsőként választandó a remisszió indukciójára. Sajnos, hosszú távú fenntartó terápiaként már nem ennyire jók az eredmények, de a szteroidspórolás szempontjából a remisszióindukcióban egyértelműen

előnyös. A mucosalis gyógyulási arány EEN-nél 74%, szteroidnál pedig csak 33%. Nincs konszenzus abban, hogy ha beteg elutasítja, akkor a szondataáplálás vagy a szteroidkúra a választandó rövid távon.

Vaspótlás IBD-ben

Számos tévhit közül a leglényegesebb, hogy pótolni kell a vasat aktív betegség idején is. A ferritin akutfázis-protein, félrevezető lehet a vashiány megítélésében. A vashiány jól ismert következményei mellett fontos, hogy thrombocytosis kísérik, ami növeli a thrombemboliás szövődmények kockázatát. Az orális pótlással szemben a parenterális pótlás hatékonyabbnak tűnik.

Adalimumab és bioszimilerek

A gyermekkori Crohn-betegségben 2007-óta hazánkban is elérhető az anti-TNF α -terápia (infliximab). 2013 óta a teljesen humanizált változat, az adalimumab is alkalmazható, melynek előnye, hogy subcutan adható, így nem igényel kórházi felvételt és infúziós igényt. Ezen kívül az akut allergiás reakció előfordulási aránya is csekélyebb. Újdonságként megemlítendő, hogy az infliximabhoz hasonló hatóanyag is elérhető hazánkban, ami a bioszimilerek családjába tartozik. Utóbbiak olyan biológiai terápiás elemek, amelyek az eredetihez hasonlóak, „szimilerek”. A bioszimilerek engedélyeztetése összetettebb, mint a generikumoké. Az ECCO állásfoglalása szerint a bioszimilereket is minden indikációban meg kell vizsgálni, ha egy indikációban hatékonyak, nem biztos, hogy egy másikban is.

Pancreas-pseudocysta

A pancreatitis kapcsán jelentkező folyadékgyülemek megítélésében a CT-vizsgálat segít. Lényeges, hogy a pancreas-pseudocysta kezelése akkor jön szóba, ha tüneteket okoz, illetve a cysta befertőződik. A tünetmentes egyénekben a nem növekvő cysták követése elegendő, másrészt kiemelésre érdemes, hogy a pseudocystákat csak a 4. hét után kell kezelni. A drainage történhet sebészi vagy endoszkópos úton. A két intervenció sikerrátája hasonló, azonban az endoszkópos beavatkozás a beteg számára kisebb terhelést jelent. Az endoszkópos UH ellenőrzése mellett végzett intervenció eredményesebb, kevesebb a komplikáció.

ERCP

Ismert, hogy az ERCP (endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia) gyakori szövődménye a pancreatitis, azonban tudnunk kell, hogy a hyperamilaemia (esetek 75%-ban) nem azonos az ERCP szövődményeként fellépő pancreatitisszel. Az ERCP utáni pancreatitis megelőzésében előnyös hatású a NSAID kúp alkalmazása, ezen kívül csökkenti a kockázatot a kevesebb számú kanülálási kísérlet és a profilaktikus pancreas-stent behelyezése. Nagyméretű epeúti köveknél egyszerű és biztonságos megoldás lehet a stent behelyezés. Rendezvény technikának nevezzük az intervenció radiológia és az endoszkópos találkozását: amennyiben az endoszkópos nem látja jól az epeutakat, akkor a stent bevezetéséhez először a radiológus transcutan behelyez egy vezetődrótot.

Endoszkópos ultrahang

Az endoszkópos ultrahang a gyermek-gasztroenterológiában kevésbé elterjedt, a felnőtt gastroenterológusok számára azonban lassan nélkülözhetetlenné válik a mindennapokban. Az endoszkópos UH kétféle fejjel használható: a radiális fej a diagnózisban és a tumorstagingben alkalmazható, míg a lineáris fej a finomtű-biopsia nélkülözhetetlen eleme. Hátánya a költséges vonzata mellett a hosszú tanulási görbe. Az endoszkópos UH-gal végzett staging 20–40%-ban változtatja meg a beteg sorsát, kevés központban elérhető. Kiemelésre érdemes, hogy a finomtű-biopsiával olyan területekről vehetünk mintát, melyek nem elérhetők (mediastinalis nyirokcsomók). Crohn-betegekben a perinealis UH kiválthatja az MR-vizsgálatot peri-



Dr. Szepes Attila előadása az endoszkópos ultrahang témában



analíz szövődményeinek feltérképezésében. Előnye a rectalis UH-vizsgálattal szemben, hogy a beteget nem kell altatni, könnyen elérhető.

Fibrosis – napjaink civilizációs betegsége

A lakosság morbiditásának és mortalitásának vezető okai a nyugati társadalomban olyan krónikus betegségek, melyek patomechanizmusában az extracelluláris mátrix (ECM) felhalmozódása szerepet játszik. A szöveti hegesedés, patomechanizmusának első lépése a szöveti károsodás és a következményes krónikus gyulladás, citokinek, növekedési faktorok felszabadulása, második lépés a myofibroblastok kialakulása, melyek proliferálnak és kollagént szintetizálnak, következményes ECM-átépüléssel. Bár számos elmélet létezik, a myofibroblastok eredete nem ismert. Új eredmény, hogy míg eddig a fibrosisban a TGF β szerepét tartották központi elemnek, kiderült, hogy az IL24 még erősebb kollagénszintézist indukáló hatással bír. Az IL24-et Th2-sejtek és monocyták termelik, receptora megtalálható epithelialis és subepithelialis myofibroblastokon.

Mennyi káros anyagot ehetünk?

E kérdésre szép példa a tengeri halak hasznos telítetlen zsírsav tartalmának előnyös és higanytartalmának hátrányos hatása cardiovascularis rizikó szempontjából. Érdekes megjegyeznünk, hogy a nagytestű ragadozó halak (cápa, kardhal) higanytartalma nagyobb, ezért kevésbé érvényesülnek a zsírsavak cardiovascularis rizikót csökkentő és a kognitív fejlődésre kifejtett kedvező hatása. Ezeket az eredményeket hetente kétszer fogyasztott 150 gramm hal fogyasztása mellett írták le. Kiemelésre érdemes, hogy a telített és transzzsírok fogyasztása olyan alacsony legyen, amennyire csak lehet.

Hepatológia

Alfa-1-antitripszin-hiány

Az alfa1-antitripszin-hiány egy aluldiagnosztizált kórállapot. Csecsemőkorban jellemzően súlyos májbetegség formájában jelentkezhet, akár már félélves korban kialakulhat a cirrhosis. Későbbi életkorban inkább a tüdőbetegség (emphysema) dominál, felnőttkori megjelenéseként egy-egy kró-



Dr. Vannay Ádám előadása fibrosis témában

nikus gyulladásos kórállapot kapcsán derülhet fény rá. Érdekes, hogy a kóros fehérjét hordozók 30%-ában nem alakul ki májbetegség, 2–3%-ában súlyos csecsemőkori formában, míg 10–15%-ban csecsemőkor után GOT-, GPT-emelkedés formájában találkozunk a betegséggel. A terápia elsősorban tüneti, szupportív, illetve az érintett szerv transzplantációja. Génterápiás megoldásokkal jelenleg is zajlanak klinikai vizsgálatok, sőt, mivel az alfa-1-antitripszin az immunológiai folyamatokban több ponton is szerepet játszik, felmerül, hogy a génterápiás eljárások nemcsak az alfa1-antitripszin-hiányos betegnek jelenthet terápiát, hanem alkalmazása más krónikus betegségekben is előnyös lehet.

Steatosis hepatis

A steatosis a máj nem specifikus reakciója valamilyen szövetkárosító ágensre (alkohol, gyógyszer). Akkor beszélünk steatosisról, ha a májsejtek több mint 5%-ában van jelen zsír. Fontos gyakorlati ismeret, hogy még egy jó minőségű UH-készülékkel is csak akkor kórismézhető a kórkép, ha a máj zsírtartalma eléri a 20–25%-ot, vagyis már jóval túllépte az egészségesnek tartott 5%-ot. Primer formája a NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), a NASH (non-alcoholic steatohepatitis) és a metabolikus szindróma részjelenségeként kialakuló steatosis. Érdekes, hogy a fruktózfogyasztás, ami az elmúlt 40 évben 10-szeresére nőtt, növeli a zsírmáj kialakulását. A szekunder forma hátterében állhat coeliakia, HCV 3 genotípus, Wilson-kór, jejunale ilealis anastomosis. Felnőtteknél az ismeretlen eredetű GOT és GPT emelkedést leggyakrabban a NASH, NAFLD okozza. Újdonság, hogy gyermek-

korban a NAFLD terápiájában a jól ismert a kockázati tényezők kezelése mellett az E-vitamin is hatásosnak tűnik.

Wilson-kór

Wilson-kórban a májbetegség bármilyen megjelenési formájával találkozhatunk: steatosis hepatitis, cirrhosis hepatitis, akut májelégtelenség. Kiemelésre érdemes, hogy egy akut haemolysis kapcsán is gondolkunk erre a gyógyítható kórképre. Adoleszcens (kori) megjelenési formája „juvenilis Parkinsonnak” tűnhet, de magatartászavarok, pszichiátriai és neurológiai tünetek esetén organikus okként fel kell merülnie a Wilson-kórnak. Leggyakoribb a H1069Q mutáció (71%) hazánkban. Ne feledkezzünk a tünetmentes testvérek szűréséről, mert a betegség kialakulása a korai kezeléssel megelőzhető. A D-penicillamin és cink adása mellett fontos diétás intervenció, a

magas réztartalmú ételek kerülése (csokoládé, máj, kakaó, gomba).



A FIGYEGAMU rendezvényén a résztvevőknek lehetőségük volt egy bábnak kipróbálni az endoszkópiás technikákat (Anamed-Olympus támogatásával), Dr. Dezsőfi Antal vezetésével.

Ezen kívül kiscsoportos táplálkozás-terápiás megbeszéléseket is szerveztek a Nutricia, Fresenius és a Baxter segítségével. Szeretnénk megköszönni a többi támogató segítségét is abban, hogy a 35 év alatti fiatalok térítésmentesen tudtak a konferencián részt venni (Nestle, Milupa, Strathmann, Ferring, Falk, Ceumed, Egis, AbbVie Kft., Mitra-Pont Kft., Progestro Kft., Vitaminkosár). Külön köszönet a szervezőknek, Veres Emesének és Tihanyi Barbarának (Mis & Bos Kft.).



A Semmelweis Kiadó könyvei megvásárolhatók könyvesboltjainkban vagy megrendelhetők honlapunkról:



Semmelweis 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/

A szénhidrátszegény transzferrin értéke absztinens és nem absztinens fiataloknál

Szabó György dr.¹, Fraenkel Emil dr.², Dinya Elek dr.³,
Jegessy Andrea dr.⁴, Bajnóczky István dr.⁴, Huszár András dr.⁴,
Fehér János dr.^{†5}

¹Háziorvosi Szolgálat, Enese

²Pavol Jozef Šafárik Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Košice, Szlovákia
(Igazgató: Pella Daniel dr.)

³Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Informatikai Fejlesztő és Továbbképző Központ,
(Igazgató: Dinya Elek dr.)

⁴Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézet
(Igazgató: Könczöl Franciska dr.)

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
(Igazgató: Rácz Károly dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szabó György dr.

9143 Enese, Szabadság út 18.

E-posta: drszabogyorgy@t-online.hu

ÖSSZEFOGLALÁS ***Célkitűzés:** A szénhidrátszegény transzferrin (CDT%) a felnőttkori napi 60 g mennyiséget meghaladó krónikus alkoholabzus markere. Irodalmi adatok alapján értéke a nem alkoholizáló betegek között is az életkorral emelkedik. Kérdéses azonban, hogy ez a tendencia érvényesül-e a 14-18 éves korcsoportban is. Célunk a CDT% szérumértékeinek meghatározása életkorra és nemre vonatkoztatva, valamint az alkoholabzus modifikáló hatásának kinutatása volt.*

***Betegek és módszerek:** A szérumértékének meghatározása 307 fő 14-18 éves korú fiú és leány esetében történt.*

***Eredmények:** A szérumértékek az életkor növekedésével emelkedő tendenciát mutattak. A kivizsgált 307 fiatal értékei két csoportra különültek el 45–55% arányban. Míg az alkoholt nem fogyasztók csoportjának CDT%-értékei az 1,8-es érték köré csoportosultak, addig az alkoholt abusszuszerűen fogyasztó fiatalok esetén ez az érték a 2,6 CDT% körüli volt.*

***Következtetések:** A 14-18 éves korú fiatalok csoportjában a napi 60 grammnál kisebb mennyiségű alkohol is elegendő a CDT% értékének szignifikáns mértékű emelkedéshez ($p < 0,05$).*

KULCSSZAVAK CDT %, szénhidrátszegény transzferrin, anamnézis, életkor, fiatalkorú

Bevezetés

A szénhidrátszegény transzferrin CDT 1976-os felfedezése óta gyorsan a kutatások előterébe került mind preklinikai, mind klinikai vonatkozásban, majd széles körben elterjedt a krónikus alkoholfogyasztás objektív paramétereként (1). Az emberi transzferrin a szérum legfontosabb vasszállító fehérjéje. A szialinsav-tartalom alapján legalább 6 különböző izoformot tartalmaz: penta-, tetra-, tri-, di-, mono- és aszialotranszferrint. A transzferrin aszialo-, monaszialo- és diszialo izoformjait nevezzük szénhidrátszegény transzferrinnek (CDT). Jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás után a szérumban ezen formák aránya emelkedik, a tri-, tetra- és pentaszialo-transzferrinek szintje nem változik (5). Az alkohol mellett egyéb faktorok is,

így az életkor, a genetikai eltérések, a gyógyszerek, a női hormonok, a vastárolás zavarai, a dohányzás és más tényezők is befolyásolhatják a CDT szérum-szintjét, illetve arányos jelenlétét (6, 17-19). A jelentős számú közlemény nagyobb részében egyetértés van abban, hogy a nagyobb mértékű (60–80 gramm/nap mennyiséget meghaladó) krónikus alkoholfogyasztás és a normális szint feletti CDT% értékek között arányos összefüggés van (2-4). 1300-nál több egyénnél történt méréseink alapján azonban ez az összefüggés csak bizonyos értéktartományban volt szignifikáns. Kisebb viszont az egyetértés abban a tekintetben, hogy van-e korreláció a CDT% aránya és a kismértékű alkoholfogyasztás között (7, 8). A részletesebb irodalmi összefoglalás tekintetében utalunk a közelmúltban megjelent összefoglaló referátumunkra (9).

