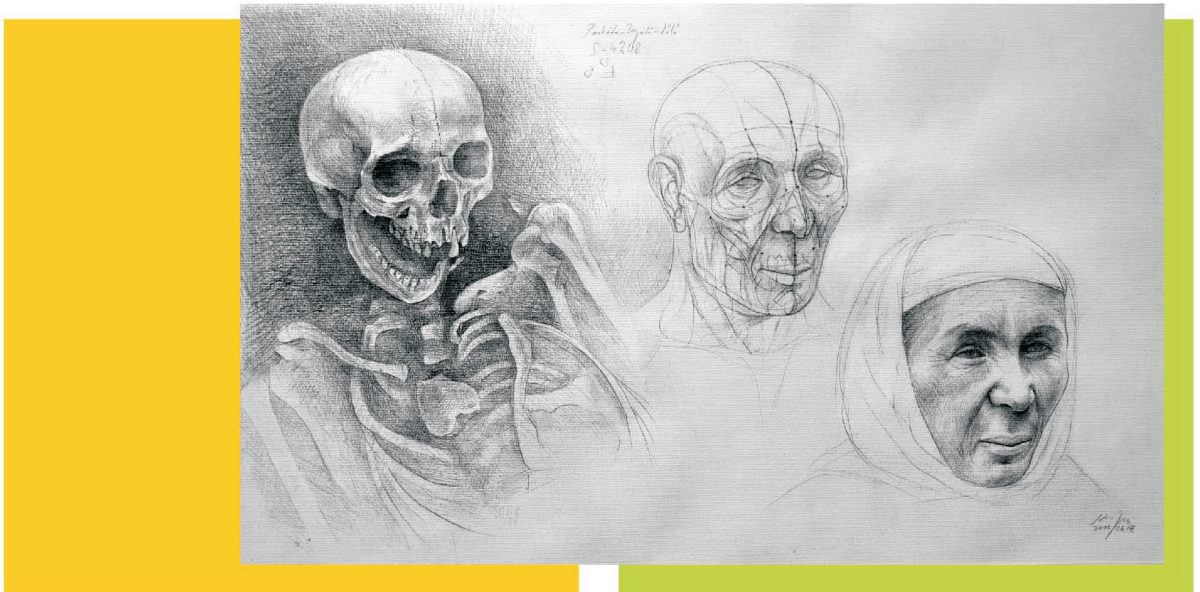


Gyermekgyógyászat

gyermek- és ifjúság-egészségügyi szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



■ Öregedés genetikája

■ Pulmonalis haemosiderosis

■ Sclerosis tuberosa szemész-szemmel

■ Enteralis táplálás Crohn-betegségben

■ Arc-csók: Tulassay Tivadar

■ Arc-rekonstrukció a művészetben

Gyermekegyógyászat

„Az igazság akkor is igazság marad,
ha egy ember mondja, és akkor is, ha egy sem.”
(Thomas Moore, idézi Tulassay Tivadar)

GYERMEK- ÉS IFJÚSÁG-EGÉSZSÉGÜGYI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ

Gárdos László az MGYT főtktára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE

Molnár Dénes az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Boda Domokos
Budai József
Cholnoky Péter
Cserháti Endre
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

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

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László
Bene Ruzsena
Dérfalvi Beáta
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
Kovács Márta

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

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

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@gypj.szote.u-szeged.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)



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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-440, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: +36 70 427 5084
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
Gyermekegyógyászati 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.

CÍMLAPKÉP: KÖNIG FRIGYES: AZ ARCKONSTRUKCIÓ MŰVÉSZETE (LÁSD 51. OLDAL).

A kép Könyg Frigyes 4208 számú koponya rekonstrukciós rajza, megjelent a Könyg Frigyes: Arckonstrukció / Facial Reconstruction. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011. c. album 52. oldalán. Felhasználva a Kiadó szíves engedélyével.

Újévi Köszöntő <i>Molnár Dénes dr.</i>	3	A gyermekkori diabeteses „prezentációs ketoacidosis” epidemiológiája Magyarországon (2002–2009) <i>Gyürüs Éva dr., Soltész Gyula dr. és a Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Munkacsoport</i>	36
Előszó <i>Veres Gábor dr.</i>	4	<i>Prevalence and predictors of ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes in Hungarian children (2002–2009)</i>	
„ARC-CSÓK” <i>Tulassay Tivadar professzor úrral beszélget Veres Gábor dr.</i>	5	A nutritív kezelés jelentősége gyermekkori Crohn-betegség kezelésében <i>Kovács Márta dr.</i>	41
<i>Tulassay Tivadar (1949–)</i>		<i>The significance of nutritional therapy in paediatric Crohn’s disease</i>	
EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁS <i>Molnár Dénes dr.</i>	9	Epidermolysis bullosa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülöttszályon <i>Csoma Zsanett dr., Meszes Angéla dr., Kemény Lajos dr., Nagy Nikoletta dr., Széll Márta dr., Gyurkovits Zita dr., Bakki Judit dr., Orvos Hajnalka dr.</i>	46
TOVÁBBKÉPZÉS Sclerosis tuberosa a szemész szemszögéből <i>Dohán Judit dr.</i>	11	<i>Diagnosis and treatment of epidermolysis bullosa simplex in a Neonatal Care Unit</i>	
Pulmonalis haemosiderosis – vashiányos anaemia hátterében <i>Müller Katalin Eszter dr., Krikovszky Dóra dr., Rényi Imre dr., Kovács Lajos dr.</i>	13	REZIDENS SZALON A lipidek és a mozgás a tudományban és a művészetben <i>Cseh Áron dr.</i>	49
GENETIKAI SAROK Komparatív genomiális hibridizálás (CGH) <i>Pikó Henriett dr., Karcagi Veronika dr.</i>	16	KÉPZŐMŰVÉSZET Arcrekonstrukciók a képzőművészet eszközeivel <i>Kőnig Frigyes</i>	51
EREDETI KÖZLEMÉNY STRONG malnutríció-rizikó és a percentilisek közötti összefüggések – STRONG 2.0 <i>Müller Katalin Eszter dr., Cseh Áron dr., Zsigmond Kálmán, STRONG résztvevői, Veres Gábor dr.</i>	19	<i>Kőnig Frigyes (1955–)</i>	
<i>Risk for malnutrition based on STRONG and its association with anthropometrical data</i>		TALLÓZÓ X-hez kötött thrombocytopenia <i>Toldi Gergely dr.</i>	10
Primer immundeficiencia – komplementdefektus. Laborvizsgálatok bemutatása egy betegünk kapcsán <i>Szilágyi Ágnes dr., Varga Lilian dr., Prohászka Zoltán dr., Dérfalvi Beáta dr.</i>	26	Epilepsziával újonnan diagnosztizált gyermekek antiepileptikum szedéssel kapcsolatos non-adherencia mintázatai <i>Fogarasi András dr.</i>	15
<i>Primary immunodeficiency – complement defect. Case report with presentation of the steps of the laboratory evaluations</i>		Az orrmelléküreg-gyulladások koponyaúri szövődményeinek diagnosztikája és kezelése gyermekkorban <i>Sultész Monika dr.</i>	18
Az öregedés genetikai ujjlenyomatának vizsgálata génchippek felhasználásával <i>Bartha Luca, Györffy Balázs dr.</i>	29	Milyen hatással van az újszülöttek veleszületett szívbetegség szűrése a kórházi ápolás költségeire és a betegek mortalitására? Valóban fontos a korai diagnózis? <i>Szőnyi László dr.</i>	24
<i>Utilization of gene microarrays to validate biomarkers of aging</i>		Amerikai újszülöttek veleszületett szívbetegség szűrésének költség-hatékonyság elemzése <i>Szőnyi László dr.</i>	35

Újévi Köszöntő

Tisztelt Tagtársak, Kedves Kollégák!

A Magyar Gyermekorvosok Társaságának vezetősége nevében a szakmai és családi életben egyaránt nagyon sikeres, boldog és egészségben gazdag újesztendőt kívánok minden kedves és nagyra becsült Tagunknak és Olvasóinknak. Kívánom, hogy céljaink eléréséhez kellő erővel, ambícióval és bölcsességgel lássunk munkához 2014. évben is, és eredményesen tudjunk hozzájárulni Társaságunk felvirágoztatásához.



A kitűzött fő célok változatlanok:

1. Társaságunk pénzügyi hátterének, anyagi biztonságának javítása,
2. a Társaság szekcióival és a szubspecialitásokat képviselő, önállósult gyermekorvos-társaságokkal az együttműködés szorosabbá tétele,
3. A Gyermekgyógyászat folyóirat megújítása, színvonalának emelése, népszerűségének fokozása.

A társaság pénzügyi helyzetének stabilizálását sikerült elérnünk, kiadtuk a társaság tulajdonában lévő lakást és a tagsági díj befizetésének fegyelmét is javítottuk. Sok azonban még a tennivaló a hosszú távú anyagi biztonság megteremtéséhez.

A jövő évi Nagygyűlés a Magyar Gyermekorvosok és a Magyar Gyermekbész Társaságok közös rendezvénye lesz, példát mutatva az önállósult társaságokkal való kapcsolat javítására és az együttműködés fokozására.

A Gyermekgyógyászat folyóirat újabb mérföldkő előtt áll: kiadváltás történt 2014 januárjától. Ez nagy lehetőséget nyújt a megújulásra, de ugyanakkor igen nagy kihívás is, hiszen a lap fenntartáshoz szükséges évi kb. 12 millió forintot elő kell teremteni. A kiadváltás okairól, a nehézségekről és le-

hetőségekről a lap főszerkesztője, Veres Gábor tanár úr számol be.

További törekvésünk, hogy a történelmi Magyarországon élő gyermekorvosokat is bevonjuk a társaság munkájába. Első lépésként 2011-ben Marosvásárhelyről vettek részt gyermekorvosok a Nagygyűlésen, 2013-ban Gárdos László főtítkárról vettek részt gyermekorvosok a Fiatal Gyermekorvosok Konferenciájára Felvidékről, Kárpátal-

járról és a Vajdaságból. A Kárpát-medencei gyermekorvosok tudományos rendezvényeinken való folyamatos részvételének részleteit, módszertanát a közeljövőben fogjuk kidolgozni. Ezen törekvésünk a Kormány szándékával összhangban van, hiszen az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkársága és a Közigazgatási és Igazságügyi Minisztérium Nemzetpolitikai Államtitkársága közösen szervezte meg 2013. szeptember 13-án és 14-én a Kárpát-medencei gyermekorvos találkozót Budapesten a Magyarság Házában.

Eltökélt szándékunk, hogy a Nagygyűlés részvételi díját csökkentsük a jövőben, elősegítve ezzel, hogy minél nagyobb számban részt tudjanak venni a gyermekorvosok a Nagygyűlésen.

A vázlatosan felsorolt teendők és célok is mutatják, munka lesz bőven 2014. évben is.

Isten adjon erőt, az élet lehetőséget, hogy el is tudjuk sikeresen végezni.

Molnár Dénes
elnök

2014. január 2.

2014 januárjától a Gyermekgyógyászat folyóiratot új kiadó, a Semmelweis Kiadó jelenteti meg. Ennek megfelelően a kéziratok leadásának módja is megváltozott.

Kérjük, hogy a Szerzői útmutató pontos betartása után a kéziratot dr. Vincze Juditnak címezzék, e-mail: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu



Kedves Kollégák!

Az új év mindig reményt és feladatokat, kihívásokat rejt magába. Ránk ez most különösen igaz, hiszen 2014-től új kiadó fogja a lapot megjelenteni, mégpedig a Semmelweis Kiadó, dr. Tancos László vezetésével. Ennek megfelelően a kéziratok leadásának módja is megváltozott.

A megújított szerzői útmutató pontos szövege a Társaság honlapján (www.gyermekegygyaszat.hu) olvasható, kérjük munkájuk megkezdésekor annak tanácsait, útmutatását a kézirat összeállításánál vegyék figyelembe, hasznos tanácsait fogadják el.

Kérjük, hogy a Szerzői útmutató pontos betartása után a kéziratot dr. Vincze Juditnak címezzék, e-mail: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu.

Mostanában számos, neves külföldi kiadó úgy döntött, hogy anyagi megfontolásból csak „on-line” úton juttatja el az olvasókhöz az adott lapot, és nem költ nyomtatásra, postai terjesztésre. Mi úgy gondoljuk, hogy a jelentős anyagi teher ellenére a lap nyomtatott formában is jelenjen meg,



azonban felhívjuk a figyelmet arra, hogy a szerzők különös gonddal figyeljenek cikkük összeállításakor és megírásakor a terjedelemre.

Természetesen tisztában vagyunk azzal, hogy születhetnek olyan nagyon fontos közlemények, amelyek nem férnek bele a megadott terjedelembé. A nemzetközi trendeknek megfelelően, ezeket a fontos közleményeket a Társaság honlapján PDF formában elhelyezzük. Így járhatunk el esetleges helyhiány miatti „anyagtorlódással” is.

Kérjük, fogadják nagy érdeklődéssel a GYERMEKGYÓGYÁSZAT szakfolyóirat minden egyes számát. Olvassák, okuljanak belőle, és honlapunk (www.gyermekegygyaszat.hu) további információit, a tesztkérdések megfejtéseit ne hagyják ki mindennapos teendőikből.

További sikereket, együttolvasást kíván

Veres Gábor
főszerkesztő

Ellenőrzési lista a helyes kézirat leadásához:

- ☒ Címoldal (cikk címe, szerzők, munkahelyek)
- ☒ Összefoglaló magyarul (summary)
- ☒ Kulcsszavak magyarul
- ☒ Szövegtörzs
- ☒ Ábra- és táblázatjegyzék
- ☒ Sorszámozott ábrák ábraszöveggel és táblázatok felirattal
- ☒ Összefoglaló angolul (summary)
- ☒ A cikk angol címe
- ☒ A cikk első szerzőjének és munkahelyének angol fordítása
- ☒ Kulcsszavak angolul
- ☒ Irodalomjegyzék, max. 25
- ☒ Útravaló-tudnivaló (take home message), 2-3 db.
- ☒ Tesztkérdések (2 db, egyszerű választás, 5 lehetséges válasz)
- ☒ Kísérőlevél közlésre való felajánlásról szóló nyilatkozattal

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!

„ARC-CSÓK”

Tulassay Tivadar professzor úrral beszélget Veres Gábor

Ennek a rovatnak az ötletét az adta, amikor a 70-es évek végén ott álltunk a TV előtt és néztük, amint Nagy László ezüstös hajjal szavalja versét: a „Ki viszi át a szerelmet a túlsó partra”. Majd a végén, mikor a riporter megkérdezte a költőt, mit üzen az ifjúságnak 100 év múlva, ha megnézik a 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 Tulassay Professzor Úr! Kedves Tivadar! Húsz évig vezetted az I. Sz. Gyermekklinikát, hogyan emlékszel vissza az első hetekre, hónapokra?

Nagy várakozás és feszültség van ilyenkor az emberben, mikor egy ilyen jelentős, nagy múltú intézmény vezetésére vállalkozik, ill., *kap megbízást*. A felelősséget növeli, hogy egyetemi klinikán kutatás, oktatás és betegellátás egyaránt folyik. Természetesen ambíciókkal és tervekkel telve kezdtem meg a munkát.



Az lebegett a szemem előtt, hogy Magyarország legrégebbi gyermekgyógyászati intézményét a kor szellemének megfelelően átalakítsam és korszerűsítsem. Ez sok mindenre vonatkozott: az elhasznált infrastruktúrára, az amortizálódott gép- és műszerparkra, a klinikai betegösszetétel változtatásának igényére, oktatásfejlesztésre, klinikai kutatásra egyaránt. A betegellátásban az vezérelt, hogy miként kell, kinézzen egy XX. századi végi gyermekklinika, amely meg tud felelni még a XXI. századi elvárásoknak is. Általánosságokban igaz, hogy középtávon újra át kell gondolni a klinika fő profiljait, amely itthon igazodni szokott az intézet vezető által művelt területhez. Ha ez beszűkítő jellegű, akkor a klinika rossz pályára kerül. Engem az motivált, hogy miként lehet azt a „portfóliót” kialakítani, amely reprezentálja a gyermekellátás minőségi részét. Nyugat-Európai példákat alapul véve kezdetektől ezen igyekeztem. S természetesen tisztában voltam azzal, hogy nem tudjuk elérni azt, amit fejlett országokban követnek, miszerint legalább 50 évenként új, vagy jelentősen felújított infrastruktúrában működjön a klinika. Ám célul tűz-

tem ki azt is, hogy külső források megszerzésével felújítsuk az épület komplexumot. Valójában mindenki, aki egy intézmény vezetésére vállalkozik,

az egyéni ambícióit, céljait szem előtt tartva erre a komplexitásra kell törekedjen, s ehhez meg kell találja azokat az eszközöket is, melyek szükségesek a célok megvalósításához.

Nekem szerencsém volt, hogy *Miltényi Miklós* professzor volt az elődöm, aki 12 éves igazgatói működése alatt rendet tett a klinikán. Be-



járatott és jól működő intézményt vettem át.

Ami talán hiányzott, az az akut ellátásra való komolyabb igyekezet. Véleményem szerint egy klinika, tekintet nélkül arra, hogy a világ mely pontján található, akkor működik helyesen, ha benne a különleges, a ritkát, a máshol nem gyógyítható betegek ellátását is végzik, illetve ha az akut ellátásban vállal kiemelkedő szerepet; s mindez természetesen pénz és ember igényes.

Én ennek megvalósítására törekedtem az elmúlt 20 év alatt. A betegellátásban így váltunk országos központtá a gyermekkori szolid szervek krónikus és transzplantációs gondozásában, az anyagcsere betegségek szűrésével kapcsolatban. Jelentős műhely jött létre – Verebély Tibornak köszönhetően – a gyermeksebészet terén, amelyet jól támogat az Intenzív Osztály és a Neonatológiai Osztály fejlesztése, ill., létrehozása. Fontos azt is, hogy megmaradt vezető szerepünk a gyermekkori diabétesz gondozásban (az ország legnagyobb ilyen jellegű osztálya működik itt), s olyan területeken is fejlődött a klinika, amelyek országos igényt elégítenek ki, például gyermekpszichiátria. Több területet



nem sorolok fel. Fontos azonban, hogy a betegellátás mellett fejleszteni tudtuk a klinikai kémiai és mikrobiológiai laboratóriumot is. Ez nagy biztonságot ad a gyors és pontos eredményközlés miatt, s a laboratóriumi munkatársak ilyen vizsgálatszám mellett még valódi konziliáriusai lehetnek az ágy mellett dolgozó orvosnak. Ez így működik a jelentősebb nyugat-európai gyermekklinikákon is.

A klinikai kutatás alapjai jelen voltak a Gyermek-klinikán. Sikertült azonban egy MTA által támogatott kutatóbázist is kialakítani, amely nagyszerű és tehetséges, főállású kutatókkal sikeresen működik és hozzájárul a kutatói utánpótláshoz is.

Summa summarum, nagyjából ezek a célok motiváltak és az, hogy jöjjön létre egy olyan csapat, mely mindezen célok megvalósítására alkalmas. Nagyon sok tehetséges fiatal fordult meg a klinikán az elmúlt időszakban, s örülök, hogy a legjobbakat sikertült megtartanunk.

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

Négy orvost említék, akiktől személyesen is sokat tanultam, és akiket igazából mesteremnek tekintek. Mielőtt róluk szólnék részletesebben, megemlíteném azokat is, akikkel az egyetemi éveim alatt találkoztam, és akiknek a hatása alól az ember nehezen tudott szabadulni. Ilyen volt számomra Szentágothai János, illetve Magyar Imre, bár az ő előadásait nem hallgattam, mert a másik klinikára jártam. Valamint Kerpel-Fronius Ödön és Horányi Béla professzorok. Őket, mint előadó tanárokat is tiszteltem, ám orvosi szemléletem kialakításában, természettudományos világlátásom finomításában is nagy szerepet játszottak.

Igazi tanítómestereim, akiktől közvetlenül tanultam, szakmai irányítást, és szemléletet is kaptam, továbbá volt szerencsém velük dolgozni is, a következők voltak: Kovách Arisztid, Kerpel-Fronius Ödön, Kiszél János és Miltényi Miklós professzorok.

Kovách Arisztid professzor, a Klinikai Kutató Laboratórium és a II. Élettani Intézet egykori igazgatója, nagyformátumú kutató volt, aki már akkor nagy hangsúlyt helyezett a külföldi műhelyek megismerésére. Világlátott ember volt. Az Egyesült Államokban töltött hosszabb időt, nagy gondolt fordított a fiatalok nevelésére, az utánpótlásra, a tehetséggondozásra. Az ő kezei alól sok tehetséges kolléga került ki, akik szép és értékes életpályát futottak be.

A VI. év végén az a megtiszteltetés ért, hogy a professzor úr felkért, maradjak az intézetében. Végül úgy döntöttem, hogy a betegellátás, a diagnózis felállításának szellemi izgalma, a gyógyítás engem jobban vonz. Jellemző az ő nagyságára, hogy mikor ezt előadtam neki, rögvést felhívta Kerpel-

Fronius professzort, azzal a kérdéssel, hogy mikor tudná fogadni tanítványát, aki történetesen gyermekorvos szeretne lenni. „Most!” – volt a válasz.