Rövidítések:

ALT alanin-aminotranszferáz

AST aszpartát-aminotranszferáz

CDT szénhidrátszegény transzferrin
(carbohydrate deficient
transferin)

CDT% a szolubilis transzferrin aránya
a teljes transzferrin százaléká-
ban kifejezve

GGT gamma-glutamil-transzpeptidáz

HPLC magas nyomású folyadék-
kromatográfia
(high-performance liquid
chromatography)

MCV vvt-térfogat



Jelen munkánkban arra a kérdésre kívántunk választ keresni, hogy milyen a magyar lakosság egy fiatalok populációjának CDT% aránya életkorra és nemre vonatkoztatva egészséges körülmények között, illetve van-e eltérés alkoholfogyasztás esetén.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkat egy magyarországi település (Enese) lakosainak körében és két dunántúli gimnázium önként jelentkező diákjainak körében végeztük szűrés céljából. A vizsgálatunkban bevont személyek, illetve 18 éves életkor alattiak szülei a CDT% szint meghatározásához hozzájárultak, előtte a vizsgálatról részletes felvilágosítást kaptak, azt megértették és tudomásul vették, majd írásos beleegyezésüket adták. Az epidemiológiai kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács és a Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával végeztük. Hivatkozási szám: 76/1-19/2006. és 76-1-35/2007. Jelen tanulmányunk alapja, referenciaértékeink megállapítása a több mint 1300 felnőtt egyéneken végzett 1350 mérés eredményéből alakult ki. A most kivizsgált 307 fiatal személy 14-18 éves korú diák volt, akik átlagéletkora 16,9 év volt, a nemi megoszlás tekintetében 88 fiút (átlagéletkoruk 16,8 év) és 219 lányt (átlagéletkoruk 17,2 év) elemeztünk. A nemek szerinti megoszlásban való különbség oka az önkéntes alapon történő beválasztás volt. Részletesen lásd az 1. és 2. táblázatot.

Mivel a szialinsav negatív elektromos töltésű, az egyes transzferrin-izoformok különböznek egymástól elektromos töltésük tekintetében.

A korszerű immunturbidimetriás teszt a napi mérések között egyszerűen elvégezhető, ezért a CDT mennyiségét, amely pontosan határozható meg a transzferrin %-ában (CDT%) anioncserélő kromatográfiás szeparálást követően immunturbidimetriás módszerrel (Tina-quant %CDT 2nd generation test Roche Diagnostic GmbH, Mannheim), Roche/Hitachi Modular P automata készülékkel mértük (10, 11). Az általunk alkalmazott N Latex CDT immunoassay sokkal specifikusabb az alkoholfogyasztás azonosítása céljából, mint az oszlopszeparációs immunoassay-k, mivel a genetikai variánsok annak mérési eredményeit nem befolyásolják (5, 11). Módszerünk érzékenységet az is megnövelte, hogy a kromatográfiás módszer használatakor anioncserélő oszlopokat alkalmaztunk, ami megkönnyítette a diszialo- és triszialo-transzferrin elkülönítését olyan esetekben, amikor nagyobb mennyiségű triszialotranszferrin volt jelen. A CDT-meghatározás a Kaposi Mór Kórház Központi Laboratóriumában történt. A statisztikai vizsgálatok során a betegeket nem és kor alapján

csoportosítottuk. Azon legalább négytagú csoportok markereit vetettük össze, amelyek megfeleltek az Anderson-Darling-féle normalitásvizsgálaton az $\alpha = 95\%$ szignifikanciaszint mellett. Az egyes csoportok CDT-értékeinek különbözőségét egyoldali kétmintás t-próbával vizsgáltuk. A 95%, illetve 99%-os szintű szignifikanciát rendre $p < 0,05$, illetve $p < 0,01$ szimbólumokkal jelöltük.

Eredmények

A betegek adatait, nemi és kor megoszlását az 1. táblázat mutatja be. A 307 vizsgált, 18 év alatti fiatalból 88 fiú és 219 leány volt. A 14–18 éves személyeket két csoportra osztottuk, a 14–16 és a 17–18 évesek csoportjára.

A fiúk és lányok csoportjának átlagos CDT% értéke $2,33 \pm 0,45$ volt, ebből a fiúk átlagos CDT% értéke: $2,31 \pm 0,49$, a leányoké: $2,35 \pm 0,43$ (95%-os CI-nél) (2. táblázat).

Ami az életkor szerinti felosztást illeti, a vizsgált 307 fiatalokból korcsoportok szerinti bontásban négy csoportot lehetett alkotni: egy 48 fős, 17 év

1. táblázat: A 14-18 éves diákok nem és életkor szerinti megoszlása

Életkor	Fiú	Leány	Összesítés
14-16 év	48	96	144
17-18 év	40	123	163
Összesítés	88	219	307

2. táblázat: A fiúk és a leányok összesített átlagos CDT% értéke a 14-18 éves korcsoportban

Nem	Vizsg. száma	CDT% Átlag $\pm$ SD	CI -95%	CI +95%
Fiú	93	$2,31 \pm 0,49$	2,21	2,41
Leány	214	$2,35 \pm 0,43$	2,29	2,41
Összesen	307	$2,34 \pm 0,45$	2,28	2,40

3. táblázat: A fiúk és a lányok összesített átlagos CDT% értéke a 14-16 éves és a 17-18 éves korcsoportokban

Nem	Vizsg. száma	Korcsoport	CDT% Átlag $\pm$ SD	CI -95%	CI 95%
1. fiú	48	1 < 17	$2,34 \pm 0,59$	2,27	2,41
2. fiú	40	1 > 17	$2,30 \pm 0,45$	2,18	2,42
1. leány	96	2 < 17	$2,35 \pm 0,38$	2,31	2,39
2. leány	123	2 > 17	$2,35 \pm 0,51$	2,29	2,41
Összesen	307		$2,34 \pm 0,45$	2,28	2,40



alatti fiúcsoporthoz, amelynek átlagos CDT% értéke $2,34 \pm 0,59$ és egy 40 fős 17 év feletti fiú csoportot, melynek átlagos CDT% értéke $2,30 \pm 0,45$. A leányok csoportjában a 17 év alattiak száma 96 volt, átlagos CDT% értékük $2,35 \pm 0,38$. A 17 év feletti lányok 123 fős csoportjában az átlagos CDT% érték $2,35 \pm 0,51$ volt (3. táblázat). A 17 év alattiak és a 17 év feletti csoportjai között a CDT% értékében nem láttunk különbséget sem a fiúknál, sem a leányok esetében (3. táblázat).

Megállapítható, hogy a CDT% értéke alkoholos italt nem vagy csak kis mennyiségben fogyasztók esetében az életkor előrehaladtával emelkedő tendenciát mutat.

A teljes 14–18 éves korcsoportban a CDT% értékek a 2,1 CDT%-nél meghatározott határértéket figyelembe véve mindkét nem esetében két határozottan elkülönülő csoport képe bontakozott ki.

A fiúknál az első csoport átlagos CDT% értéke $1,89 \pm 0,21$ volt, míg a második csoport átlagos CDT% értéke $2,86 \pm 0,36$ volt. A leányoknál az első csoport átlagos CDT% értéke $1,80 \pm 0,25$ volt. A leányok második csoportjánál az átlagos CDT% érték $2,91 \pm 0,42$ volt (4. táblázat). A 2,1 CDT% határérték alatti, illetve feletti fiú- és a leánycsoportok között nem volt szignifikáns különbség.

4. táblázat: A fiúk és a leányok absztinens (1) és nem absztinens (2) csoportjainak CDT% értékei a 14–18 éves korcsoportban

Nem	Vizsg. száma	CDT csoport	CDT% Átlag $\pm$ SD	CI -95%	CI 95%
1. fiú	46	1<2,1	$1,89 \pm 0,21$	1,80	1,98
2. fiú	42	2>2,1	$2,86 \pm 0,36$	2,74	2,98
1. leány	118	1<2,1	$1,80 \pm 0,25$	1,74	1,86
2. leány	101	2>2,1	$2,91 \pm 0,42$	2,83	2,99
Összesen	307		$2,34 \pm 0,45$	2,28	2,40

Az első csoportok tagjai mindkét nem esetében kb. 45%-át teszik ki a vizsgáltaknak, ezen csoportok tagjai az anamnézis szerint absztinens életmódot folytatnak. A második csoportok részletes anamnézisének sok körülményre kiterjedően ismételt, speciális szempontok szerint újra felvettük. Ebből kiderült, hogy ezen csoportok tagjai nem folytattak absztinens életmódot. A nem absztinens életmódot folytatók a vizsgált ifjúsági populációnak kb. 55%-át teszik ki.

Megbeszélés

A múltban számos tanulmány taglalta a CDT-koncentráció két nem közötti különbségének okát. *Figlie és mtsai* (15) tanulmányozták a CDT alakulá-

sát 130 absztinens, 167 rendszeresen alkoholfogyasztó egyén, valamint 183 alkoholfüggő beteg esetében. Alkoholfüggő nőknél az abnormális CDT prevalenciáját kisebb mértékűnek találták. Ez alapján arra következtettek, hogy a CDT diagnosztikus specificitása nőknél alacsonyabb. Ezt a megfigyelést mások is igazolták, bár volt olyan szerző, aki ezt nem látta alátámasztottnak. Abban egységesnek tűnik az irodalom, hogy a CDT-szint mindkét nemnél az alkoholfogyasztással arányos, és nem mutat összefüggést az ösztrogén szintjével. Vizsgálatainkban a két nem között csak az alkoholos italt nem vagy csak kis mértékben fogyasztók esetében észleltünk magasabb CDT%-értéket nőknél, mint férfiaknál. A 40–60 g-nak megfelelő alkoholos italt fogyasztóknál a férfiak értékei voltak a magasabbak. Ez a megfigyelés *Figlie és munkatársainak* (15) adatait támasztja alá. A 45 év alattiaknál mért magasabb női értékeket magyarázhatja a hormonális fogamzásgátlás, a kozmetikumok rendszeres alkalmazása, valamint a hormon tartalmazó, hajfestésre használt készítmények alkalmazása is (13–15, 20).

Az irodalmi adatok alapján egyértelmű, hogy a CDT az alkoholfogyasztás megítélésére a megfelelő korcsoportban és a megfelelő időintervallumban informatívabb paraméter, mint a GGT vagy az MCV (2, 4, 9, 12, 20). Több kutató is felhívta rá a figyelmet, hogy a CDT egyéb kóros folyamatoknál is az alkoholfogyasztás hasznos markere lehet. Vizsgálatainkban a CDT értéke az életkor előrehaladtával némileg növekedett alkoholos italt nem vagy csak kismértékben fogyasztók esetében is. Ennek oka egyfelől az lehet, hogy a bevallás ellenére is magasabb a napi alkoholfogyasztás, mint a megadott kis mennyiség, másfelől pedig az is befolyásolhatja a CDT%-értékeket, hogy az idősebbek körében nagyobb mértékű a gyógyszerfogyasztás, mint fiatalabb korban.

A társasági szeszital fogyasztók körében az alkoholos italt nem fogyasztókhoz képest magasabb CDT-értékeket regisztrálhattunk. Az életkorral növekvően a CDT-értékek ugyancsak magasabbak lettek, akárcsak az absztinensek esetében. A nemi arányt figyelembe véve ez a változás a kor vonatkozásában csak a férfiakra volt jellemző. Ennek az lehetne a magyarázata, hogy a férfiak nem olyan fegyelmezett gyógyszerfogyasztók mint a nők. A 14–18 éves korú fiatalok elemzése kapcsán eredményeink elsőként bizonyították, hogy a fiatalok CDT%-értékei sokkal érzékenyebben és nagyobb mértékben reagálnak bármilyen alkoholos vagy vegyszeres behatásra, mint felnőttkorban. Az eredmények elemzése a 2,1 CDT% értéket olyan választóvonalnak szabta meg, amely mentén két-két markánsan elkülönülő csoport alakult ki. A leányoknál egy 1,74 CDT% érték körüli adathalmaz, a fiúknál pedig egy 1,80 CDT% körüli csoport volt el-



különíthető. A másik markáns csoport a fiúknál egy 2,74 CDT% és a lányoknál egy 2,83 CDT% körüli csoport volt. Az említett csoportok közötti szignifikáns különbséget egy utólag megismételt anamnéziszfelvétel is igazolta, amelyben az alkoholfogyasztási szokásokra összpontosítottunk. Az ismételt célirányos anamnézis felvétele után egyértelműen kiderült, hogy a 2,83 CDT% körüli társaság sajnálatos módon kedvenc italainak számát és fogyasztási szokásait gondolkodás nélkül azonnal közölni tudta. Még sajnálatosabb, hogy a leányok és a fiúk között ebben a nem éppen egészséges módon gondolkodó és élő csoportban nincs szignifikáns különbség: míg a fiúk CDT%-értéke 2,74 volt, a leányoké 2,83 volt! A vizsgált csoportban a fiatalok csaknem fele (47%-a) rendszeresen alkoholt fogyaszt. Jelen vizsgálatunkból az derült ki, hogy az általunk vizsgált gimnazista populáció elsősorban hétvégén fogyaszt extrém mennyiségű alkoholt, akár komoly mértékű intoxikáció szintjéig is. Sajnos az anamnézisekből sokszor nemcsak hétvégi alkoholfogyasztás is kiderült! Az alkoholt nem fogyasztó fiatalok csoportjának a CDT% értékei (fiúknál 1,80, lányoknál 1,74) nagyon jól mutatják, hogy az életkorral fokozatosan emelkedik a CDT% értéke, amely eredmény nagyon jól illeszkedik a felnőtteknél tapasztaltakhoz. 14 éves kortól 80 éves korig vizsgálva a lakosság 716 fős nem alkoholbeteg csoportját megállapítható, hogy a CDT% értéke az életkorral nő (12, 20).