Kerpel-Fronius Ödön lenyűgöző egyéniség volt. Igazi reneszánsz ember, aki nemcsak a szakmájában volt kiemelkedő, hanem sokoldalú műveltséggel bírt. Hozzávetőleg másfél órát beszélgettem velem azon a bizonyos találkozón, minden témáról. Az kevésbé érdekelte, hogy milyen eredménnyel vizsgáztam, inkább az, mit gondolok a világról, beszélek-e nyelveket, mit olvastam utoljára, mit tartok mondjuk a reneszánsz kultúráról. Meghatározó élmény volt számomra. Ő volt az a mester, akitől a szemléletet, a betegekhez való hozzáállást, a kutatás etikáját, szépségét, igényességét tovább lehetett tanulni.

A következő mesterem *Kiszél János* professzor volt. Egy idő után ugyanis elhagytam a Tűzoltó utcai Klinikát, és elmentem a Baross utcai klinikára egy nagyon izgalmas területtel, az intenzív újszülöttgyógyászattal megismerkedni.

Kiszél János gyermekgyógyász, mikrobiológus és neonatológus is volt, de mindenekelőtt, a 80-as években megtestesítette azt, amit ma menedzservezetőnek mondunk. Meg tudta teremteni azt az intézeti infrastruktúrát, ami akkor mondhatjuk, hogy megközelítette a nyugati országokét. Szerencsés volt az is, hogy a többség érdekeit nem zavarta ez a terület, ezért nagy szabadságot engedett a klinika akkori vezetése számára. Olyan kollégák dolgoztak ott akkor, mint Machay Tamás vagy Seri István. Igazán élvezetes volt az ottani gyógyító és klinikai kutatómunka mindezek miatt is. Kiszél Jánosra úgy gondolok, mint egy sok diszciplínát megpróbált és művelt emberre. A szó szoros értelmében nem tudósként mondanám kiemelkedőnek, hanem komplexitása és menedzseri kvalitásai voltak azok, melyek alapján a mestereim közé sorolom.

Végül, de nem utolsó sorban *Miltényi Miklós* professzor, mint tanszékvezető, kétszer tett ajánlatot, hogy szívesen felvenne a Gyerek-klinikára, de csak a második ajánlat után döntöttem úgy, hogy elhagyom a neonatológiát. Korábban már ismertük egymást, nefrológia témában az ő irányítása alatt írtam rektori pályázatokat. Negyedéves orvostanhallgató koromtól kezdve rendszeresen jártam hozzá, és klinikai kérdésekben már akkor is meghatározó volt. Amikor a Nephrológiai Osztály vezetésére meghívott, tudtam, hogy őszinte, magas minőséget követelő, szigorú, de mindig a betegek érdekeit szem előtt tartó főnököm lesz. Ezek a tulajdonságai tették nagy formátumú klinika igazgatóvá.

Őket tartom tehát mestereimnek, de közülük is kiemelkedik *Kerpel-Fronius* professzor, vele voltam leghosszabb ideig olyan kapcsolatban, hogy a tanácsát kikérve döntöttem bizonyos útelágazások-



ban. Bízott és támogatott abban, hogy a Tűzoltó utcából átmenjek a Baross utcai Klinikára. Szintén támogatott később is, mikor onnan Miltényi professzor hívására átjöttem a Gyermekklinikára, hiszen, mint mondta, a gyermekgyógyászat komplexebb, mint a neonatológia, több benne a szépség, ott volna helyed.

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

Ebben a kérdésben két útvonal létezik. Az egyik az angolszász, de leginkább az Egyesült Államokban tapasztalható jelenség. Vagyis, egy kutató PhD fokozatot szerez és döntően a kutatásban vagy az alkalmazott gyógyszerkutatásban esetleg az egészségiparban képzelel el az életét. Éppen ezért ott nem szükséges, hogy aki akadémiai karriert szeretne, de a betegellátásban látja a jövőjét, mindenképpen rendelkezzen PhD fokozattal. A PhD – nálunk rosszul értelmezve – rangot jelent, pedig igazából arról szól, hogy valaki elmélyült a kutatásban, érti a kutatás módszertanát, tud kutatást szervezni stb. Nálunk összemosódik a kérdésedben feltett két lehetőség. Sokan vannak, akik szeretik a kutatást, értik a módszertanát, 100%-os energiával dolgoztak, mikor annak ideje volt, de mellette a betegellátást is tudták művelni. Bár sajnos ez a gyakorlat inkább múltra vonatkozik, napjainkban azt látom, hogy fiatalokként mindkettőt egyszerre művelni „a két úr szolgája” eset lesz.

Tehát, ha valaki egy igényes, komoly PhD-kutatóvá akar válni, akkor ennek kell szentelnie az idejét. Nem mondom, hogy 3 év alatt nem lehet ezt megtenni, de azért sok esetben láthatjuk, hogy ez az idő nem elég ahhoz, hogy valóban elmélyült munka jöjjön létre, melyből komoly eredmények születhetnek.

Tapasztalatból tudjuk, hogy Magyarországon a karrierhez szükségesek a kitüntetések vagy bizonyos elismertségek – ide tartozik a PhD fokozat is – melyek nélkül az előmenetel nem megvalósítható. Ezért sokan igyekeznek megszerezni akár a PhD fokozatot is, bár némileg izzadságszagú, és gyengébb minőségű munkával.

Nem hiszem, hogy ez azzal van összefüggésben, hogy főállású kutató-e az illető, vagy sem. Ma már a tudomány nem egy egyszemélyes vállalkozás, már nem elvárás az, hogy egy kutató végezze el az összes apró műveletet, de tudni kell a módszertant, ismerni kell, hogy kritikusán melyik alkalmazható és meg kell találni azokat a kollaborációkat, melyek igényesen az adott kérdésre fókuszálnak.

Nem értek tehát egyet azzal, hogy munka mellett ne lehessen megszerezni a PhD fokozatot. Ebben az esetben lehetséges, hogy hosszabb időt fog a kérdés megválaszolása igényelni, mintha az adott kutató főállásban tudna vele foglalkozni. Ilyenkor

sajnos benne van a lehetőségek között a kudarc is, mert előfordulhat, hogy a hosszabb kutatási idő végére az út elején kigondolt kérdés már nem lesz érdekes. Mindez azonban nem zárja ki a munka melletti tudományos kutatásokkal megszerzett PhD fokozatok sikerességét.

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

Nincsenek villámcsapásszerű, damaszkuszi úton bekövetkezett felismerések a gyógyító orvos életben. Hallatlan szorgalommal és önuralommal, nagy fegyelemmel, odafigyeléssel, a jobbra való állandó belső késztetéssel lehet csak fejlődni. Nem lehet egyszerre túl sok dolgot csinálni, amikor beteget látsz el, vagy osztályos munkát végzel, akkor arra kell koncentrálni. Sajnos nincs olyan, hogy a nagy öregek egy-egy tanulságos történetétől bármelyik szakorvosjelölt megvilágosodik. A szemléletet, mentalitást el lehet lesni, meg lehet tanulni a vizitek során. Az is elsajátítható, hogy miként kell egy kérdést jól feltenni, de jó orvossá az válik, aki törekszik rá, és akiben a belső hajtóerő megvan hozzá. És aki szereti a betegeket.

Ha három ismert emberrel szabadon találkozhatnál, kiket választanál és miért?

Sosem gondoltam ezt végig. A történelem elmúlt éveiben és jelenben is annyi igazán karizmatikus ember élt, hogy nehéz lenne úgy három személyt választani, hogy utána ne tedd fel a kérdést, hogy miért pont velük és másokkal meg miért nem. Ezért most azt mondanám, hogy senkivel sem, de majd egyszer úgyis találkozom mindenkivel.

Ha nem lehettél volna orvos, akkor mi lettél volna?

Korányi Sándornak tulajdonítják azt a mondást, ami nagyjából úgy hangzik: aki jó matematikából, az elmegy matematikusnak. Aki nagyon szereti a verseket, abból irodalmár lesz, aki pedig mindenben átlagos, az elmegy orvosnak.

Hogy ebben van-e igazság, azt nem tudom, mindegyesre én erősen vonzódtam a humaniorák felé a gimnáziumi évek kezdetétől, de ez nem zárta ki, hogy orvos legyek, és igazán nem is merült fel más lehetőség.

Schmitt Pál ügye komoly viharokat kavart. Ha most döntés előtt állnál, ugyanúgy döntenél?

Én minden döntésemért, és minden általam irányított szervezetben hozott saját vagy szervezeti döntésemért, amivel azonosulni tudtam, vállalom a felelősséget a döntés pillanatában is, és azt követően is. Most sem lehetne másként kezelni azt az ügyet. Ott az igazság és a kutatás tisztaságának megvédése volt a fontos, a tények ismeretében helyesen



döntöttek az egyetemi testületek. Én kommunikáltam a nagyközönség felé, így természetes, hogy az én arcomhoz kötődik a dolog bejelentése és az ügy végig vitele, de remélem, hogy ezt sokan mások is így tették volna, a tényeket és az igazságot megismerve. „Az igazság akkor is igazság marad, ha egy ember mondja, és akkor is, ha egy sem” – mondta Thomas Moore.

Mennyi idős az unokád és mit lehet róla tudni?

Zsigmond Benedek 5 hónapos, stramm kisfiú. Minden unoka nagy öröm a nagyszülőknek. Én ezt most tapasztalom meg először, tehát ugyanabban a nagy élményben van részem, mint minden nagyszülőnek.

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

Optimista vagyok. Ameddig a történelemben vissza lehet gondolni, és a változásait látja az ember, abban a generációváltozások mindig megfigyelhetők, és a generációk közötti nézeteltérések is tetten érhetők voltak. Egy öregedő ember ne

mondja meg a fiataloknak, hogy mit kell csinálni, mert a következő generáció legjobbjai azt pontosan tudják. Egy idő után a partvonalról beszólni, hogy mi helyes, vagy valami adott esetben rossz irányba visz, az nem biztos, hogy szerencsés. Óvatos tanácsot lehet adni, ha kérdeznak.

Nekem ezért nincs üzenetem, mert ha az emberek tisztességesek, becsületesek, szeretik az életet és van hitük, akkor a történet magától megoldódik. Akkor majd azokra a problémákra is jön válasz, amelyre Nagy László akkoriban már ráérezett, és ami napjainkban valójában a tetőpontjára hágott – de lehet, hogy ez még tovább fog menni és az elég borzasztó lenne. Nevezetesen, hogy emberiség zöme egy arctalan, manipulált massa, önálló vélemény nélkül, a műveltség jelentős csökkenésével együtt. Ez majd valahol a helyére fog billenni, mert megtörtént már korábban is.