A GGT jól ismert jelzője a krónikus alkoholfogyasztásnak, sőt mielőtt a CDT módszerét bevezették, szinte az egyetlen ilyen irányban adekvátan alkalmazható paraméter volt. Számos vizsgálat látott napvilágot e két paraméter összehasonlításával, valamint más májműködésre jellemző adat (AST, ALT, MCV) értékelésével kapcsolatban (14,16,20). Egyértelműnek tűnik, hogy a legjobb indikátor a CDT az MCV és a GGT kombinált használata. Ez szenzitívebb, mint a kettő közül bármelyik, illetve egyedül vagy bármelyiknek a fenti paraméterekkel való bármely típusú kombinációja (3, 16). A 14-18 évesek körében tudomásunk szerint a CDT% ala-

kulását eddig nem vizsgálták. A fiatalok értékei alátámasztják a felnőtteknél tapasztalt emelkedő tendenciát a CDT% értékében. A felnőttek vizsgálati eredményei alapján merült fel, hogy ha a CDT% szignifikáns módon emelkedik, akkor 18 éves kor alatt kisebb értéke kell hogy legyen. Sajnálatos módon azonban a 307 fiatalkorú vizsgálatok a részletes anamnéziszfelvétel kapcsán kiderült, hogy a fiatalok egy része (55%-a) számottevő mennyiségű alkoholt fogyaszt. A dolog természetéből kifolyólag az egész pontosan nem verifikálható mennyiségű és minőségű szeszes ital napi elfogyasztása 20–80 gramm közötti lehet, de ez többnyire a hétvégi szórakozási alkalmakkal egy időben történik, esetenként intoxikált állapotig.

Következtetések

A rendszeres alkoholfogyasztás mennyiségének megítélése a beteg anamnézisének felvételekor a beteg elmondása alapján rendkívül fontos adat lenne. E célból határozták meg a normálértékeket korra és nemre vonatkoztatva. Sok esetben azonban a betegek az alkoholfogyasztás mértékét érdemlegesen nem közlik orvosukkal, bizonyos esetekben azt kifejezetten titkolják. Ilyenkor a szénhidrátszegény transzferrin CDT% értékének meghatározása akár több hétre visszamenőleg is segíthet. A CDT% értéke alkoholos italt nem, vagy csak kis mennyiségben fogyasztók esetében a kor előrehaladtával fokozatosan nő.

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönetünket fejezzük ki a következő munkatársainknak: *Keller Éva dr., Gőcze Péter dr., és Hetyési Katalin dr.* kollégáinknak, valamint *Csonka Frigyesné, Ihász Árpádné, Mezeiné Nagy Zsuzsanna és Nagy Károlyné* asszisztenseknek. Hálával tartozunk a *Roche Magyarország Kft.-nek,* és *Lukács Júlia dr.* termékfelelősnek a vizsgálatok elvégzéséhez nyújtott támogatásért.

Summary

The level of carbohydrate deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse in 14-18 years old adolescents

Szabó Gy, et al. University of Debrecen, Medical and Health Science Centre Department of Pediatrics, Clinical Genetic Center

Aims: The analysis of carbohydrate deficient transferin (CDT%) is used for the diagnostics and monitoring of alcohol abuse among adults exceeding the daily dose of 60 g. Because of the fact that according to some literature sources the CDT% level has an increasing trend concerned with age we investigated the question whether this tendency is also valuable among 14-18 years old young people. Our aim was to do screening among healthy 14-18 years old young people and carry out measurement and evaluation of CDT% relative to age and sex. We also investigated the influence of alcohol abuse on CDT% level. **Patients and Methods:** Our purpose was to measure CDT% in the blood samples of 307 adolescents aged from 14 to 18 years participating in the study on voluntary basis. **Results:** CDT% level had a significantly increasing trend according to age in the evaluated interval of four years. We found two significantly



different groups in both sexes in proportion of 45% to 55% according to their CDT% levels. The first one showed CDT% level near 1,8%; persons belonging to this group were abstinent according to the anamnesis. The second one showed CDT% level around 2,6%. It was found that young persons with CDT% around 2,6% had not been abstinent. **Conclusions:** CDT% increase is more significant among young people than in adults.

KEYWORDS CDT%, carbohydrate deficient transferrin, anamnesis, age, young

Irodalom

- Arndt T. Carbohydrate deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem 2001; 47:13-27.
- Chrostek L, Cylwik B, Szmikowski M, és mtsa. The diagnostic accuracy of carbohydrate deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence. Clin Chim Acta 2006; 364:167-171.
- Golka K, Sondermann R, Reich SE, et al. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a biomarker in persons suspected of alcohol abuse. Toxicol Letters 2004; 151:235-241.
- Fehér J, Lengyel G, Szabó Gy A szénhidrátszegény transzferrin mint az alkoholfogyasztás jelzője. Orv Hetil 2006; 147:1915-1920.
- Arndt T, Keller T Forensic analysis of carbohydrate-deficient transferrin (CDT): implementation of a screening and confirmatory analysis concept is hampered by the lack of CDT isoform standards. Forensic Sci Int 2004; 146:9-16.
- Bilban M, Vrhovec S, Karlovsek MZ Blood biomarkers of alcohol abuse. Arh Hig Rada Toksikol 2003; 54:253-259.
- Pérez-Cerdá C, Quelhas D, Vega AI, et al. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of glycosylation in children with suspected metabolic disease. Clin Chem, 2008; Jan 54(1), 93-100: Epub., 2007. Nov. 16.
- Anton RF, Youngblood M. Factors affecting %CDT status at entry into a multisite clinical treatment trial: experience from the COMBINE Study. Alcohol Clin Exp Res 2006; 11:1878-1883.
- Biffi S, Tamarv G, Bortot B, et al. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a biochemical tool for the screening of congenital disorders of glycosylation (CDGs). Clin Biochem 2007; 40:1431-1434.
- Stibler H, Borg S, Jousa M. Micro anion exchange chromatography of carbohydrate deficient transferrin in serum in relation to alcohol consumption (Swedish Patent 8400587-5) Alcohol Clin Exp Res, 1986; 10:535-544.
- Myrick H., Henderson S, Anton RF. Utility of a new assay for carbohydrate-deficient transferrin (BIORAD %CDT TIA) to monitor abstinence during treatment outcome study. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25:1330-1334.
- Szabó Gy, Környei L, Keller É, et al. A szénhidrátszegény transzferrin szintje a magyarországi népességben a nem és kor viszonylatában. Orv Hetil 2007; 148:1409-1413.
- Jakab T. A szénhidrátszegény transzferrin kórtani vonatkozásai. OrvHetil 2007; 148:2202.
- Cylwik B, Chrostek T, Jakimiuk B, et al. Serum level of sialic acid (SA) and carbohydrate deficient transferrin (CDT) in type 2 diabetes mellitus with microvascular complications. J Clin Lab Anal 2006; 20:68-73.
- Figlie NB, Benedito-Silva AA, Monteiro MG, et al. Biological markers of alcohol consumption in non-drinkers, drinkers, and alcohol-dependent Brazilian patients. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26:1062-1069.
- Fleming M, Mundt M. Carbohydrate deficient transferrin: Validity of new alcohol biomarker in a sample of patients with diabetes and hypertension. J Am Board Fa Pract 2004; 17:247-255.
- Szabó Gy, Keller É, Környei L, Lengyel G, Fehér J. A szénhidrátszegény transzferrin szintje a magyarországi népességben nem és kor viszonylatában. Orv Hetil 2007; 30:1409-1413.
- Szabó Gy, Keller É, Környei L, Lengyel G, Fehér J: A szénhidrátszegény transzferrin vizsgálat eredményei munkahelyi vegyszer expozíció után. Orv Hetil 2008; 9:413-417.
- Szabó Gy, Keller É, Szabó G, Lengyel G, Fehér J: A szénhidrátszegény transzferrin szint testépítőknél megemelkedik. Orv Hetil 2008; 44: 2087-2090.
- Szabó Gy, Keller É, Környei L. Carbohydrate-Deficient Transferrin – Values after Exposition to Chemicals at Workplace. Hungarian Medical Journal 2008; 4:623-628.

Útravaló–tudnivaló

- A szénhidrátszegény transzferrin szintjének meghatározása (CDT%) a fiataloknál is alkalmazható az (akár kisebb mennyiségű) krónikus alkoholfogyasztás szűrésére.
- A krónikus alkoholfogyasztás legszenzitívebb indikátora a CDT%, az MCV és a GGT kombinált meghatározása.
- A CDT% szintjében a nemek között nincs különbség.

Tesztkérdések

1. Van-e szignifikáns különbség 14–18 fiúk és leányok CDT%-értéke között?

- nincs
- jelentős
- 1,0
- 12,0
- 5,0

2. Van-e szignifikáns különbség az absztinens és nem absztinens életmódot folytató fiatalok CDT%-értékeiben?

- akár 1–3 is
- nincs
- 18,0
- 20,0
- 22,0

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!

X-kromoszómához kötött öröklődést mutató ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány kimutatása újszülöttkori súlyos hyperammonaemia háttérében molekuláris genetikai vizsgálattal

**Beke Artúr dr.¹, Jaeger Judit dr.¹, Erős Fanni Rebeka dr.¹,
Nagy Gyula Richárd dr.¹, Varga Péter dr.¹, Berecz Botond dr.¹,
Kovalszky Ilona dr.², Rác Gergely dr.², Nagy Bálint dr.¹, Madar László³,
Kappelmayer János dr.³, Rigó János Jr. dr.¹, Balogh István dr.³**

¹Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Igazgató: Rigó János Jr. dr.)

²Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
(Igazgató: Matolcsy András dr.)

³Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Laboratórium Medicina Intézet
(Igazgató: Kappelmayer János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Beke Artúr dr.

1088 Budapest, Baross u. 27.

E-posta: beke.artur@noi1.sote.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A zavartalan terhességből terminusközelben született fiú újszülöttnél a súlyos hyperammonaemiával járó tünetek alapján felmerült az ornitin-transzkarbamiláz-hiány. Az újszülött az 5. életnapon exitált. Molekuláris genetikai vizsgálat céljából a patológiai feldolgozás során DNS került izolálásra. A mintát az anyai mintával együtt vizsgálatra küldtük a Debreceni Egyetem Laboratórium Medicina Intézetébe. Az elvégzett vizsgálat az ornitin-transzkarbamiláz gén mutációját igazolta hemizigóta formában. A házaspárt genetikai tanácsadás keretében felvilágosítottuk az X-kromoszómához kötött öröklődést mutató kórképről. Következő terhességben fiú magzat esetén a kórkép 50% eséllyel ismétlődhet, leány magzat esetén 50%-ban hordozóság fordulhat elő. Következő terhességekben prae-natalis diagnosztika céljából genetikai vizsgálat javasolt.

KULCSSZAVAK ornitin-transzkarbamiláz, urea-ciklus, hyperammonaemia

Bevezetés

A karbamid-ciklus (urea-ciklus) során az ammóniából karbamid termelődik. Ez a méregtelenítő funkció elsősorban a májban zajlik. A karbamid-ciklus zavara esetén a toxikus ammónia felhalmozódik a szervezetben, ennek oka lehet genetikai betegség vagy májelégtelenség. Az ammónia felhalmozódás hepatikus encephalopathiához vezethet. A karbamid-ciklus öt reakcióból áll, ebből kettő a mitochondriumokban és három citoplazmában zajlik (1. ábra).