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

Tulassay Tivadar (1949)

Tanulmányok: Orvosegyetem (1974). **Szakképzettség:** gyermekorvos 1978, neonatológus 1992, hipertónológus 1998, nefrológus 2002. **Tudományos fokozat:** orvostudomány kandidátusa (1983), orvostudomány doktora (1989). **Tudományos akadémiai tagság:** MTA levelező tagja (2001), MTA rendes tagja (2007), Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (2006), Academia Europea Scientiarum et Artium (2012). **Életút:** • Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika igazgatója (1993–2013) • SOTE ÁOK dékánhelyettes (1990–1995) • SOTE általános és klinikai rektorhelyettese (1995–2000) • Semmelweis Egyetem Rectora (2003–2012) • A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium elnöke (2000–2009) • Semmelweis Egyetem Klinikai Központ elnöke (2006–2012) • Semmelweis Egyetem Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Grémiumának elnöke (1998–) • Magyar Rektori Konferencia Elnökségi tag (2008–2011) • Egyetemi Klinikák Szövetségének elnöke (2009–2012) • Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégiumi Tanács elnöke (2011–). **Tanulmányút:** Heidelberg, Humboldt ösztönrő (1985–1986). **Kutatási területei:** Folyadék- és elektrolit-háztartás renális és endokrin szabályozása különös tekintettel az újszülöttkorra. **Publikációk:** Referált folyóiratba megjelent in extenso közlemények száma: 329, IF: 324,7. Könyvek, könyvfejezetek száma: 58. Valamennyi közleményre kapott független hivatkozások száma: 2914. Hirsch index: 27. **Szakmai elismerések:** Orvosi Hetilap Markusovszky díja (1988) • Petényi Géza-díj első fokozata (1988) • Batthyány-Strattmann-díj (1999) • Koós Aurél-díj (2001) • Belga Királyság Koronarendjének parancsnoka (Commandeur de L'Ordre de la Couronne, Albert II, Roi des Belges) (2002) • Magyar Köztársaság Elnökének Érdemérme (2003) • Dr. Szabó György orvostudományi díj (Hemingway Alapítvány díja) (2003) • Ferdinand Démant Memorial Lecture (2004) • Kerpel-Fronius díj (2006) • Markusovszky Emlékplakett (2008) • Nemzetközi Gábor Dénes-díj (2008) • Virginia Apgar Díj (2009) • A VOSZ Elnöksége, a Príma Primissima Alapítvány Príma díja (2010) • Heim Pál Egészség díj (2010) • Korányi Sándor-díj (2011) • Tóth Ilona-díj (2012) • Weszprémi István-díj (2012) • Pázmány-plakett (2013)



EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁS

A Gyermekgyógyászat szerkesztősége 2014. évben is minden számban egy-egy rövid cikk megjelentetését tervezi a témában. Az elmúlt évhez hasonlóan, pár általános gondolattal vezetem be a sorozatot.

Egy évvel ezelőtt írt rövid eszmefuttatásomban a tényeken alapuló orvoslás előnyeit, hasznosságát elismerve, kritikát is megfogalmaztam. Ezt teszem most is.

Többször elhangzik véleményformáló személyiségek nyilatkozataiban, hogy a tényeken alapuló orvoslás túlhaladott, a személyre szabott orvoslás korát éljük már.

A Medical Tribune magyar akadémikusok véleményét kérdezte 2007-ben, hogy az orvostudomány mely felfedezését tartották a legjelentősebbnek. (www.medicalonline.hu/cikk/az_orvostudomany_legfontosabb_felfedezesei).

A vélemények közül az egyik fontos részletét idézem:

„A DNS szerkezetének pontosabb megismerését és a betegségek genetikai alapú megközelítését tartom az orvostudomány egyik legnagyobb vívmányának. Ez indította ugyanis el azt a folyamatot, amely során az evidencia alapú orvoslást a jövőben minden bizonnyal felváltja az individuum alapú medicina, amely a genom pontosabb megismerése révén lehetőséget biztosít az adott betegre szabott specifikus terápiák alkalmazására.”

A vélemény kétségtelenül megragadja a tudomány jelenlegi haladásának fő irányát, előremutató. Kétségtelen tény, hogy haladunk az egyénre szabott medicina felé. Azt azonban kétlem, hogy az egyénre szabott orvoslás nélkülözheti majd a kemény, tudományos tényeket. Az elnevezés változhat tényeken alapuló medicináról az egyénre szabott medicinára, de a háttér, a kor követelményeinek megfelelő magas szintű, tudományos vizsgálatok sora remélem akkor is kötelező követelmény marad. Ugyanazon forrásból egy másik idézet így szól:

„Amíg a penicillin felfedezése pontos időponthoz köthető, s hatása nyomon követhető a morbiditási és mortalitási statisztikákban, a képkalkotó eljárások elterjedésének pozitív hozadékát nem lehet ilyen módon, egyértelmű diagramokkal ábrázolni. Ennek ellenére úgy vélem: a röntgent, majd a nyomában megjelenő képkalkotó berendezéseket az elsőik között kell megemlíteni a múlt század áttörést jelentő felfedezéseinek sorában. Az orvostudomány eddigi legnagyobb forradalmát viszont érté-

kelésem szerint az új évezred hozta el, méghozzá a szimbolikusnak is tekinthető 2001-es év, amikor ismertté vált az ember genetikai állományának bá-zissorrendje.

A genetika fejlődésével mind az egészséges életfolyamatokat, mind a kórfolyamatokat az eddiginél egzaktabban írhatjuk le és érthetjük meg, amely megértés révén a gyógyításnak egy eddig csaknem ismeretlen dimenziója tárul fel: egyre szélesebb körben nyílik lehetőség arra, hogy még bárminemű panasz, tünet megjelenése vagy szövődmény kialakulása előtt felismerjük a betegséget, így csökkent-sük kialakulásának esélyét, illetve növeljük az egészségben megért időtartamot. Az egyenes öröklődő betegségeknél már most olyan módszerek állnak rendelkezésünkre, amelyek révén magzati korban biztos diagnózist állíthatunk fel. Csak idő kérdése, hogy a hajlamokat mikor tudjuk kimutatni minél több betegség és a népbetegségek esetén is. A tünetek felől közelítő tradicionális orvoslás helyébe mind több területen a prediktív orvoslás léphet.”

Fantasztikus és a jövő orvoslásának változását előrevetítő víziót fogalmaz meg az idézet. Én, mint a preventív medicina egyik szerény képviselője és támogatója, örömmel olvastam e sorokat. Itt is kell hangsúlyozni azonban, hogy a prediktív vagy preventív medicina előretörése sem fogja/tudja majd nélkülözni a magas szintű és megismételt tudományos vizsgálatokat (az idézett vélemény ezt nem is tagadja). Tudnunk kell majd, hogy az adott egyén rizikója milyen mértékű, az adott betegség milyen hatásokkal és pontosan milyen eszközökkel előzhető meg.

A fenti idézetek implicite sugallják, hogy az orvoslás szemléletváltozás előtt áll, melyre leginkább a bennünket követő generációknak lesz szüksége és erre őket az egyetemi oktatásnak, nekünk kell felkészíteni, alkalmassá, fogadó készsé tenni. A bizonyítékokon és a lehetőségeken alapuló irányelveket, protokollokat időről-időre meg kell újítani és hozzá kell igazítani a rendelkezésünkre álló legújabb tudományos eredményekhez. Ez zajlik napjainkban Hazánkban. Az új irányelvek kidolgozásában a Magyar Gyermekorvosok Társasága számos tagja aktívan, tudásának legjavát nyújtva vesz részt.

Az alternatív vagy komplementer medicina egyre inkább teret hódít, sok pénzt kisajtolva a gyógyulni vágyókból, és ami ennél is nagyobb veszély, hogy sokszor a betegek gyógyulási esélyeit rontva. Az alternatív gyógymódok, gyógyhatású készítmények



térhódítása örömteli fejlemény is lehetne, amennyiben hatásosságukat megfelelő tudományos vizsgálatok alátámasztanák. Sajnos azonban ez a legkritikább esetben van így. Betegeink tájékoztatása és saját szakmai önbecsülésünk miatt is szükséges tudni, melyik alternatív gyógymód ajánlható és melyek nem, mert nincsenek kellő bizonyítékokkal alátámasztva. Az alternatív medicina sodrásában erősödnek azon laikus, civil csoportosulások és vélemények, melyek megkérdőjelezzik a hagyományos orvoslás eredményeit. Egyre hangosabban, sokszor durván szólalnak fel a védőoltások vagy a rosszindulatú betegségek ellen alkalmazott kezelések ellen. A laikus megnyilvánulások minden tudományos alapot nélkülöznek, egyének vagy csoportok hiedelmének, tévhitének megnyilvánulásai, ezért az ellenük való védekezés igen nehéz. Nekünk azonban ragaszkodnunk kell a higgadt, tudományos alapokon nyugvó válaszokra és törekednünk kell a széleskörű ismeretterjesztésre. Nem

zárkózhatunk be az orvostudomány „titokzatos” elefántcsont tornyába. Kiválóan szolgálta ezt a célt *Mészner Zsófia* cikke a *Gyermekegyógyászat* 2013. évfolyam, 6. számában. A *Gyermekegyógyászatban* megjelenő cikkek az alternatív medicina és a laikus vélemények igen zavaros területén való tájékozódást is előmozdítják majd. Természetesen nem lehetséges minden részkérdést érinteni, csupán az általános tájékozódás segítségét vállalhatja fel a folyóirat és az Evidencia Bizottság.

A leggyakrabban olvasott, idézett *Cochrane* adatbázis és kollaboráció is sok kihívással és nehézséggel küzd, melyet tömör, de igen figyelemreméltó karácsonyi, kiadói hozzászólásában elemzett *Richard Smith* (BMJ 2013; doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7383>).

Ajánlom mindenki figyelmébe.

Molnár Dénes
az MGYT Elnöke

TALLÓZÓ

X-hez kötött thrombocytopenia

X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options

Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, Morio T, Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD. Blood. 2010; 115:3231-8.

Toldi Gergely dr.

A Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) fehérjét kódoló gén mutációja három különböző klinikai entitásban nyilvánulhat meg. A **klasszikus Wiskott–Aldrich-szindrómát** a WAS fehérje expressziójának teljes megszűnése okozza. Ez a fehérje az immunsejtek közötti immunológiai szinapszis kialakulásáért felelős citoszkeleton árendezésben tölt be fontos szerepet, így defektusa elsősorban a sejtes immunitás zavarait eredményezi. A Wiskott–Aldrich-szindróma fő tünetei a thrombocytopenia, a súlyos ekzema, a pyogen és opportunista fertőzések iránti fokozott fogékonyság, valamint az autoimmun és tumoros betegségek (elsősorban lymphomák) iránti fogékonyság.

Az **X-hez kötött neutropeniát** (X-linked neutropenia) a WAS fehérje funkcionyerő mutációja okozza, mely a fehérje folyamatos aktivációjához vezet. Az **X-hez kötött thrombocytopeniát** (X-linked thrombocytopenia, XLT): a WAS fehérje missense mutációi okozzák, melyek hibás és csökkent mennyiségű fehérje termelődését eredményezik. Ebben az esetben a klasszikus Wiskott–Aldrich-szindrómához képest a klinikai kép sokkal enyhébb, csupán intermittáló thrombocytopenia is lehet az egyetlen tünet. Eddig 62 különböző mutációt azonosítottak az XLT hátterében. A szakirodalom két lány beteget is említ, akiknél az egészséges X kromoszóma inaktivációja révén alakult ki a betegség. A betegek túlélése kitűnő, de gyakoriak lehetnek a súlyos szövődmények (6,9% fertőzés, 13,9% vérzés, 12,1% autoimmunitás, 5,2% tumor). A túlélést nem befolyásolja a mutáció típusa, az IVIG kezelés vagy profilaktikus antibiotikum alkalmazása. Splenectomy végzése ellenjavalt, mivel növeli a súlyos fertőzések gyakoriságát. A hematopoietikus őssejt transzplantáció (HSCT) szerepe a terápiában, melyet klasszikus Wiskott–Aldrich-szindrómában sikerrel alkalmaznak, X-hez kötött thrombocytopenia esetében nem egyértelmű. A klinikai tünetek függvényében egyéni mérlegelés szükséges, elvégzése azonban minél korábbi életkorban javasolt.



Sclerosis tuberosa a szemész szemszögéből

Dohán Judit dr.

Szemészeti Klinika, Semmelweis Egyetem (Ig. Németh László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM: 1085 Budapest, Mária u. 39.

E-posta: kodoju@gmail.com

Esetismertetés

A 12 éves, mentálisan enyhén retardált fiúgyermeket ismeretlen eredetű, 10 napja fennálló láz miatt hospitalizálták. Laboreredményeiben gyorsult süllyedés, emelkedett CRP, leukocyt- és thrombocytaszám, Se ferritin szint mutatkozott. Haemocultura és garatváladék-tenyésztési eredménye ne-

gatív volt. Fizikális vizsgálat kórosat nem mutatott. Hasi és mellkasi MRI vizsgálat kóros eltérést nem jelzett. Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) és SLE gyanúja miatt szemészeti szűrővizsgálatát kérték uveitis irányába.

Szemészeti vizsgálat során kisméretű myopia, ferde fejtartás, mérsékelt convergens kancsalság, a bal szem enyhe felfelé való deviációja, jelzett nystag-



1. ábra: Torticollis, az orcán pillangó alakban adenoma sebaceum



3. ábra: A mater arcuata (adenoma sebaceum)



2. ábra: A bal szem kissé befelé és felfelé deviál (lásd a fénypontokat a pupilla területén)



4. ábra: Heterochromia iridis az édesanyjánál (a bal szem szivárványhártyájának világosabb színét a hypomelanotikus iris pigmentepithelium okozza)



5. ábra: Peri- és subungualis hamartomák az édesanyán

mus látszott. A konfrontális látótérvizsgálattal jelentősen beszűkült látóteret véleményeztünk mindkét oldalon. Goldmann-perimetrián jobb oldalon temporális felső quadrans látótérmaradványt, bal oldalon körkörös beszűkülést dokumentáltunk.

A vizsgálat alatt csökkent hallást és feltűnően fokozott folyadékfogyasztást figyeltünk meg, valamint macrocephaliát, az orca bőrén és az orrháton multiplex bőrléziókat.

A gyermek kíséretében érkező édesanya arcán feltűnő bőrelváltozás (adenoma sebaceum), az iris heterochromiája, és ölében tartott kezén, valamint lábujjain észlelt periungualis elváltozások miatt a beteg és édesanyja bőrének vizsgálatával „café au lait” foltokat, valamint hypomelanoticus foltokat észleltünk. Mater elmondja, hogy édesanyja bőre is hasonló volt. Az orcán pillangó alakban bőrléziók, a gyermek mentális retardációja, macrocephal külleme, a nem paralyticus kancsalság és a kóros látótér eredmény alapján neurocutan betegség, phacomatosis gyanúját vetettük fel. Az örökletes háttér alapján a szülő epilepsziás anamnézise és küllemének észlelése ezt a gyanút alátámasztja.

Sclerosis tuberosa

A diagnózis igazolására a gyermek koponya MR-vizsgálatát javasoltuk, ahol a subcorticalis és corticalis tuberek, subependymalis nodulusok és a – feltehetően – óriássejtes astrocytoma alapján a sclerosis tuberosa diagnózisa valószínűsíthető volt, amit a klinikai kép, a típusos bőrelváltozás az arcon (adenoma sebaceum) és a családi anamnézis igazolt.

Kiemelésre érdemes, hogy az intracranialis léziók a látópálya- vagy a látókéreg-érintettsége esetén, ill. a betegségben előforduló retinalis hamartomák vagy pigmentepithel léziók okozhatnak látótérdefektust. A fundus vizsgálatát a gyakori retinalis érintettség lehetősége miatt ismételni kell szembojárgatásban, bár a retinalis hamartomák kezelést nem igényelnek.

Major jelek

1. Angiofibromák az arcon (pillangó alakban)
2. Periungualis, ungualis fibromák
3. Hypomelanotikus foltok (min. 3)
4. Kötőszövetes naevus „Shagreen-foltok”
5. Multiplex retinalis hamartomák
6. Corticalis tuberek, subependymalis nodulusok, óriássejtes astrocytoma
7. Cardialis rhabdomyoma
8. Lymphangiomyomatosis
9. Angiomyolipoma renalis

Minor jelek

1. Multiplex fogzománc eltérések
2. Hamartomatosus rectalis polypok
3. Csontcysták
4. Agyi fehérállományi migrációs vonalak
5. Gingivafibromák
6. Nem renalis hamartomák
7. Retina, iris pigmentepithelium foltos hiánya
8. „Konfetti” bőrléziók
9. Többszörös veseciszták

Irodalom

1. Roach ES, et al. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13(12):624-8.
2. Rowley et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol. 2001; 85(4):420-423.
3. Eagle RC, et al. Hamartomas of the iris and ciliary epithelium in tuberous sclerosis complex Arch. Ophthalmol 2000; 118(5):711-5.

Útravaló–tudnivaló

- A sclerosis tuberosa ritka, autoszomális domináns öröklésmentet mutató phacomatosis.
- Az arcon látott adenoma sebaceumnál gondolni kell rá.
- Intracranialis astrocytoma jelentkezhet.



Pulmonalis haemosiderosis – vashiányos anaemia hátterében

Müller Katalin Eszter dr.¹, Krikovszky Dóra dr.¹, Rényi Imre dr.², Kovács Lajos dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

² Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Müller Katalin Eszter dr.

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.

E-posta: muller.katalin@lycos.com

Esetismertetés

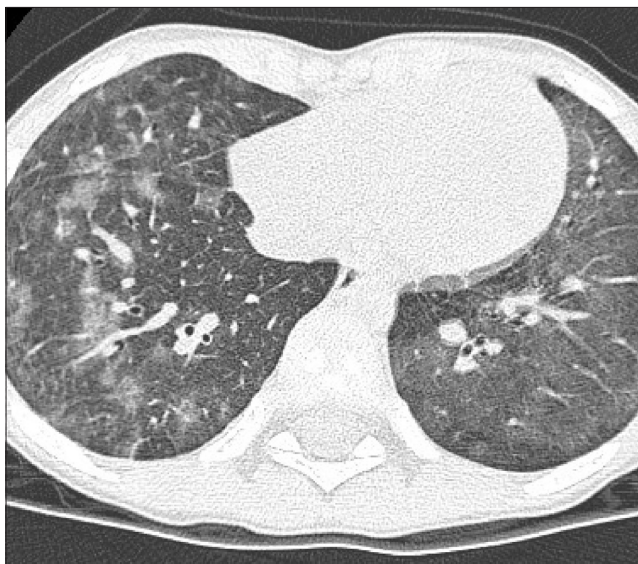
Egy vashiányos anaemia miatt hematológiai szakrendelésen vizsgált 5,5 éves gyermeket klinikánk Pulmonológiai Osztályára irányítottak a mellkas CT alapján felmerülő pneumonitis miatt.

A gyermek perinatalis anamnézise eseménytelen volt, 1 éves koráig pyelectasia miatt gondozták. Három évesen visszatérő felső légúti hurutok miatt adenotomián esett át, megelőző anamnézisében említésre méltó esemény nem volt.

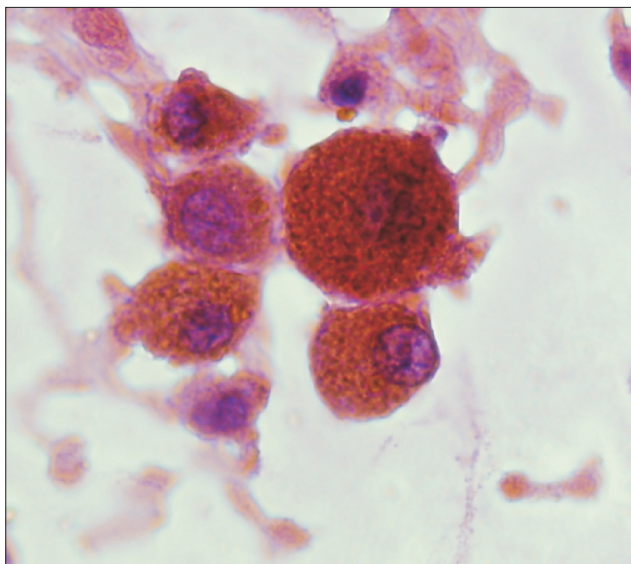
Szülei 4,5 éves korában észlelték sápadtságát, étvágytalanságát, fáradékonyságát, melynek hátterében vashiányos anaemia igazolódott. Gyakori hasfájásai kapcsán elvégzett coeliakia szerológia negatív volt, a vashiányos anaemiának megfelelő paramétereken kívül (Hemoglobin: 104 g/l, MCV 75,5 fL) egyéb eltérést laboratóriumi vizsgálatokkal nem találtak, így vas- és folsavpótlást kezdtek.