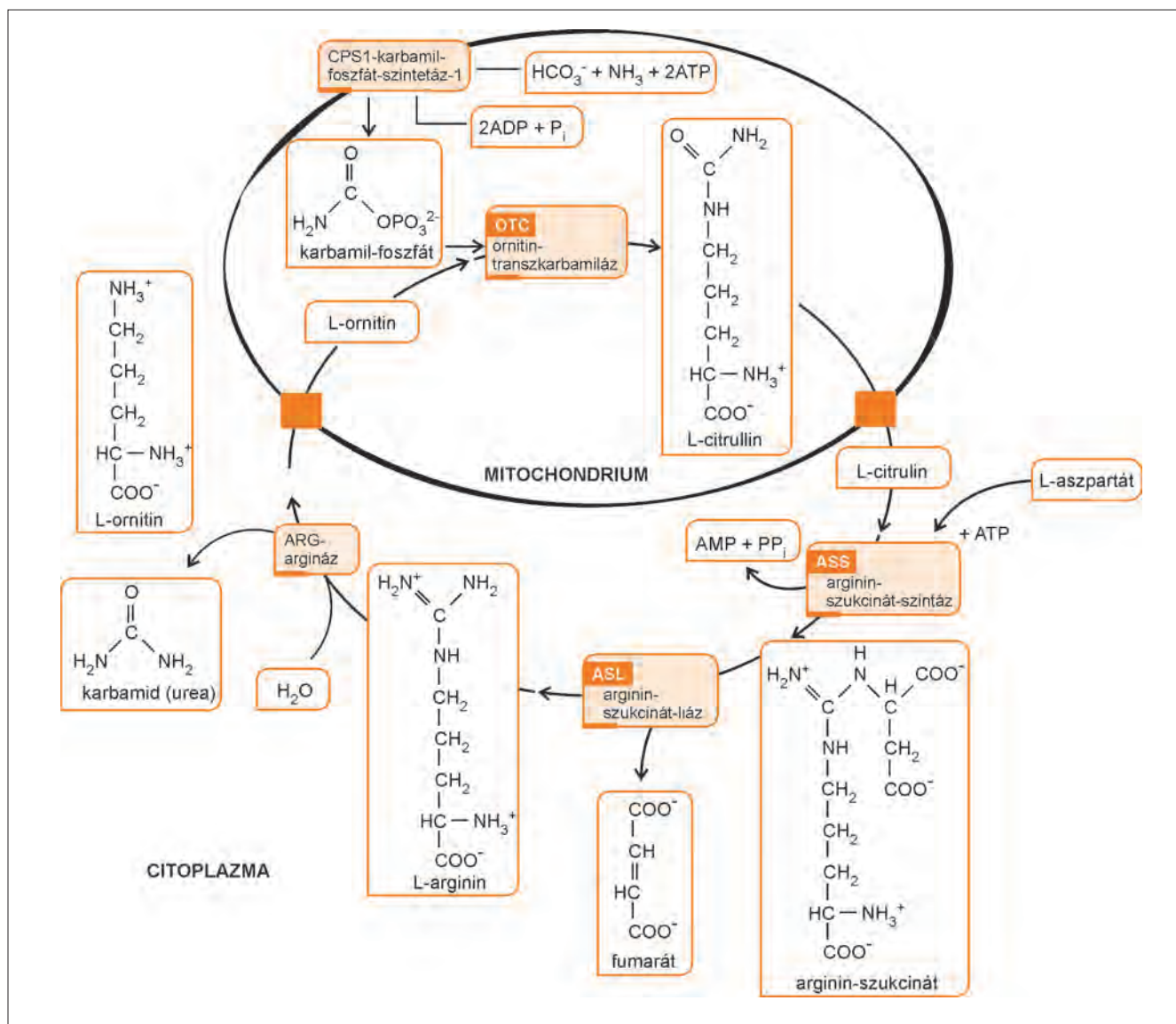
A karbamid-ciklusban részt vevő enzimek zavara különböző súlyosságú kórképekhez vezet. Ezek többsége autoszomális recesszív módon öröklődik (1. táblázat). Kivételt képez ez alól az ornitin-transzkarbamiláz- (OTC) hiány, amely X-kromoszómához kötött recesszív öröklődést mutat. Az OTC gén az X-kromoszóma rövid karján helyezkedik el a Xp21.1 lókuszon.

Mivel a gén az X-kromoszómán található, a nők hordozók, míg a kórkép a fiú utódokban jelentkezik, és ritkán élék túl a születést követő hetet. A túl-

élők fele meghal az első hónapban, és a fennmaradó másik fél pedig 5 éves kora előtt. A felnőttkori esetekben a prognózis kevésbé egyértelmű, mivel a betegség kimutatása csaknem minden esetben a tünetek megjelenése után lehetséges.

Esetismertetés

A 23 éves először szülő gravida a számított 40. terhességi héten került felvételre a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikára rendszeres kontrakciókkal. Zavartalan per vias naturales szülés során élő, érett fiú újszülöttet segítettünk világra 3220 gramm súllyal 8/9 Apgar-statusban. Megszületése után a szüléskor jelen lévő neonatológus látta el, mérsékelt légzéscsavar miatt neonatalis intenzív osztályra került felvételre, ahol CPAP léghozzásegítést igényelt. Intrauterin infekció gyanúja (az anya cervixváladékából B csoportú *Streptococcus* tenyésztett ki) miatt kombinált antibiotikum-terápiában részesült. A légzéscsavar miatt elvégzett mellkasröntgen



1. ábra: **A karbamid-ciklus (urea-ciklus).** A karbamid-ciklus során az ammóniából karbamid (urea) termelődik. Ez a méregtelenítő funkció elsősorban a májban zajlik. A karbamid-ciklus zavara esetén a toxikus ammónia felhalmozódik a szervezetben, ennek oka lehet genetikai betegség vagy májelégtelenség. Az ammónia felhalmozódás hepaticus encephalopathiához vezethet. A karbamid-ciklus öt reakcióból áll, ebből kettő a mitochondriumokban és három citoplazmában zajlik.

1. táblázat: A karbamid-ciklus (urea-ciklus) zavarai

Kórkép	Öröklődés
N-acetil-szintetáz- (NAGS-) hiány	AR
Karbamil-foszfát-szintetáz- (CPS-) hiány	AR
Ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány	XR
Arginin-szukcinát-szintetáz-hiány (citrullinaemia I)	AR
Citrinhiány (citrullinaemia II)	AR
Arginin-szukcinát-liáz-hiány (argininosuccinin- aciduria)	AR
Argináz-hiány (hyperargininaemia)	AR
Ornitin-transzlokáz-hiány (hyperornithinaemia–hyperammonaemia–homocitrullinuria – HHH szindróma)	AR

pneumoniát igazolt. A megkezdett kezelés hatására állapota javult, légzése fokozatosan rendeződött a második életnapon már nem igényelt légzéztámogatást.

A harmadik életnapon észlelt diszkrét neurológiai tünetek és fokozott nyugtalanság miatt kivizsgálását tovább folytattuk. A koponya-ultrahang enyhe agyödémát mutatott, hypocalcaemiáját pótoltuk. Tachypnoe következtében metabolikus alkalosis alakult ki, egyéb ioneltérése nem volt. Per os táplálását kis adagokkal megindítottuk. A negyedik életnapon reggel váratlanul négy



végtagra kiterjedő tónusos-klónusos görcsei jelentkeztek, állapota rohamosan romlott, ébreszthetlenné vált. Gépi lélegeztetést kezdtünk, görcsoldó kezelést indítottunk és sürgős neurológiai konzíliumot kértünk. A neurológus lumbálpunkciót javasolt, tekintettel az időközben elvégzett emelkedett prokalcitonin eredményre. A lumbálpunkció során tiszta, de nagyobb nyomással ürülő liquort nyertünk, melynek mikrobiológiai vizsgálata infekciót nem igazolt. Az addigi antibiotikum-kezelését – az időközben megérkezett fülváladék eredményre (*Pseudomonas* fl.) tekintettel – kiegészítettük, és nagy dózisu keringéstámogatást indítottunk. Ennek ellenére állapota rohamosan romlott, keringése többször is összeomlott, két alkalommal cardiopulmonalis reszuscitációt végeztünk. Emelkedő laktát- acidosis miatt felmerült az anyagcsere-betegség lehetősége, ezért vizsgálatait ennek irányába kiterjesztettük. Plazmaammónia-szintje extrém magas (3739 $\mu\text{mol/l}$) értéket mutatott, ezért sürgős konzíliumot követően (Dr. Szőnyi László SE I. Sz. Gyermekklinika) haladéktalanul megkezdtek a hyperammonaemia protokoll szerinti kezelését. Újabb anyagcsere-vizsgálatokat kértünk (tandem tömegspektrometria ismételése, plazma-laktát-piruvát, szérum-aminosav, vizelet-aminosav). Mivel az újszülött nem volt szállítható állapotban, ezért peritonealis dialízis hiányában kétszeres mennyiségű teljes vérrel vércserét végeztünk. Ennek hatására az ötödik életnapra sikerült a plazmaammónia-szintet jelentősen csökkenteni (608 $\mu\text{mol/l}$ szintre), viszont a májenzimértékek továbbra is emelkedettek voltak és neurológiai statusában sem következett be javulás. A gépi lélegeztetés, gyógyszeres keringéstámogatás és intenzív ellátás ellenére ismét összeomlott a keringés, kétszer 20 perces komplett cardiopulmonalis reszuscitációt követően 96 órás korban exitált.

A patológiai feldolgozás során az elhalt fiú újszülött holttestének boncoláskor enyhe fokú májelzsírosodást észleltünk. A halál oka szülés után progresszív veseelégtelenség szövődeményeként kialakult agyvizenyő volt. A mikroszkóposan vizsgált belszervek (lép, thymus, tüdők, máj, szív, vesék) életkornak megfelelő érettséget mutatnak, passzív vérbőségen kívül érdemleges mikromorfológiai eltérés nem volt kimutatható. A klinikai tünetek alapján legvalószínűbb diagnózisnak veleszületett anyagcsere-betegség, az ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány tűnt. Ennek megerősítésére és genetikai vizsgálat céljából a májból DNS került izolálásra.

Módszer

Az anyai vérből és az elhalt újszülött májából izolált DNS-minta genetikai vizsgálata során a Debre-

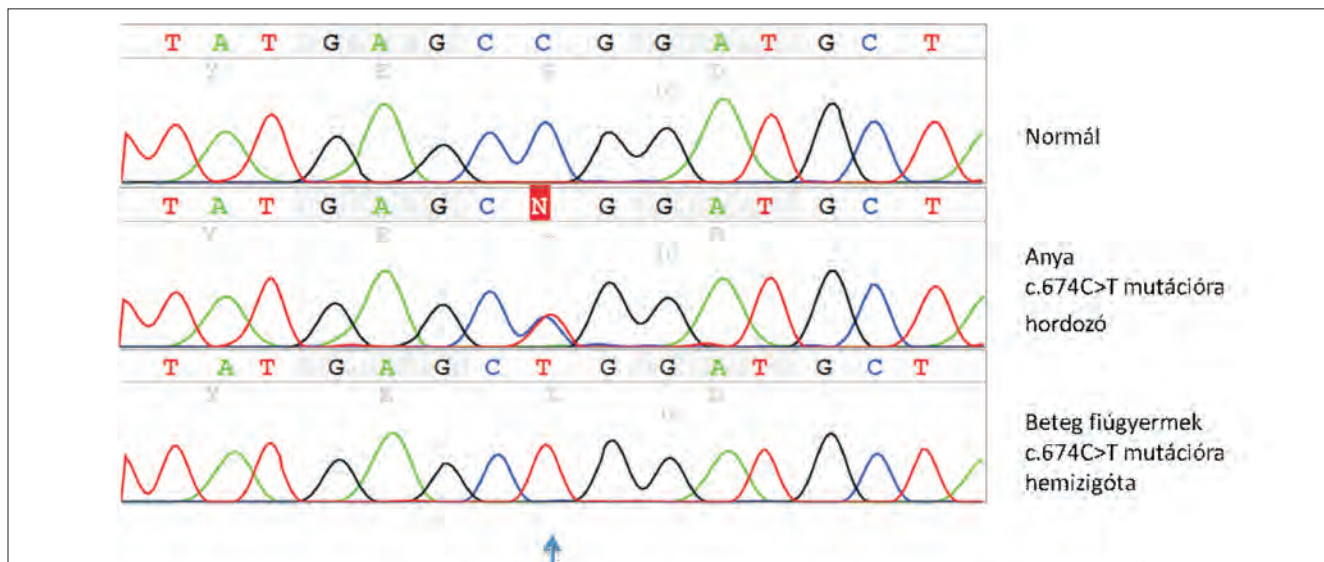
2. táblázat: A vizsgálat során alkalmazott primer szekvenciák

OTC e1 F	5'-TAACTTGCTGTGGAGTTTCAA-3'
OTC e1 R	5'-TGATTCCTAAATCAAACCCAAGT-3'
OTC e2 F	5'-ATAGTACATGGGTCTTTTCTGA-3'
OTC e2 R	5'-ACTGGTAGTAAGGAACGTAA-3'
OTC e3 F	5'-TTTTAAACACTTATTGGGGGTAG-3'
OTC e3 R	5'-TGGTTGCTAGAGGCAGACAA-3'
OTC e4 F	5'-GCTTTGCATGGGAATTCTGT-3'
OTC e4 R	5'-GGGAAAGAGGGAAAATGGAG-3'
OTC e5 F	5'-CCTGTAATGTTGGTAGGTTTCA-3'
OTC e5 R	5'-TGTTTCACTTAAAGCAAGTCAGGA-3'
OTC e6 F	5'-TGTTTCACTTAAAGCAAGTCAGGA-3'
OTC e6 R	5'-AAATTCTGTGGCCTCACCTG-3'
OTC e7+8 F	5'-AGGGAAGGAGACGCGATATT-3'
OTC e7+8 R	5'-TTAGATGGTCTGGCCTTCA-3'
OTC e9 F	5'-CCCTTTCATTGATGTCTGA-3'
OTC e9 R	5'-TATTTCCCCAAAGGCATGAA-3'
OTC e10 F	5'-CTAAGCAGACTGTCGCTAAT-3'
OTC e10 R	5'-AACTCATTCTGTTACTGAAGAAC-3'

ceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Laboratórium Medicina Intézetében a 68,91 kb hosszúságú OTC gén 10 exonját 9 PCR reakcióban amplifikáltuk három szakirodalomból átvett (e1,e2,e10) (1) és hat saját tervezésű primerpárral. A PCR-termékek tisztítására Qiagen MinElute PCR Purification Kitet használtunk. A szekvenálási PCR-termékek előállítására Life Technologies BigDye 3.1 kitet használtunk, és a termékeket Qiagen DyeEx 2.0 Spin kittel tisztítottuk. A kapilláris-elektroforézist ABI 310 Genetic Analyzeren végeztük. A vizsgálat során alkalmazott primer szekvenciákat a 2. táblázat tartalmazza.