A következő hónapokban anaemiája érdemben nem változott a vaspótlás mellett, és alkalmanként

icterusa is jelentkezett. Ezért öt hónappal később hematológiai ambulanciára utalták a gyermeket, ekkor a laboratóriumi vizsgálatokban a korábbi vashiányos anaemia mellett reticulocytosist és haemolysisre utaló, magas LDH szintet (1184 U/L) találtak. A hemoglobin-elektroforézis haemoglobinopathiára, a vérkenet vizsgálata vörösvértest-membrándefektusra nem utalt. Kardiológiai vizsgálat során az egyre fokozódó fáradékonyságot magyarázó kardiológiai eltérést nem találtak. Új tünetként a szülők felfigyeltek a gyermek köhögésére, terhelésre fokozódó nehézlégzésére. Ezért mellkasröntgen készült, ami fokozott interstitialis tüdőrajzolatot, inhomogén fátyolozottságot mutatott. A mellkas CT az interstitialis tüdőfolyamatot megerősítette (1. ábra). Az anamnesztikus adatok, a laboratóriumi vizsgálatok és a képalkotók pulmonalis haemosiderosis gyanúját vetették fel, ezért bronchoszkópiát végeztünk. A hörgővizsgálat makroszkóposan ép hörgőrendszert mutatott, a bronchoalveolaris lavázs alkalmával a homogenen



1. ábra: Mellkas CT felvétel: inhomogén pulmonalis infiltrátum mindkét oldalon, pneumonitisnek megfelelő kép



2. ábra: Citológia (1000x nagyítás): Siderophagok a tüdőben



véres mosófolyadékot nyertünk. Ez a lelet pulmonalis haemosiderosisra jellemző. A citológiai vizsgálat megerősítette a nagy mennyiségű siderophag jelenlétét a mosófolyadékban (2. ábra). Mindezek alapján a pulmonalis haemosiderosis diagnózisa megerősítést nyert.

Pulmonalis haemosiderosis

A pulmonalis haemosiderosis ritka tüdőbetegségek összefoglaló neve. A kórkép lényege az alveolák kapilláris struktúra károsodása következtében kialakuló alveoláris haemorrhagia. Az alveoláris vérzés jelenthet életveszélyes akut haemoptoét éppen úgy, mint látens kronikus betegséget (1). Jellemző, hogy a pulmonalis haemosiderosis tünetei lassan fejlődnek ki.

Etiológia: Az alveolusok sérülése számos kórfolyamatban kialakulhat, de a pulmonalis haemosiderosis oka az esetek többségében ismeretlen marad (1. táblázat).

1. táblázat: Diffúz alveoláris vérzés okai

Primer	Szekunder
- Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis - Tehéntejallergia - Goodpasture-szindróma	- Coeliakia - Myocarditis - Mitralis stenosis - Pangásos szívbetegség - Kollagén betegségek - Wegener-granulomatosis - Schönlein–Henoch-vasculitis - Scelerosis tuberosa - Lymphangioleiomyomatosis - Diabetes mellitus - Véralvadási zavarok - Malignus betegségek - Immunszuppresszió - Mérgezések (paraquate, füst) - Nitrofurantoin, penicillamin - Ionizáló sugárzás - Sav aspirációja

A pulmonalis haemosiderosis lehet priméren a tüdő betegsége, és lehet másodlagos cardiovascularis vagy szisztémás betegségek következménye. A primer pulmonalis haemosiderosis etiológiai szempontból három csoportba sorolható:

1. idiopathiás,
2. tüdő és vese basalis membránja ellen termelődő autoantitestek következményeként kialakuló pulmonalis haemosiderosis (Goodpasture-szindróma),
3. Heiner–Holland-szindróma: tehéntejfehérje elleni hiperszenzitivitás következményeként kialakuló pulmonalis haemosiderosis (2).

Klinikum: Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosisban szenvedő betegek kétharmada 10 év alatti gyermek. A tüdőben az ismétlődő, rendszerint tünetszegény vérzés restriktív légzéscsökkentéshoz vezet, a krónikus fennállás tüdőfibrosis kialakulását eredményezi. A beteg sápadt, gyenge, köhög, légzése szapora lehet. A tüdő felett apróhólyagú szörtyözörek vagy sípolás hallhatóak. A diagnosztika során a vashiányos, microcytás anaemia mellett a mellkas röntgenképen látott elmosott határu légcszegény területek vethetik fel a pneumonitis gyanúját. Kezdetben főként az alsó lebenyben láthatóak a röntgen eltérések. A pneumonitis következtében létrejövő restriktív légzéscsökkentés légzésfunkciós teszt igazolhatja. Eosinophilia tehéntej-túlérzékenységben és autoimmun folyamatokban észlelhető (3).

A diagnózis bronchoszkópiával állapítható meg: az ép hörgőrendszer mellett a bronchoalveoláris lavázs során nyert mosófolyadék homogén véres, ami a diffúz alveoláris vérzésre jellemző. A citológiai vizsgálat May–Grünwald–Giemsa-festéssel hemosziderintartalmú makrofágokat mutat (4). Diagnosztikus értékkel ez akkor bír, ha 90% felett van a hemosziderintartalmú makrofágok aránya. Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a coeliakia szerológia, tehéntejfehérje elleni specifikus IgE, az anti-GBM, és egyéb antitestek vizsgálata lényeges.

Terápia: Akut, nagy vérvesztésben a vérzés lehetséges megszüntetése, és a vérvesztés pótlása a legfontosabb. Krónikus vérzésben hosszú távú, nagy dózisú szteroid (2 mg/ttkg methylprednisolon) kezelés javasolt (5). A terápia addig folytatandó, amíg a légzésfunkciós értékek javulnak, kortikoszteroid leépítése akkor javasolt, ha már a légzésfunkció nem javul tovább (6).

Betegünk a megkezdett glukokortikoid-terápiára jól reagált, néhány hét alatt élénkebb lett, légzésfunkciós paraméterei normál tartományba kerültek, és anaemiája is javulni kezdett. A kórkép oka esetünkben nem igazolható, idiopathiás haemosiderosist feltételezünk.



Irodalom

1. Zsiray M. Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis. In Légzőszervi betegségek Szerk: Magyar Pál, Vastag Endre, Ed: SOTE Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ, Budapest, 1999.
2. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:545-52.
3. Nagy B: Pulmonalis haemosiderosis. In: Gyermekkori Légzőszervi megbetegedések. Szerk: Cserhádi E, Gyurkovits I, Nagy B. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003.
4. Salih ZN, Akhter A, Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin-laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130:1684-6.
5. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest.* 1999;116:721-5.
6. Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, et al. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis in children (1979-1994) prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:180-4.

Útravaló–tudnivaló

- Extravazális haemolyticus anaemia hátterében ritkán pulmonalis haemosiderosis állhat
- Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis kisgyermekkorban a legjellemzőbb
- Az etiológia többnyire ismeretlen marad, de hátterében autoimmun folyamatokra, coeliakiára, tehéntejfehérje-allergiára mindig kell gondolni

TALLÓZÓ

Epilepsziával újonnan diagnosztizált gyermekek antiepileptikum szedéssel kapcsolatos non-adherencia mintázatai

Patterns of Nonadherence to Antiepileptic Drug Therapy in Children With Newly Diagnosed Epilepsy.

Modi AC et al. *JAMA* 2011 April 27; 305(16):1669–1676.

Fogarasi András dr.

Modi és munkatársai 124, 2–12 éves korú, epilepsziával újonnan diagnosztizált és gyógyszerre beállított gyermeknél vizsgálták a gyógyszeresedés megbízhatóságát, idegen szóval a compliance-et vagy más kifejezéssel, az adherenciát. Adherenciáról beszélünk, ha a beteg (családja) követi az orvos gyógyszer-adagolási utasításait, míg non-adherenciáról, ha eltér attól. Egy ilyen vizsgálatot nyilván nem lehet a betegek saját bevallásával

mérni, hiszen éppen arra vagyunk kíváncsiak, hogy akár szándékosan, akár pontatlanságból, eltérnek-e az előírt utasításoktól.

A mérés alapja ezért egy olyan gyógyszer-tartó doboz volt, melyben egy beépített elektronikus rendszer naplózta a kupak le- és visszacsavarásának időpontját, így ellenőrizve a naponta kétszer adandó antiepileptikumok beadásának pontosságát.

Hathónapos követés alatt a betegek nem kevesebb mint 58%-a tért el rendszeresen az előírt adagolási formától, ami lényegesen magasabb arány, mint ahányan ezt egy rendelésen „bevallanák”. A szerzők a non-adherencia típusát öt alcsoportba osztották az alábbiak szerint: *súlyos korai* non-adherencia (13%): akik már a kezdetektől eltértek az előírástól; *súlyos késői* non-adherencia (7%): akik kezdetben előírás szerint adagoltak, majd hetek múltával egyre kevésbé tartották be az utasításokat; valamint *közepes* (13%), *enyhe* (26%) és *majdnem tökéletes* (42%) non-adherencia minta.

Bár a kutatás epilepsziás betegek gyógyszeresedési szokásairól szól, a cikket elolvasva valamennyi orvosban fel kell merüljön a kérdés: saját betegeim vajon milyen gyakran térnek el az általam előírt gyógyszer-adagolási szabályoktól?



Komparatív genomiális hibridizálás (CGH)

Pikó Henriett dr., Karcagi Veronika dr.