Eredmények

A DNS-szekvenálás az alábbi genetikai eltérést mutatta ki: hemizigóta c.674C>T (p.P225L) mutáció az ornitin-transzkarbamiláz (OTC-) génben (3. ábra). A detektált eltérés a szakirodalomban már korábban leírásra került, ismert patogén mutáció. Első leírása 1991-ben történt (2). A p.P225L mutáció rendkívül alacsony enzimaktivitást eredményez (a normál 0,15%-a) (3). A molekuláris genetikai eredmény megerősíti az OTC deficiencia klinikai diagnózisát. Az elhalt újszülöttnél a DNS minta alapján hemizigótaságot igazoltunk az édesanyától örökölt c.674C>T mutációra (az édesanya heterozigóta) (2. ábra).



2. ábra: A c.674C>T (p.P225L) mutáció az ornitin-transzkarbamiláz (OTC) génben. A kimutatott mutáció a 7-es exonon elhelyezkedő 225-ös kodon c.674C>T mutációja, melynek eredményeként a beteg fiúgyermekben a kódolt fehérjében a kódolt fehérjében p.Pro225Leu (prolin helyett leucin) változás következtében a fehérje aktivitás 1% alá csökken

A genetikai kivizsgálást követően a házaspárt genetikai tanácsadás keretében felvilágosítottuk az X-kromoszómához kötött öröklődést mutató kórleírásról. Következő terhességben fiú magzat esetén a kórleírás 50% eséllyel ismétlődhet, leány magzat esetén 50%-ban hordozóviszony fordulhat elő. Esetleges következő terhesség esetén a magzati mintavétel és a fenti mutáció célzott vizsgálata lehetséges és mindenképpen ajánlott.

Megbeszélés

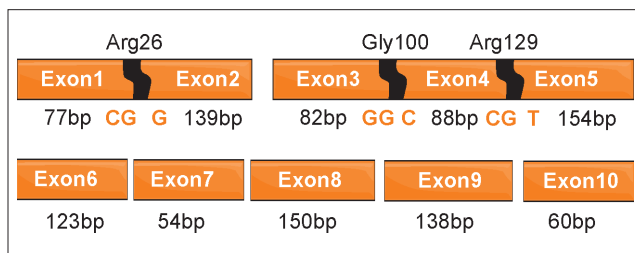
A zavartalan terhességből terminusközelben született fiú újszülöttnél a súlyos hyperammonaemiával járó tünetek alapján felmerült az ornitin-transzkarbamiláz-hiány. Az újszülött az 5. életnapon exaltált. A rendkívül súlyos, gyors lefolyású kórleírásban a diagnózis felállítására is rendkívül rövid idő állt rendelkezésre. Az OTC-nek nincs specifikus tüne-

te. Encephalopathia és mélyülő kóma, majd kóma tünetei jelentkeztek. Az OTC a szérumammónia-koncentráció, az alkalosis és az alapján merült fel, hogy a súlyos tünetek nem közvetlen születés után, hanem néhány nap múlva jelentkeztek.

Molekuláris genetikai vizsgálat céljából a patológiai feldolgozás során DNS került izolálásra. Az elvégzett vizsgálat az ornitin-transzkarbamiláz gén mutációját igazolta hemizigóta formában.

Az ornitin-transzkarbamiláz- (OTC) hiánnyal járó kórleírást leggyakrabban az egy kodonban változást eredményező pontmutációk okozzák. Ekkor vagy a fehérje aminosavsorrendje változik meg, vagy stopkodonra változik az eredetileg aminosavat kódoló triplet, így trunkált fehérje keletkezik. Előfordulhatnak duplikációk, inzerciók, deléciók, melyek gyakran az olvasási keret eltolódását (ún. frameshift mutációk) eredményezik, ennek során az átírási egységet jelentő nukleotidhármas egy nukleotiddal eltolódik, ezáltal megváltozik a kód (4-6). A gén kisebb nagyobb deléciói szintén okozhatják a kórleírást (7-9), de leírták a gén teljes delécióját is (6). A Human Gene Mutation Database jelenleg (2013. február 25.) 434 kóroki mutációt ír le, melyek az alábbiak szerint oszlanak meg: 288 aminosavcsere, 48 mRNS-érést befolyásoló splicing mutáció, 2 szabályozó elemeket érintő eltérés, 39 kicsi deléció, 10 kicsi inzerció, 3 kicsi deléció-inzerció, 41 nagy deléció és 3 komplex átrendeződés.

A 354 aminosavat kódoló átlagos méretű OTC gén 10 exonból épül fel. Három exon-intron határon (az 1-es és 2-es exon között, illetve a 3-as, 4-es és 5-ös exon között) osztott kodonnal egyesül a mRNS splicing során, tehát az aminosavat kódoló nukleotid hármas nem egy exonon helyezkedik el, ha-



3. ábra: Exonok az ornitin-transzkarbamiláz (OTC) génben. Az OTC gén 10 exonból épül fel. Három exon csomópont (az exon1 és exon2 között, illetve az exon3-4-5 között) osztott kodonnal egyesül a mRNS splicing során, tehát az aminosavat kódoló nukleotid-hármas nem egy exonon helyezkedik el, hanem csak az intronok (nem kódoló szakaszok) kivágása és az exonok összekapcsolása (splicing) után találkozhat a nukleotid-hármas (piros színnel jelölve).



nem csak az intronok (nem kódoló szakaszok) kivágása és az exonok összekapcsolása (splicing) után található a nukleotid hármas (piros színnel jelölve) (3. ábra). Az összekapcsolódás (splicing) zavarai is vezethetnek a kórkép kialakulásához (6, 10-12). Mindezekon felül kimutatták, hogy a CpG dinukleotidok a mutáció szempontjából forró pontot jelentenek. Az OTC génben összesen 18 helyen található ilyen forró pont (4, 6, 13).

A gyors lefolyású kórképnél a pontos diagnózis megszületésére nem minden esetben adottak a feltételek. Korábban hasonló esetekben csak külföldi intézet bevonásával volt lehetséges megfelelő DNS-szintű diagnózis felállítása (14), a most beállított vizsgálat lehetővé teszi, hogy a későbbiekben hasonló esetben hazai laboratóriumban végezhetünk neonatalis és prenatális diagnosztikát.

Az általunk kimutatott mutáció a 7-es exonon elhelyezkedő 225-ös kodon c.674C>T mutációja, melynek eredményeként a kódolt fehérjében p.Pro225Leu (prolin helyett leucin) változás következtében a fehérje aktivitás 1% alá csökken (2).

Ugyanezen a 225-ös kodonon már korábban kimutattak egy másik mutációt, ahol a c.674C>G mutáció következtében a fehérjében p.Pro225Arg (prolin helyett arginin) kódolódik, szintén rendkívül súlyos neonatalis kórképet okozva: ehhez a mutációhoz az irodalomban 0% enzimaktivitást írtak le (3).

Esetismertetésünk felhívja a figyelmet arra, hogy újszülöttkori idegrendszeri tünetek jelentkezése esetén fontos az ammóniaszint mérése. Bár a rendkívül súlyos kórképben a korábban megkezdett terápia sem biztosan vezethetett volna eredményre. A korai diagnózis, a gyors, nagyon agresszív kezelés esetén lehetett volna csak remény. A post-mortem diagnózis megerősítés azért is volt rendkívül fontos, mert megfelelő genetikai vizsgálat birtokában a későbbi terhességekben a megfelelő praenatalis vizsgálat biztosítható. Az eset óta ismételt terhességben egészséges fiú magzatot igazoltunk a méhlepénymintából elvégzett genetikai vizsgálat során.

Summary

Detection of X-linked ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency by molecular genetic testing in severe neonatal hyperammonaemia

Beke A, et al, I. Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University Faculty of Medicine

Following a smooth pregnancy, the newborn baby boy was born close to the term. There were symptoms of severe hyperammonemia in the newborn boy, so ornithine transcarbamylase deficiency was suspected. The newborn died on the 5th day of life. DNA was isolated for molecular genetic analysis during the pathological process. The sample was sent together with the maternal sample to the Laboratory Medicine Institute of the University of Debrecen for examination. The results of the examinations verified the ornithine transcarbamylase gene mutation in a hemizygous form. The couple were informed about the disease with X-linked inheritance during genetic counseling. In any future pregnancies, in the event of a male fetus, there is a 50% chance of a recurrence. In the event of a female fetus, there is a 50% chance that a carrier status can occur. Genetic testing is recommended for subsequent pregnancies for prenatal diagnosis.

KEYWORDS ornitin-transcarbamilase, urea cycle, hyperammonemia

Irodalom

1. Bisanzi S, Morrone A, Donati MA, Pasquini E, Spada M, Strisciuglio P, Parenti G, Parini R, Papadia F, Zammarchi E. Genetic analysis in nine unrelated Italian patients affected by OTC deficiency: detection of novel mutations in the OTC gene. *Mol Genet Metab.* 2002; 76:137-144.
2. Hentzen D, Pelet A, Feldman D, Rabier D, Berthelot J, Munnich A. Fatal hyperammonemia resulting from a C-to-T mutation at a MspI site of the ornithine transcarbamylase gene. *Hum Genet.* 1991; 88: 153-156.
3. García-Pérez MA, Climent C, Briones P, Vilaseca MA, Rodés M, Rubio V. Missense mutations in codon 225 of ornithine transcarbamylase (OTC) result in decreased amounts of OTC protein: a hypothesis on the molecular mechanism of the OTC deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1997 Nov; 20(6):769-777.
4. Tuchman M, Plante RJ. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase gene: mutation update addendum. *Hum Mutat* 1995; 5:293-295.
5. Calvas P, Ségués B, Rozet JM, Rabier D, Bonnefond JP, Munnich A. Novel intragenic deletions and point mutations of the ornithine transcarbamylase gene in congenital hyperammonemia. *Hum Mutat.* 1998; Suppl 1:S81-84.
6. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 2006; 27:626-632.
7. Suess PJ, Tsai MY, Holzknecht RA, Horowitz M, Tuchman M. Screening for gene deletions and known mutations in 13 patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Biochem Med Metab Biol.* 1992; 47:250-259.
8. Tuchman M, Plante RJ, Garcia-Perez MA, Rubio V. Relative frequency of mutations causing ornithine transcarbamylase deficiency in 78 families. *Hum Genet.* 1996; 97:274-276.

9. Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM. The biochemical and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21 Suppl 1:40-58.
10. Carstens RP, Fenton WA, Rosenberg LR. Identification of RNA splicing errors resulting in human ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1991; 48:1105-1114.
11. Hoshida R, Matsuura T, Sagara Y, Kubo T, Shimadzu M, Endo F, Matsuda I. Prenatal monitoring in a family at high risk for ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency: a new mutation of an A-to-C transversion in position +4 of intron 1 of the OTC gene that is likely to abolish enzyme activity. *Am J Med Genet*. 1996; 64:459-464.
12. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet*. 2000; 93:313-319.
13. Grompe M, Caskey CT, Fenwick RG. Improved molecular diagnostics for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1991; 48:212-222.
14. Nagy GR, Largiadier CR, Nuoffer JM, Nagy B, Lázár L, Papp Z. Novel mutation in OTC gene causes neonatal death in twin brothers. *J Perinatol*. 2007; 27:123-124.

Útravaló–tudnivaló

- Az újszülöttnél néhány napos korban jelentkező idegrendszeri tünetek jelentkezése esetén fontos az anyagcsere-betegségekre gondolni és megnézni a szérummammónia-koncentrációt.
- Ornitin-transzkarbamiláz- (OTC-) hiány esetén a diagnózis felállítása azért rendkívül fontos, mert megfelelő kezelést sürgősen el kell kezdeni, a genetikai vizsgálat birtokában a későbbi terhességekben a megfelelő praenatalis vizsgálat biztosítható.
- A zavartalan szülésből született fiú újszülöttnél a súlyos hyperammonaemiával járó tünetek alapján felmerül az ornitin-transzkarbamiláz-hiány. Az OTC a szérummammónia-koncentráció, az alkalosis és az alapján merült fel, hogy a súlyos tünetek nem közvetlen születés után, hanem néhány nap múlva jelentkeztek.

Tesztkérdések

1. Hogyan öröklődik ornitin-transzkarbamiláz (OTC) hiány?

- Autoszómális domináns
- Autoszómális recesszív
- X-hez kötött öröklődés
- Mitochondriális öröklődés
- Nem örökletes

2. Hol helyezkedik el ornitin-transzkarbamiláz (OTC) génje?

- X-kromoszóma rövid karján az Xp21.1 lókuszon
- 21-es kromoszómán
- 11-es kromoszóma hosszú karján
- Y-kromoszómán
- Nem örökletes

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 Gyermekgyógyászat folyóirat tesztjeinek legjobb megoldója 2013-ban:



Dr. Kondás Judit

Nagy örömmel jelentjük, hogy a 2013-ban a Gyermekgyógyászat folyóiratban meghirdetett kreditpontos tesztek közel 100-an oldották meg rendszeresen, igen jó találati aránnyal. Az egész éves aktivitást tekintve a legtöbb helyes választ Dr. Kondás Judit érte el, aki a lehetséges válaszok 81%-át töltötte ki helyesen, 68 pontot elérve. Judit 2004-ben végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központjában kezdett el dolgozni, majd 2010-ben szakvizsgázott csecsemő- és gyermekgyógyászatból. Ezt követően a Gyermekegészségügyi Központ Gyermekrehabilitációs Osztályán folytatta a munkát és kezdte el a ráépített szakvizsgához szükséges gyakorlatokat. Jelenleg 20 hónapos kislányával együtt májusra várják második kislányuk születését. Szabadidejében szívesen kertészkedik, kirándul és olvas.



Egy élet-veszélyben

**Varga Imre dr.¹, Nemes Judit dr.¹, Nyikos György dr.²,
Harangi Ferenc dr.¹**

¹Gyermekosztály, Tolna Megyei Balassa János Kórház, Szekszárd
(Főigazgató főorvos: Muth Lajos dr.)

²Központi Intenzív Osztály, Tolna Megyei Balassa János Kórház, Szekszárd
(Főigazgató főorvos: Muth Lajos dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Varga Imre dr.

7100 Szekszárd, Béni Balogh Á. u. 5-7.

E-posta: imre.varga87@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők egy 17 éves fiúgyermek esetét mutatják be, akit két napja fennálló csillapíthatatlan lázzal, testszerte kialakult bőrvérzésekkel, szeptikus sokk klinikai tüneteivel, *Meningococcus*-fertőzés gyanújával irányítottak osztályukra. Az osztályon megkezdett akut ellátását – mely magában foglalta az első adag parenteralis antibiotikum beadását is – követően a gyermek áthelyezésre került a kórház Intenzív Terápiás Részlegére, ahol további állapotstabilizálás történt. A gyermek klinikai állapota fokozatosan javult, a hetedik ápolási naptól további kezelését és rehabilitációját a Gyermekosztály folytatta. A szerzők röviden összefoglalják a *Meningococcus*-infekció járványtani jelentőségét és a prevenció lehetőségét.

Kulcsszavak *Meningococcus*-sepsis, parenteralis antibiotikum, intenzív ellátás, prevenció

Bevezetés

A *Meningococcus meningitis* okozta szeptikus sokk diagnózisa akutan életveszélyes, súlyos állapotot jelent, mely esetben a korszerű antibiotikum-kezelés mellett is a mortalitás 10–80% közötti tartományban van. Fulmináns lefolyás esetén a tünetek megjelenésekor a morbiditási és mortalitási mutatók sokkal magasabbak, ezért az elsődleges észlelők szerepe kulcsfontosságú mind az azonnali parenteralis antibiotikum-terápia, mind az intenzív ellátás biztosítása szempontjából (2). Központi idegrendszeri bakteriális infekciót okozhat a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, utóbbi két patogén szerepe jelentősen csökkent a korszerű vakcináció bevezetése óta. Járványtani szempontból a *N. meningitidis* kiemelendő, melynek valamennyi invazív szerotípusa (A, B, C, Y, W-135) fertőzést okozhat (4). Magyarországon a „C” szerotípus okozta infekció gyakoriságában megelőzte a „B”-t (2004–2009: 31 bejelentés, 21% „C”; 2010–2011: 67 bejelentés, 58% „C”) (1). A környezeti hatásokra rendkívül érzékeny Gram-negatív diplococcus cseppfertőzéssel terjed, az orr-garat nyálkahártyáját átlépve meningococcaemiát hoz létre. Egyes rizikófaktorok – úgy, mint zárt közösség (kollégium, laktanya, szórako-

zóhely), rossz szociális körülmények, immundeficiencia (valódi vagy szerzett asplenia, proferdinhiány, komplement- (C3, C5-9) deficiencia, fiatal életkor, krónikus betegség (COPD, diabetes, nephrosis), cochlearis implantátum, immunoglobulinhiány) – esetén súlyos szepszis tünetei jelennek meg (szeptikus thrombusok által kiváltott bőrnekrózisok; DIC részjelenségeként megjelenő petechia, purpura, suffusio). Végezetül Waterhouse–Friderichsen-szindróma alakulhat ki (2). Fulmináns lefolyás esetén korai exitus miatt a meningitis tünetei (tarkókörtöttség, fejfájás, photophobia, hányinger-hányás, Kernig-, Brudzinski-tünet, stupor, kóma) nem tudnak kialakulni. Életkor szempontjából az 5 év alatti, illetve a 15–24 éves kor közötti korosztály veszélyeztetett, előbbi csoportban a tünetek sokszor teljesen atípusosak (4). Prevenció lehetőség a kontaktok kemoprofilaxisa, valamint az aktív immunizáció. Hazánkban jelenleg többfajta vakcinációs lehetőség létezik. Alapvetően két fő csoportot különítenek el. A két éves életkortól adható poliszacharid vakcinák, melyeken belül bi- és tetravalens csoport ismert (Meningo A+C[®], Mencevax ACW135Y[®]) direkt B-sejt-aktivációt indukálnak, rövidebb hatástartamúak, nem boosterezhetők. A konjugált vakcinák esetében a tok poliszacharid tetanusz, illetve diftéria toxoidhoz kötötten vált ki T-sejt-aktivációt, ez-



által memóriaválaszt indukál, melynek következtében a korábban kialakított immunitás boosterezhető. Ismert a két hónapos kortól adható monovalens „C” szerocsoportot tartalmazó forma (Menjugate®, NeisVac-C®, Meningitec®), valamint a 2 éves életkortól alkalmazható tetravalens Menveo®, illetve az 1 éves kortól adható szintén tetravalens Nimenrix®.

A fentiekből következik, hogy jelenleg az európai viszonylatban szintén magas fertőzést mutató „B” szerotípus ellen hazai forgalomban aktuálisan törzskönyvezett védőoltás nincs, európai viszonylatban Bexsero® néven kapott az idei év elején „B” szerocsoportú vakcina forgalomba hozatali engedélyt (5).

Esetismertetés

A 17 éves fiúgyermeket az Országos Mentőszolgálat esetkocsija szállította osztályunk ambulanciájára háziiorvosi beutalóval súlyos szepszis iránydiagnózisával. A kórtörténet felvétele során a korábbi anamnézisének tekintve említésre méltó esemény nem történt. Oltási előzményében az életkor szerinti kötelező oltásokon kívül választható vakcináció nem szerepelt. A felvételt megelőző napon reggel gyermeke gyengének érezte magát, továbbá magas láza (T_{max} : 40,0 °C) kezdődött, emiatt háziiorvosánál jelentkezett, aki vírusinfekció gyanúját véleményezte, és lázcsillapító és váladékoldó kezelést javasolt. A gyermek a délután folyamán továbbra is lázas volt, egy alkalommal hányás jelentkezett, napközben folyamatosan gyengének érezte magát, aluszékony volt. Este folyamán felkeresték az ügyeletet, ahol parenteralis lázcsillapítót kapott, valamint otthonában Augmentin® (amoxicillin, klavulánsav) szájon keresztüli alkalmazását írták elő. Bőrvérzései az éjszaka folyamán jelentkeztek, vizeletürítése utoljára felvétele reggelén volt. Felvételnél súlyos általános állapotú, somnolens, sápadtszürke küllemű gyermeket látnak testszerte jelentkező különböző mértékű bőrvérzésekkel (1. ábra), kritikus keringési jelekkel (renyhe, elnyomható pulzus, perifériás cianózis, megnyúlt kapilláris újrate-lődési idő (>2 s), vérnyomás-érték 80/40 Hgmm, pulzus: 130/perc). Említésre méltó to-

vábbá hogy a gyermeknek nem volt meningealis izgalmi tünete. Az észlelt fizikális jelek alapján állapotát septicus sokknak tartottuk, ezért azonnali sokktalanítást kezdtünk. A többszörös perifériás vénabiztosítás során észleltük, hogy a szúrásator-nából csillapíthatatlan vérzés indult. Azonnali parenteralis folyadékpótlást kezdtünk az aktuális ajánlásoknak megfelelően bolus 20 ml/kg Salsol® és Haes® infúzió formájában, továbbá parenteralis ceftriaxon adása történt 100 mg/kg összdózisban [a legújabb ajánlásban septicus sokk esetén fél-szintetikus kolloid (Haes) adása kontraindikált] (6). A folyamatos monitorizálás során észlelt további keringésromlás miatt perfúzoron keresztül Dopamin® (dopamine) infúzió formájában keringéstámogatás indult. Kórokozó azonosítás céljából haemocultura, torokleoltás vétele történt, liquor mintavételére a kritikus állapot miatt nem került sor. Területileg illetékes ÁNTSZ értesítését követően megtörtént a kontaktok rifampicinnel történő kemoprofilaxisa. Az elvégzett beavatkozások eredményeként stabil vitális paraméterekkel kórházunk intenzív terápiás részlegére helyeztük át a gyermeket.

Az intenzív osztályos kezelés során további invazív monitorizálás céljából centrális véna és artériás kanül behelyezése történt. Tekintettel az ismételt keringésmegingásra, Arterenol® (noradrenalin) formájában további keringéstámogatás folytatódott. A későbbiekben jelentkező romló vérgázértékek és kritikus mértékű tachypnoe miatt intubáció és légzéstámogatás indult. Az alkalmazott kezelés mellett a gyermek általános állapota fokozatosan javult, a harmadik ápolási napon a keringéstámogatást sikeresen megszüntették, az ötödik ápolási napon pedig extubatiót kíséreltek meg, mely sike-



1. ábra: A beteg felvétele idején készült felvételek



res volt. A korábban levett haemocultura és torokleoltás során kórokozó nem tenyésztett ki, ezért ismételt vérminztavétel történt, melynek PCR-vizsgálata *Neisseria meningitidis* „C” szerotípust igazolt. A felvételekor látott petechiák és suffusiók regressziója volt látható, mindemellett jó perifériás keringést lehetett mérni (2. ábra). Az előbbieken vázolt prognosztikai javulást elősegítette a jelenleg már forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező aktivált protein-C- (Xigris®) kezelés. A megfelelő perifériás keringés elősegítésére Trental® (pentoxifyllin) infúziós kezelés zajlott több alkalommal.

A hetedik ápolási napon a gyermeket további ápolás és rehabilitáció céljából osztályunkra helyezték vissza. Felvételnél a kórházunk protokollja szerinti leoltási vizsgálatok (torok, orr, sebváladék, vizelet, centrális vénás kanül) elvégzését követően fokozatos mobilizálást és a suffusiók, illetve petechiák késői szövődményeként kialakult nekrotizált bőrterületek lokális kezelését folytattuk, mely magában foglalta a nekrotikus területek gyermeksebészeti úton történő eltávolítását, illetve lokálisan a sarjadjó területeken Dermazinos® (ezüst- szulfadiazin) fedőkötés alkalmazását. Infektológiai konzílium alapján a ceftriaxon-kezelés összesen 14 napig zajlott. Időközben többszöri ultrahang- és laborvizsgálat történt az esetleges késői szeptikus szövődmények kizárása céljából. Immundeficiencia irányába további vizsgálatokat végeztünk (IgA, IgM, IgG szérumszint meghatározása, IgG-alsztály-vizsgálat), mely során normális szérum-immunglobulin- és IgG-alsztály-szinteket kaptunk. Különös nehézséget okozott a jobb oldali könyök feletti bőrterület nekrozisa a későbbi beszűkült ízületi funkció kialakulásának veszélye miatt, valamint a jobb oldal II. ujj DIP ízületéig terjedő nekrozisa és a bal oldali II. ujj apicalis felszínén kialakult nekrozis (3. ábra). A könyök területén a későbbiekben kellő nagyságú sarjszövet alakult ki, melynek a későbbiekben történő terápiáját plasztikai sebész gondozására bíztuk.

Következtetés

Összefoglalásképpen mind az irodalmi adatok, mind pedig az esetismertetés alapján elmondható,



2. ábra: Hetedik ápolási napon készült felvételek



3. ábra: Az osztályunkra visszahelyezést követően készült felvételek



hogy a *Meningococcus*-fertőzés kiváltotta septicus sokk akut életveszélyes állapot, melynek megoldásakor az időfaktor szerepe kiemelt jelentőségű. A fenti esetismertetés is megerősítést adott abban, hogy a gyors elsődleges ellátás, mely magában foglalja a széles spektrumú parenteralis antibiotikum (ceftriaxon, cefotaxim, penicillin) és dexamethason beadását, továbbá a sokktalanítás

(vénaabiztosítás, bolus infúzió, keringéstámogatás) megkezdését, megközelítőleg 50%-kal tudja csökkenteni a mortalitást. Az adekvát terápia eredményeként kedvező kimenetelben volt részünk, és a gyermeket jó általános állapotban tudtuk osztályunkról hazabocsátani a hangsúlyt a továbbiakban a nekrotizált területek plasztikai rekonstrukciójára fektetve.

Summary

A life-threatening situation

Varga I, et al, Department of Pediatrics, Tolna County Balassa Janos Hospital of Szekszard

Authors introduce a case of a seventeen years old boy, who had two days long fever unresponsive for antipyretics, petechias and purpuras on the whole body, clinical signs of septic shock, and a possible diagnosis of meningococcal infection. After starting of the first therapy which included to give high doses of parenteral cephalosporin antibiotic the child were transported to the Intensive Care Unit of Hospital where further stabilisation continued. The child clinical status was better from days to days, and on the 7th day of care further rehabilitation were continued on pediatric ward. Furthermore authors give summary about importance of Meningococcal infection and possibilities of prevention.

KEYWORDS Meningococcal septicemia, parenteral antibiotic, intensive care, prevention

Irodalom

1. Bérczi B, Ember I. Az invazív meningococcus betegség járványtani sajátosságai és megelőzése. *Gyermekegyógyászat* 2011; 62(4): 166-173.
2. Budai J. A meningococcus meningitis. *Gyermekegyógyászat* 2012; 63(1):41-43.
3. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367: 397-403.
4. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th. Edition; Part XXVII Ch. 595. W.B. Saunders 2011.
5. Novartis AG. Bexsero: Targeting Meningococcal Serogroup B https://www.novartisvaccines.com/downloads/meningococcal-disease/Bexsero_Fact_Sheet.pdf
6. Myburgh JA, Mythen MJ. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 2013; 369:1243-51.