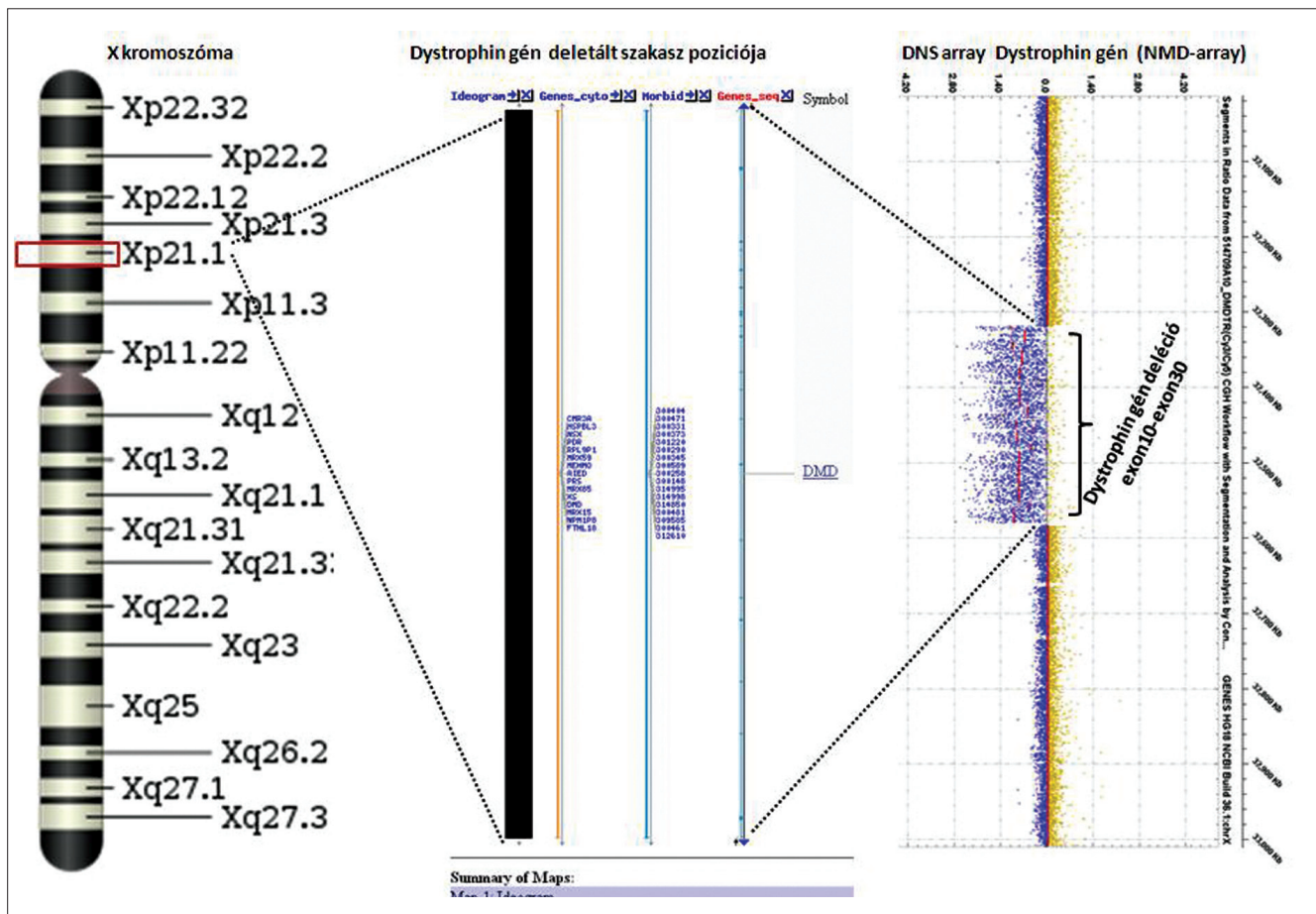
Országos Környezetegészségügyi Intézet,
Molekuláris Genetika és Diagnosztikai Osztály,
Budapest

E-posta: piko.henriett@oki.antsz.hu

A komparatív genomiális hibridizálás a deléciók és duplikációk (kópiaszám-variációk, CNV) kimutatására szolgáló módszer. Ezen módszer előnye, hogy gyorsan és megbízhatóan ad információt a teljes genomra vonatkozólag. Az eddig alkalmazott klasszikus citogenetikai vizsgálatokhoz képest (mint pl. a G-sávozás és a FISH technika) lényegesen nagyobb felbontóképességgel bír, mindössze 5000–10 000 bázis nagyságú eltérések kimutatására is alkalmas. Az array CGH technika egyik korlátja, hogy csak a kiegyensúlyozatlan eltérések detektálására alkalmas, a kiegyensúlyozott transzlo-

kációk és inverziók vizsgálatára más molekuláris genetikai technikákat kell alkalmaznunk.

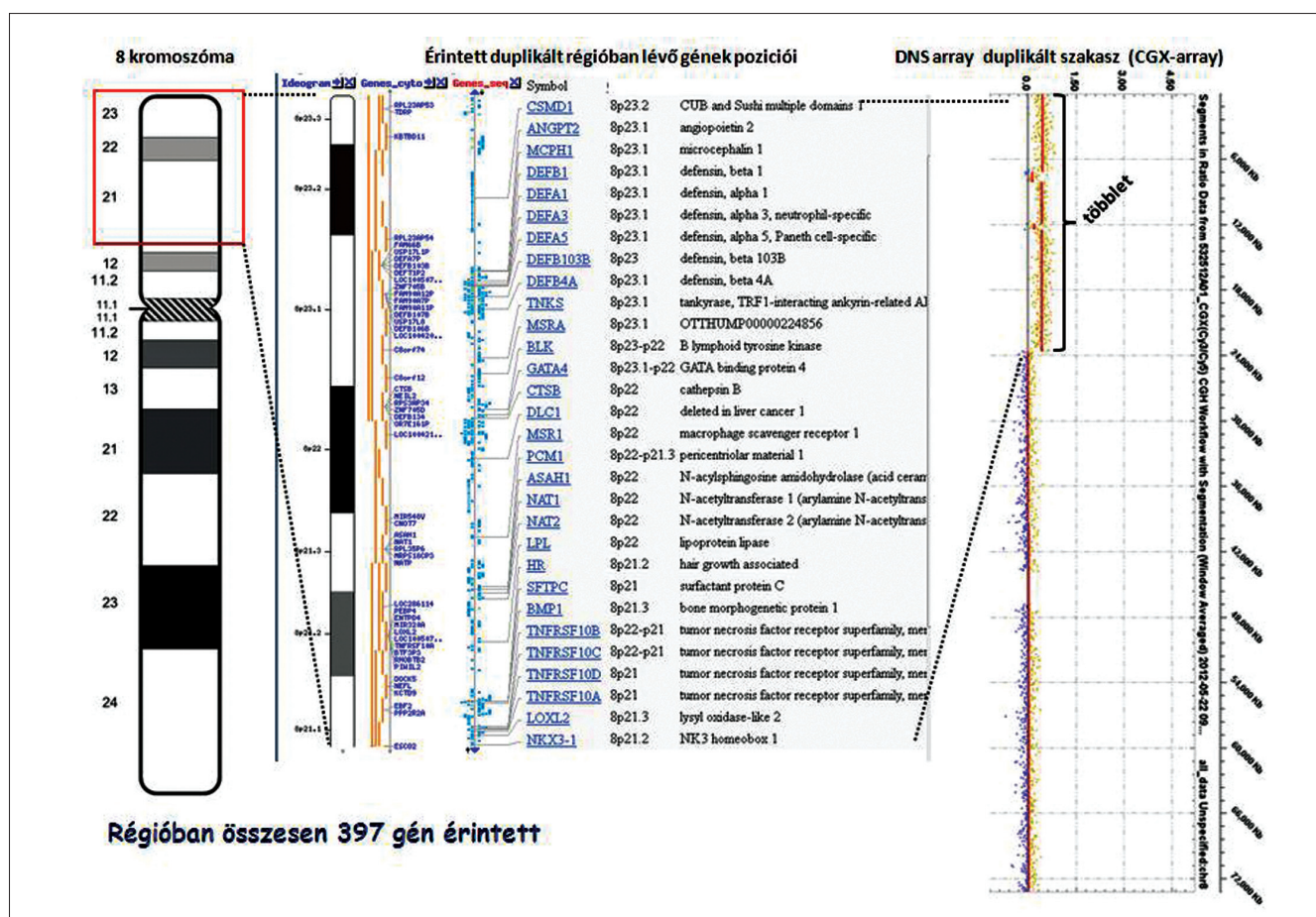
A DNS microarray felületén (tárgylemez méretű és formájú szilárd fázis) különböző eljárással rögzítenek több millió rövid, 50–80 nukleotidból álló DNS-molekulát (oligonukleotidot), melyeket DNS-próbáknak nevezünk. A DNS-próbák egy adott gén egy adott szakaszának felelnek meg, és így a DNS-microarray felületén több ezer próba alkalmazásával a teljes genom detektálhatóvá válik. Első lépésként a vizsgált mintával és a referencia-DNS-sel ún. teljes genom amplifikálást (felszorzósítást) végzünk úgy, hogy a minta-DNS-t Cy3 fluoreszcens festékkel, míg a referencia-DNS-t Cy5 fluoreszcens festékkel jelöljük. Referencia-DNS-ként egy több száz egészséges férfitől és nőtől származó, gyárilag előállított DNS-keveréket alkalmazunk. A hibridizálás során, a szilárd felületen lévő egyszálú oligonukleotid próbákhoz hibridizáltatjuk a jelölt mintát és referencia-DNS-t. Ezt nevez-



1. ábra: **Dystrophin gén array CGH-vizsgálata:** a DNS array képen a dystrophin génben a 10-30. exonokat érintő deléció látható. A deléciót a piros alapvonal $\log_2 = -0,7$ értékével azonosítottuk.

zük ko-hibridizálásnak, mert a két különböző fluoreszcens festékkel jelölt minta és referencia-DNS-t egyszerre adjuk az array felületére. Az egyszálú oligonukleotid próbákhoz azok a minta- és referencia-DNS-darabok kapcsolódnak és alkotnak kettős szálat, amelyek komplementerei a próbáknak. A hibridizálást követően az array-ről a nem kötődött minta- és referencia-DNS-darabokat eltávolítjuk. A scannelés során a lézerrel gerjesztjük a minta- és referencia-DNS-darabokba beépült fluoreszcens festéket, amely ennek hatására a Cy3 festék 532 nm-en (zöld) a Cy5 635 nm-en (vörös) a hibridizációval arányos fluoreszcens emissziót ad, amelyet a készülék detektál. Minden egyes próbánál a scanner megméri a fluoreszcens emisszió mértékét, és a kiértékeléshez használt software segítségével meghatározza a minta- és referencia-fluoreszcens jelintenzitásának hányadosát. A minta és a referencia, ha az adott szakaszon azonos kópiaszámban vannak jelen, az oligonukleotid próbákhoz azonos mennyiségben kötődnek, a két fluoreszcencia jelintenzitása azonos lesz. A hiány (deléció) (1. ábra) és többlet (duplikáció) (2. ábra) kimutatása a próbákhoz hibridizált minta- és a re-

ferencia-DNS fluoreszcens jelintenzitása közötti különbség detektálásán alapul. A scannelés végéreményként kapott információ a vizsgált szindrómákra, kromoszómarészekre, génekre vonatkozólag megadja az esetleges eltérő kópiaszámokat. Amennyiben egy (számos próbát átfedő, az adott array-típusra jellemző felbontóképességnek megfelelően pl. 1,4 millió próbát tartalmazó array esetén 4,7 Kb-nál nagyobb) releváns eltérést tapasztalunk, az eredményt ellenőrizni kell különböző citogenetikai adatbázisokban, hogy a klinikai kórkép és a CGH analízis eredménye mennyire összeegyeztethető, valamint ellenőrizni kell az adatbázisokban, hogy a kapott CNV patogén-e, előfordulnak ugyanis semleges CNV-k is. Amennyiben patogén kópiaszám-eltérést detektáltunk, mindig törekedni kell egy másik molekuláris genetikai vizsgálati módszerrel történő megerősítés elvégzésére is (pl. FISH specifikus próbákkal; kvantitatív Real-Time PCR, MLPA analízis adott génekre vonatkozólag), illetve a szülőknél is el kell végezni a kapott eltérés vizsgálatát, amellyel információt kapunk az adott eltérés öröklődésére vonatkozólag (anyai, apai eredetű vagy de novo).