Útavaló-tudnivaló

- A *Meningococcus meningitis* okozta septicus sokk diagnózisa akutan életveszélyes, súlyos állapotot jelent, mely során az időfaktor szerepe kiemelt jelentőségű.
- Az elsődleges ellátás magában foglalja a széles spektrumú parenteralis antibiotikum (ceftriaxon, cefotaxim, penicillin) beadását, továbbá a sokktalanítás (vénaabiztosítás, bolus infúzió, keringéstámogatás) megkezdését.
- Kiemelt jelentőséget kell tulajdonítani a vakcinációs lehetőségeknek, legfőképpen a potenciálisan veszélyeztetett korcsoportoknál.

Tesztkérdések

1. Melyik korosztály érintett leginkább a N. meningitidis „C” infekcióban?

- a) újszülött
- b) csecsemő
- c) Kisded és serdülő (fiatal felnőtt)
- d) Felnőtt
- e) Idősebb

2. Mi az elsődleges teendő Meningococcus-szeptis gyanúja esetén?

- a) Bakteriológiai vizsgálat
- b) Parenteralis antibiotikum (cephalosporin) adása
- c) Intenzív osztályos elhelyezés
- d) Valamennyi válasz helyes

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



Májátültetés gyermekkorban

Pediatric liver transplantation

A 2011 májusában indult Rezidens Szalon egy újfajta, komplex oktatási formát jelent a budapesti Semmelweis Egyetem fiatal orvosainak. A mindennapi gyakorlatban fontos differenciáldiagnosztikai és tudományos ismereteket egy képzőművészeti rész követi, érzékelte az orvosi hivatás sokszínűségét. A Rezidens Szalon ötlet- és házigazdája Veres Gábor, az I. Sz. Gyermekklinika egyetemi docense. A rendezvény egy kötetlen beszélgetéssel, zenehallgatással zárul.

**Dezsőfi Antal dr.¹, Kóbori László dr.²,
Kiss András dr.³, Szőnyi László dr.¹**

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

Bevezetés

A felnőttek májátültetési programja jelentősen megelőzte a gyermekek májátültetését. Az egyéves túlélési arány 1986-ban felnőtteknél 80% volt, míg gyermekeknél csupán 60%. Az 1990-es évek vége felé vált elfogadott terápiás beavatkozássá. A 18 év alatti populációból évente átlag 1/1 millió lakos esetében van szükség májátültetésre, de ez az arány fokozatosan növekszik.

Indikációk – előkészítés

A májátültetés indikációja a gyermekkor különböző korszakain belül is más. Leggyakoribb indikáció mindkét korcsoportban a cholestasissal járó betegség. A 18 év alatti korosztályban a minden 2. gyermek esetében az indikációt képező kórkép a *biliaris atresia*. A biliaris atresia kivizsgálása során fontos eldönteni, hogy extrahepaticus vagy pedig intrahepaticus atresiáról van-e szó. Idősebb gyermekek esetén a második leggyakoribb indikáció a *veleszületett anyagcsere-betegségek* csoportja. Az esetek 10%-ában az ok *fulmináns májelégtelenség*. A *transzplantáció előtti kivizsgálás során a következő szempontokat kell figyelembe venni*: a májbetegség súlyosságának felmérése, a kontraindikációk megállapítása, valamint a beteg és a család pszichológiai felkészítése a transzplantációra. Elengedhetetlen része a felkészítésnek a lezajlott fertőzések szerológiai igazolása. Ebben a vonatkozásban az EBV- és CMV-fertőzés különösen fontos szerepet játszik. A csecsemők jelentős része az átültetés idejéig nem esik át EBV és CMV fertőzésen.



Dr. Dezsőfi Antal előadása a májtranszplantációhoz vezető akut kórképekről



Dr. Szőnyi László előadása a májtranszplantáció utáni ellátásról, szövődményekről



1. táblázat: A gyermekkori akut májelégtelenség etiológiája

Toxikus (gyógyszer: paracetamol, valproát, gomba stb.)
Infekció (virális)
Metabolikus betegségek (Wilson, NH, mitochondrialis)
Immunmediált (AIH, PSC)
Vascularis (Budd-Chiari, VOD)
Ismeretlen

Rövidítések: NH: neonatalis haemochromatosis, AIH: autoimmun hepatitis, PSC: primer sclerotizáló cholangitis, VOD: venoocclusive disease

A műtéti kontraindikációt képező állapotok száma az orvostudomány fejlődése következtében csökken. Régebben a csecsemőkor vagy a 10 kg alatti testsúly kontraindikációt jelentett. Viszont ma is igaz, hogy nem indokolt a májátültetés, ha van adekvát, alternatív kezelési mód, vagy ha a műtét eredménye a már kialakult extrahepaticus károsodás (pl. malignus tumorok áttéte) miatt várhatóan nem lesz megfelelő.

Különböző kórképek más és más tempóban vezetnek májsugorhoz, illetve végállapotú májelégtelenséghez. Ezek alapján joggal merül fel a kérdés, hogy *mikor indokolt elvégezni az átültetést?* Ha vérzik a beteg? Ha encephalopathiára utaló tünetek alakulnak ki? Ha viszket? Vagy ha adekvát energiabevitel ellenére is megtorpan a súlygyarapodása?

Általánosságban elmondható, hogy átültetés indokolt, ha a máj szintetikus vagy vascularis szempontból dekompenzálódik. Előbbire utal a laboratóriumi vizsgálatok során észlelt coagulopathia, hypalbuminaemia, alacsony pszeudokolinészteráz-szint. Utóbbi tünete diureticus kezelésre refrakter ascites kialakulása, jelentős splenomegalia hypersplenismussal, oesophagusvaricosisas megjelenése.

A gyermekkori akut májelégtelenség etiológiája jelentősen különbözik a felnőttkortól. Az esetek jelentős részében az etiológia tisztázatlan marad. Az első életévben a virális eredet kiemelkedő, míg a későbbi időszakban a gyógyszerek okozta akut májelégtelenség nyer teret. A legfontosabb okokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az akut májelégtelenség *kimenetelének megbecsülésére megbízható kritériumrendszert* állítottak össze Sundaram és mtsai (King's College Hospital Criteria) (1). Ez tartalmazza a legmagasabb INR-t, serum bilirubin koncentrációt, etiológiát és életkort. Ez alapján kiválaszthatók azok a betegek, akiknél fatális kimenetel várható, azaz a transzplantáció elvégzése mielőbb indokolt.

Az I. Sz. Gyermekklinikán működő biliaris atresia regiszter adatai alapján a 6 héttel a Kasai-műtét után elvégzett szérumbilirubin-szint, GOT és GGT aktivitás prediktív értékű a kimenetel szempontjából.

Más, cholestaticus májbetegségek esetében fentiek kívül a transzplantáció időzítését befolyásoló tényező az életminőséget komolyan befolyásoló pruritus jelenléte. Progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis esetében ez az egyik meghatározó faktor, önmagában is transzplantációs indikáció lehet, amennyiben gyógyszeres kezelés ellenére is csillapíthatatlan tüneteket okoz.

Cystás fibrosisban jelentkező májérintettség esetén is egy több tényezőt figyelembe vevő pontrendszer segíti a transzplantáció felállításának indikációját. Ez a pontrendszer tartalmazza a portalis hypertenzióra utaló jellegzetes eltéréseket (oesophagusvaricosisas jelenléte, hypersplenismus), valamint különös tekintettel van a tápláltsági állapotra (BMI <16).

A májtranszplantációs listára helyezésnél általánosan elfogadott a PELD (Pediatric End stage Liver Disease) pontszám használata. A PELD pontok kiszámításában a szérumbilirubin, -albumin, az INR értéke, növekedésbeli elmaradás jelenléte, valamint az életkor játszik szerepet.

A gyermekek listára helyezés előtt részletes kivizsgáláson esnek át. Ennek fontosabb részei a következők:

1. A májbetegség súlyosságának megállapítása.
2. Kontraindikáció megállapítása. Megbízhatatlan szülő esetén a májátültetés kontraindikált. Kezelhető betegség esetén a kezelést kell egyértelműen előnyben részesíteni.
3. Védőoltások. Javasolt a védőoltások műtét előtt, minél szélesebb körű beadása különösen azokban a betegségekben, melyekben az átültetés előtt a beteg nem kap immunszuppresszív kezelést.
4. Májbetegség szövődményeinek kezelése.
5. Táplálás. Lényeges prognosztikus faktora a májátültetés utáni túlélésnek, morbiditásnak a tápláltság. A cél az alultápláltság kialakulásának megelőzése. Fehérje- és kalóriagazdag táplálék fogyasztása javasolt. Nehézségek esetén szondatáplálás vagy parenteralis táplálás válik szükségessé.
6. Pszichoszociális felkészítés. A családokat műtét előtt tájékoztatni kell arról, hogy a műtét jelentős kockázattal jár, és siker esetén is sok szövődménnyel kell számolni. A műtét megviseli a család valamennyi tagját, különösen az élődonor-transzplantáció esetén. Fontos, hogy a családok megismerjék az élődonációval járó kockázatot. A családok felkészítésében lényeges



szerpe van a szociális munkásnak, aki segíti a családokat a különböző szociális juttatások elérésében.

A listára helyezést a Nemzeti Májtranszplantációs Bizottság dönti el jogi szempontból is pontosan szabályozott keretek között.

A májátültetés

A javuló eredmények a kezelés fejlődésének valamint az innovatív sebészi technikának köszönhető. A gyermekkori májbetegségek mortalitásának csúcsa a kisdedkor közepére esik. A balesetben elhunyt gyermekek mortalitási csúcsa pedig serdülőkorban van. Ennek eredményeként nagyon kevés gyermeknek volt lehetősége megfelelő méretű májtranszplantációjára. A megoldást a redukált nagyságú máj beültetési technikájának kialakítása tette lehetővé. Ezt segítette az a tény, hogy a máj szegmentumokból áll. A műtét első részében kivesszik az egész májat. Ezt követően ennek a helyére tesszik be a halottból vagy élőből kivett májat/máj-részletet. Az artériák, vénák, epeutak megfelelő összevarrása óriási tapasztalatot igényel. A műtét a legnehezebb „rutin” hasi műtétek közé tartozik, ennek ellenére elvégzésének életkori határa nincs, akár újszülöttnél is elvégezhető.

A műtét utáni kezelés – a transzplantált szerv esetleges kilökődésének észlelése és terápiája

A májátültetés életmentő beavatkozás, de tudnunk kell, hogy ezzel egy új immunológiai betegséget/állapotot hozunk létre. A műtét után sok szövődményre számíthatunk. Kezdetben a sebészi jellegű szövődmények jelentkeznek, vérzés, infekció, szűkületek formájában. A gyermekek műtétet követően 2-3 napig maradnak az intenzív osztályon. Az immunszuppressziót közvetlenül a műtétet követően el kell kezdeni. Lényeges szempont, hogy a gyermekkorban gyakori gastrointestinalis tünetek megváltoztatják a felszívódási viszonyokat és bizonytalanná tehetik az orális kezelés hatását. A kilökődés és az ezzel kapcsolatos fenyegető májelégtelenség több formában jelentkezhet: pre-ervációs/adaptációs károsodás, hiperakut, akut és krónikus kilökődés formájában. A transzplantáció után közvetlenül, akár órákon belül fellépő májelégtelenség lehet hiperakut humorális kilökődés eredménye, mely az MHC elleni antitestek által vezényelt. Csökkent epetermelés, progresszív májenzimértékek emelkedése és romló májfunkciók jellemzik. Ugyanakkor ezen tüneteket okozhatja az ischaemia és reperfüzió által okozott májkáro-

sodás is. Ezt a kérdést vastagtű-biopsia és szövettani értékelés tudja a klinikai kép ismeretében eldönteni. A T-sejt mediálta akut kilökődés pár nap elteltével, általában a transzplantációt követő egy hónapon belül szokott előfordulni. Az akut kilökődés jól kezelhető, az időben alkalmazott szteroid lökésterápia szinte mindig megoldást jelent. Indikációjának felállításához pedig vastagtű-májbiopsia lehet szükséges. Epeút-károsodás, periportalis gyulladás és az érendothel gyulladása jellemzi a kilökődést, melynek mértékét az úgynevezett BANFF-i klasszifikáció alapján adja meg a patológus, és ez segít a terápia mértékének megválasztásában. A transzplantációt indikáló májbetegség kiújulását ez esetben is ki kell zárni, mert átfedő klinikai megjelenés állhat fenn. A krónikus májelégtelenség évekkal a májátültetés után jelentkezik és fontos differenciáldiagnosztikai kérdés, hogy nem a transzplantációt szükségessé tevő betegség újbóli kialakulása okozza-e a klinikailag észlelt májkárosodást. Gyakrabban fordul elő akut rejekción át esett betegeknel, jellemzően a transzplantáció utáni évben, de több év is eltelhet a rejekcióig. A krónikus rejekció háttere nem teljesen tisztázott. Tartós és emelkedő májenzim- és bilirubinértékeket észlelnek, szövettanilag pedig epeútvesztés, habos sejtes arteriopathia és kötőszövetes átépülés jellemzi a képet. A klinikai kérdés eldöntésében a májbiopsiának szintén kritikus szerepe van, de hangsúlyozni kell, hogy a kezelés modalitásának eldöntése mindig csapatmunka: belgyógyász, sebész és patológus konzultációján alapszik.

Másfelől a májtranszplantáltak szövődményeinek egy része az alkalmazott immunszuppresszióval hozható összefüggésbe. A cyclosporin és tacrolimus gyógyszerek hepato/nefrotoxicusak. Több immunszuppresszív szer adása alacsonyabb dózisban (személyre szabott immunszuppresszió) hatékonyan bizonyul a szerek toxicitásának csökkentésére.

Kezdetben bakteriális, majd gomba- és ezt követően vírusfertőzések jelentkezhetnek. A műtét utáni kórházi ápolás optimális esetben 2-3 hét. Ezt követően hetente, majd kéthetente jönnek a gyermekek ambuláns ellenőrzésre. Minél távolabb vagyunk a műtét idejétől, annál kevésbé kell tartanunk szövődménytől. A posztoperatív gondozás célja, hogy a szövődményeket korán, lehetőség szerint a klinikai tünetek megjelenése előtt fedezzük fel és kezdjük el kezelni. A nagyon változatos kóros idegrendszertünetek a májtranszplantáció után az esetek 10%-ban jelentkezhetnek.

A daganatos betegségek előfordulási gyakorisága többszöröse az immunszuppresszióban nem részesülőkhöz viszonyítva. A poszttranszplantációs lymphoproliferatív tumorok (PTLD) a gyermekkorban, szervátültetés után leggyakrabban jelentkező tumorok (gyermekkorban a tumorok 52%-a



tartozik ide (2), míg felnőttkorban ez az arány 15%). A PTLD aránya kezdetben 5%, mortalitása 60% volt. A megelőző laboratóriumi vizsgálatok kiterjesztése és a kezelés hatékonyságának növelése ezeken az arányokon lényegesen javítottak. Az első tünetek gyakran nem jellemzőek és hasonlítanak a természetes EBV- fertőzés tüneteire. A végső és pontos diagnózis a szövettani vizsgálaton alapul. A kezelés legfontosabb része az immunuszuppresszió megváltoztatása, antivirális kezelés beállítása és immunterápia.

Gondozottjaink műtét előtt és műtét után is rendszeresen járnak a Szent László Kórház Oltási Ambulanciájára, ahol személyre szabott oltási tervet készítenek. Ennek része az oltások által kiváltott immunválasz értékelése is.

Az élet minősége műtét után

Egy orvosi beavatkozás sikerét az igazolja, hogy milyen mértékben javul a betegek és családjaik életminősége a kezelést követően. Az első hat hónap után a gyermekek növekedése és gyarapodása

intenzívebbé válik. Az eredmények azt mutatják, hogy a műtét utáni évben a gyermekek pszichoszociális fejlődése kicsit elmarad, mely az operációval járó stressz hatásával, a nagy dózisú immunuszuppresszióval és a hosszú ideig tartó hospitalizációval magyarázható. A gyermekek 1–2 év alatt behozzák a lemaradást, melyet befolyásol, hogy milyen idős korban kezdődött a májbetegség és mennyi idős korban történt a szervátültetés. A májtranszplantált gyermekek műtét után egy évvel egészséges társaik életét élhetik. A májátültetés megfelelő életminőséget biztosító kezelési móddá vált végállapotú májbeteg gyermekek számára Magyarországon is.

Irodalom

1. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, Ng VL, Im K, Belle S, et al. King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. The Journal of pediatrics. 2013; 162(2):319-23 e1. Epub 2012/08/22.
2. Stréhn A, Szőnyi L, Kriván G, Kovács L, Reusz G, Szabó A, Rényi I, Kovács G, Dezsőfi A. Post-transplant lymphoproliferative disorder in childhood. Orv Hetil. 2014 Feb 1; 155(8):313-8. doi: 10.1556/OH.2014.29796.

A rendezvényekre való jelentkezési tudnivalók és a 2014-es időpontok a tematikával a www.gyermecklinika.hu honlapon olvashatók.



TALLÓZÓ

Akut vesekárosodás gyermekeknél: incidencia és prognosztikai faktorok kritikus állapot esetén

Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients

Freire KMS, et al. Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(2):166-174.

Mikos Borbála dr.

Gyermekekben az akut veseelégtelenség (AKI: acute kidney injury) fő oka sepsis, nefrotoxikus szerek és renalis ischaemia. A vesekárosodást súlyosbító tényezők a hypovolaemia, hypoxia, sepsis, trauma, műtét, extracorporalis keringés során aktiválódó szisztémás gyulladás és coagulatio, vasodilatátorok, vasopressorok, nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása az intenzív terápia során. Az AKI prevalenciája különösen sepsis és septicus shock esetén magas: 9–44%, 70%-os mortalitással. Kritikus állapotú betegek 6%-a igényel vesepótló kezelést veseelégtelenség miatt, ami 50–80%-ra növeli a halálozást főként sepsis, septicus shock és MODS esetén. Az AKI klasszikus klinikai diagnózisánál szenzitívebb és specifikusabb a biomarkerek [neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), cystatin C, interleukin 18, és kidney injury molecule-1 (KIM-1)] meghatározása, azonban rutinszerűen nem alkalmazható, és drága vizsgálatok.

A RIFLE kritériumok [R (rizikó): Risk of renal dysfunction]; I (károsodás): Injury of the kidney; F (elégtelenség): Failure of kidney function] egyszerűbb módon teszik lehetővé a vesekárosodás súlyossági stádiumba sorolását. Akcan-Arikan és mtsai 150 súlyos állapotú gyermeknél prospektív vizsgálatban adaptálták a RIFLE kritériumokat gyermekekre (pRIFLE) a becsült creatinin clearance és mért óradiuresis alapján.

Ezt a kritériumrendszert alkalmazták a cikk szerzői 2008 július–2009 január között, gyermekintenzív

osztályukra felvett 29 életnapnál idősebb, és 16 év-nél fiatalabb, korábban vesebetegségben nem szenvedő betegeiknél. A pRIFLE klasszifikációt naponta elvégezték a diuresis, szérumkreatinin és Schwartz-formulával becsült kreatininclearance alapján.

A felvételre került 245 gyermekből 235 volt bevonható a tanulmányba. 34,9%-uk posztoperatív beteg volt. 30,6%-uknál állapítottak meg valamilyen fokú veseérintettséget, az alábbi megoszlással: rizikó (R) 12,1%, károsodás (I) 12,1%, elégtelenség (F) 6,4%. SIRS, sepsis és szív-műtét utáni posztoperatív állapot esetén az AKI kockázatát 3-szorosnak találták, a respiratorikus és egyéb ok miatt intenzív terápiára szoruló gyermekeknél ugyanakkor nem észlelték az AKI kockázatának növekedését. AKI esetén a halálozási rizikó 10-szeresére emelkedett. A 69 gyermeknél észlelt AKI között domináltak a csecsemők (63,8%), akiknek többsége (66,7%) 7 napnál kevesebb időt töltött az intenzív osztályon, nyolcan igényeltek vesepótló kezelést, és 24,6%-uk halt meg. Annál a 44 gyermeknél, akinél felvételkor nem észleltek veseérintettséget, a továbbiakban 15 esetben rizikót, 19 esetben károsodást, 10 esetben elégtelenséget állapítottak meg. A már felvételkor észlelt AKI 70,6%-ban nem súlyosbodott, károsodásba 23,5%, elégtelenségbe 5,9% progressziót. Hét napnál hosszabb intenzív terápia során gyakrabban súlyosbodott a veseérintettség. Légzési elégtelenség, SIRS, sepsis, szív-műtét utáni állapot, gépi lélegeztetés és vazoaktív terápia súlyosbította az AKI-t. A legsúlyosabb pRIFLE score esetén a gyermekek 40%-a vesepótló kezelésre szorult. A túlélők veseérintettsége szignifikánsan enyhébb volt, mint a meghaltaké. F súlyosságú AKI esetén a betegeknek mindössze 40%-a volt túlélő.

A szerzők megállapításai: súlyos állapotú gyermekeknél magas az AKI incidenciája, és a károsodás korrelál a kimenetellel. A pRIFLE kritériumok alkalmazása lehetővé teszi az AKI kockázatának korai észlelését, és az intenzív terápia megfelelő „vesevédő” vezetését, a vesekárosító tényezők minimalizálását, ezáltal javítja a kórlefolyást és a kimenetelt.

Kelet és Nyugat egymásra hatása a 19. század második felében

Fertőszögi Péter

Az modern európai festészet kialakulásában és egy újfajta esztétikai szemlélet megjelenésében kiemelkedő szerepet játszott a távol-keleti piktúra sajátos törvényszerűségeinek megismerése a 19. század második felében. A japán fametszetek és a kínai tusfestmények eltérő formája és képi nyelve olyan új ösztönzéseket adott a haladó szemléletű művészeknek, amelyek nélkül az impresszionizmust követő különféle – ún. posztimpresszionista – irányzatok kialakulása elképzelhetetlen lenne. Gauguin, Toulouse-Lautrec és sok más művész számára új lehetőségeket kínált a keleti képeken megfigyelhető eltérő térábrázolás, a feszes kép kivágások és a képfelület egy jelentős részét üresen hagyó komponálás.

Sem a kínai, sem a japán térszemlélet nem ismerte az európai művészet számára a reneszánsz kor óta kötelező érvényű lineáris perspektívát, ahol a kép egyes elemei határozott erővonalak mentén szerveződve helyezkednek el a térben, és ezek a láthatatlan, de annál jobban érzékelhető vonalak egy enyéspontban futnak össze a végtelen térben. A keleti festő által jelzett tér nem optikai jellegű, hanem artistikus, csak ott kap szerepet, ahol határozott funkcióval bír. A nézőhöz közelebb lévő dolgokat általában a hosszúkás kép alsó részén, míg a távolabb lévőket feljebb helyezték el. Mivel a festmény a keleti művész számára nem az utánzás, az illúziókeltés eszköze, hanem a képalkotás egyenlő a teremtéssel, az árnyékolást is főlegesen tartották a dolgok anyagszerűségének hangsúlyozására.

Az európai festészet hosszú évszázadokon át a képen ábrázolt jeleneteket színpadszerűen, két-

oldalt különféle elemekkel lehatároltan ábrázolta, mintegy kulisszaszerű teret adva ezzel a vásznon megjelenő cselekménynek. Az akadémikus szemlélet számára elképzelhetetlen lett volna egy-egy figura „elvágása” a képmező szélein, hogy ezzel az egyszerű művészi eszközzel a kompozíció feszebbé váljék, kevésbé a cselekmény környezetére, mint magára az akcióra irányuljon a néző figyelem. Amikor az impresszionizmus utáni nemzedék festői tudatosan kezdik kétdimenzióssá redukálni a képeiket, elhagyva az árnyékolást, és helyette tisz-



Xu Beihong (1895–1953) és Zhang Shuqi (1899–1956): Fenyő alatt vörös bóbítás darumadár, függő tekerckép, papír alapon tus és színek



Zhang Daqian (1899–1983): Virágot tartó hölgy, függő tekerckép, papír alapon tus és színek



ta, keveretlen színeket használnak és merész képkivágásokkal, a kép szélein lévő figurák és egyéb képi elemek elmetszésével szokatlanul új teret képeznek a vásznan, azonnal kézzelfoghatóvá válik a japán fametszetek és a kínai tusfestmények hatása a modern szemléletű európai piktúrára.

A keleti festő számára kötelező volt jelentős felületeket üresen hagyni a képen, részben azért, hogy a kompozíció szellősebb legyen, másrészt pedig mert helyet kellett hagyni a különböző versrészletek, dicsőítő feliratok, illetve a festő, a költő és a gyűjtő pecsétjeinek elhelyezésére. Ezek legalább olyan fontos alkotóelemei a vizuális látványnak, mint maga az ábrázolt jelenet. Az európai művészek számára ez is szokatlanul új volt, de hamar felfedezték a benne rejlő lehetőséget, hogy a képfelület egyes részeinek üresen hagyása lazább kompozíciót és könnyedebb, de gyakran hatásosabb kifejezést tesz lehetővé. A lényegre koncentráló és a részleteket elhagyó, ún. sommázó előadásmód fontos jellemzője lesz a modern európai festészet későbbi fejlődésének.

A 19. század második felétől azonban nemcsak a távol-keleti műalkotások érkeztek Európába, hanem gyakran maguk a művészek is. Ők azonban nem azért jöttek, hogy a saját esztétikai értékrendjüket propagálják nyugaton, hanem éppen ellenkezőleg, az európai festészet számukra idegen, de annál vonzóbb értékeit akarták jobban megismerni, hogy e tudás birtokában új impulzusokkal termékenyítsék meg saját tradicionális művészetüket. Így hatott egymásra kelet és nyugat művészete, megteremtve egy új, modern esztétika alapjait, de közben megőrizve a korábbi évszázadok vizuális értékeit is.

A KOGART *Párás hegyek – illatos virágok* című kiállítása a hagyományos kínai tusfestészet 19–20. századi remekműveit vonultatja fel, bemutatva ennek az egyedülálló festészeti irányzatnak a legjelentősebb képviselőit, a legfontosabb tematikáit és



Ren Xun (1835–1893): Történelmi hősök és legendás alakok, függő tekercskép, papír alapon tus és színek



Ren Yu (1853–1901): Halász a Han folyón, függő tekercskép, papír alapon tus

képformáit. A tárlat jól érzékelteti azt a fentiekben kifejtett sajátos távol-keleti vizuális szemléletmódot és kultúrát, amelynek megismerése nélkül nem jöhetett volna létre a modern európai festészet. A természet erejét és csodálatos rendjét szimbolizáló hegy-víz képek mellett a madár-virág ábrázolások a kínai filozófia és gondolkodás sajátos jelképrendszerébe nyújtanak betekintést, míg a figurális alkotások elsősorban a buddhizmus kolostori művészetére vezethetők vissza. A vertikális és horizontális tekercsképek mellett festett legyezők és albumlapok színesítik a tárlatot, a csak írásjegyekből álló kalligráfiák pedig megmutatják, hogy a kínai tusfestészet alapja az írás, amely mintegy háromezer éves múlttra tekint vissza.