2. ábra: A képen a 8. kromoszómán detektált nagy méretű többlet azonosítása látható array CGH analízissel. A 8. kromoszóma képen piros kerettel jelöltük az érintett duplikált szakaszt. A 8. kromoszóma ideogramja mellett az érintett (duplikált) szakaszon elhelyezkedő ismert gének sora látható. Az array CGH képen a piros alapvonal >0 értékkel ($\log_2 = +0,5$) vizualizálódott a Chr8p23.3-p21.3 szakaszt érintő duplikációt jelezve.



Az array CGH módszerrel tehát a beteg genomjában jelen lévő kópiaszám-változások detektálhatóak, amelyek mind kromoszómaeltérések, mind

pedig adott gének érintettségéhez köthető betegségek pontos és gyors diagnosztizálását segítik elő.

Irodalom

1. Beheshti B, Park PC, Braude I, Squire JA. Microarray CGH. *Methods Mol Biol* 2002; 294, 191-207.
2. Kirchhoff M, Rose H, Lundsteen C. High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. *J Med Genet* 2001; 38:740-744.
3. Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays: dissecting recurrent chromosomal rearrangement. *Nat Rev Genet* 2007; 8:869-883.
4. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12:742-745.

Útravaló-tudnivaló

- Az array-CGH technikával lehetőség nyílik a kiegyensúlyozatlan genomiális számbeli eltérések detektálására, mint pl. deléciók, duplikációk és aneuploidiak.
- Jelenleg, az array-CGH technikával a legnagyobb felbontású és legpontosabb képet kapjuk a teljes kromoszómakészletre nézve, amellyel pl. komplex fejlődési rendellenességek diagnózisának megadására van mód.
- Lehetőség van továbbá eddig nem azonosított betegséget okozó mutációk kimutatására is.

TALLÓZÓ

Az orrmelléküreg-gyulladások koponyaűri szövődményeinek diagnosztikája és kezelése gyermekkorban

Identifying and Managing Intracranial Complications of Sinusitis in Children

Caitlin W. Hicks, BA,*† Joseph G. Weber, MBA, MPAS, PA-C, ‡ Janet R. Reid, MD,† and Manikum Moodley, MB, ChB†. (*Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, OH; †Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; and ‡University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH.) *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:222-226.

Sültész Monika dr.

Az orrmelléküreg-gyulladás miatt kórházba kerülő betegek 3%-ában állapítanak meg intracranialis komplikációt. A diagnózis felállítása nehéz, de ha nem ismerjük fel időben a betegséget, a következmények végzetesek lehetnek. A szerzők retrospektív analízissel áttekintik a clevelandi gyermekkórházba 2000 és 2009 között sinusitis miatt beutalt, 21 évesnél fiatalabb gyermekek kórtörténetét. Közülük 13 esetben diagnosztizáltak koponyaűri szövődményt, ezek ismertetésén keresztül mutatják be a kórkép etiológiáját, tünettanát, diagnosztikáját és kezelését a szakirodalom figyelembevételével. Felvételtkor a leggyakoribb tünetek: fejfájás (92%), láz (85%), hányinger/hányás (62%), orrmelléküreg

feletti nyomásérzékenység (31%), levertség (23%). Fizikális vizsgálat során talált eltérések: Pott-féle tumor (46%), cellulitis orbitae (46%), epilepsziás görcsroham (31%), haemiparesis (23%), tarkókörtöttség (23%), látászavar (23%), akadozó beszéd (15%). A CT és az MRI 12 gyermekben epiduralis és/vagy subduralis tályogot, 1 esetben agytályogot ábrázolt. 1 gyermek sinus sagittalis thrombosisban betegedett meg. A jelenlegi álláspont szerint koponyaűri szövődmények gyanújakor MRI javasolt, míg ha csak az orrmelléküregek érintettek, elegendő a CT. A bakteriális fertőzés minden gyermekben igazolódott, erre utalt az emelkedett fehérvérsejtszám, CRP-érték és süllyedés. Mind a 13 beteg intravénás antibiotikum-kezelésen és FES műtéten esett át. Ez utóbbi magába foglalata a homloküreg, az arcüregek, a rostasejtek, és az iköböl kitakarítását. 9 gyermek közül 8 esetben sikeres craniotomiát hajtottak végre, 1 alkalommal a műtét után 3 nappal a beavatkozást meg kellett ismételni. A tanulmányban szereplő betegek 38%-ában további szövődmények alakultak ki, a többi gyermek maradványtünet nélkül gyógyult. Haláleset nem volt.

A cikk írói felhívják a gyermek házi orvosok figyelmét a sinusitisek súlyos neurológiai szövődményeire. Ha az akut orrmelléküreg-gyulladáshoz fokozódó fejfájás, neurológiai góctünetek, általános levertség, aluszékonyság, hányinger, hányás, láz, tudatzavar, meningismus, féloldali bénulás, eszméletvesztés társul, a beteget haladéktalanul kórházba kell utalni.



STRONG malnutríció-rizikó és a percentilisek közötti összefüggések – STRONG 2.0

Müller Katalin Eszter dr., Cseh Áron dr., Zsigmond Kálmán,
STRONG résztvevői¹,
Veres Gábor dr.

¹I. Sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Müller Katalin Eszter dr.

1083 Budapest, Bókay u. 53.

E-posta: muller.katalin@lycos.com

ÖSSZEFOGLALÁS A malnutríció a gyermekgyógyászat egyik legjelentősebb klinikai eltérése. A STRONG a legújabb, malnutríció rizikóját szűrő pontrendszer. Jelen tanulmányunkban felmértük a testsúly, a testmagasság és a BMI percentilis értékeket, és a STRONG által mutatott rizikó közötti összefüggéseket elemeztük. A percentilis értékek és a STRONG rizikó között igazolt negatív korreláció azt mutatja, hogy a STRONG kérdőív hasznos lehet a betegek tápláltsági állapotának szűrésére. A STRONG előnye, hogy nem igényel mérést, követést, könnyen és azonnal elvégezhető, különösebb szakmai ismeret nélkül.

KULCSSZAVAK malnutríció STRONG, gyermekkor, percentil, antropometria

Bevezetés

A malnutríció az energia és/vagy a tápanyagok hiánya, amely a szervezet működését károsítja. Megkülönböztetünk krónikus (pl. coeliakia talaján kialakuló hiányállapot), szubakut és akut formát (pl. herpangina kapcsán fellépő hányás, táplálási nehezítettség) (1). Ismert, hogy az élet első két-három évében az alultápláltság és a hiányállapotok nemcsak a növekedésre vannak kedvezőtlen hatással, hanem az agy és az izomzat fejlődésére is, ami később a mentális teljesítményt és az egyén gazdasági teljesítményét meghatározza (2). További ismeret, hogy a malnutríció fokozza a fertőzések iránti hajlamot, megnyújtja a kórházi tartózkodások idő-

tartamát (3), valamint műtéti beavatkozások után lassabb a beteg felépülése és több a posztoperatív szövődmény (4).

Megjegyzésre érdemes, hogy az újabb táplálkozás-sal foglalkozó szakirodalom a malnutríció fogalma alatt nem kizárólag alultápláltságot ért, vagyis a malnutríció nem egyenlő hiányállapottal. Valójában az alultápláltság a malnutríció egyik formája, ez már valóban hiányállapot, amely lehet mennyiségi (döntően energia hiány) és lehet minőségi hiány is.

A malnutríció korai felismerésével és kezelésével megelőzhetőek a fenti szövődmények. Ebben nagy segítséget nyújthat a zsúfolt rendelőkben egy megfelelő szűrő jellegű kérdőív. Az irodalomban mint-

¹STRONG résztvevői: Békefy B. (Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Cegléd), Bódi P. (Pándy Kálmán Kórház, Gyula), Tokodi I. (Szent György Kórház, Székesfehérvár), Csoszanszki N. (II. sz. Gyermekklinika, Budapest), Tomsits E. (II. sz. Gyermekklinika, Budapest), Czelecz J. (Bethesda Gyermekkorház, Budapest), Madarasi A. (Szent János Kórház, Budapest), Garami M. (II. sz. Gyermekklinika, Budapest), Gelencsér E. (Kaposi Mór Oktatókórház), Kosaras É. (BAZ Megyei Kórház, Miskolc), Mónus Á. (BAZ Megyei Kórház, Miskolc), Kovács M. (Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr), Lásztity N. (Heim Pál Gyerekkórház, Budapest), Micskey É. (Budai Gyerekkórház, Budapest), Sztankaninecz Varga K. (Reménysugár Gyermekotthon, Balassagyarmat), Nemes É. (Gyermekklinika, Debrecen), Guthy I. (Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jóna András Kórháza, Nyíregyháza), Nagy R. (Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jóna András Kórháza, Nyíregyháza), Tóth G. (Balassa János Kórház, Szekszárd), Dezsőfi A. (I. sz. Gyermekklinika, Budapest), Schultz K. (Mohácsi Kórház, Mohács), Várkonyi Á. (Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged), Szűcs D. (Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged), Vass N. (Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged), Ruszinkó V. (Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr), Dávidovics S. (Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr), Horváth É. (Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr), Gárdos L. (Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg), Szabados K. (Hetényi Géza Kórház, Szolnok), Nagy A. (Hetényi Géza Kórház, Szolnok), Bauer V. (Dr. Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat), Szilágyi A. (Fehérgyarmati Kórház és Gyógyfürdő, Fehérgyarmat), Vargay É. (Markhot Ferenc Kórház, Eger), Kovács K. (Markhot Ferenc Kórház, Eger), Szabó E. (Markhot Ferenc Kórház, Eger), Balogh M. (Markusovszky Kórház, Szombathely), Horváth Á. (Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém), Kis I. (Szent Borbála Kórház, Tatabánya), Pollák É. (Magyar Imre Kórház, Ajka), Szathmári E. (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), Tárnok A. (Gyermekklinika, Pécs)



1. táblázat: A STRONG pontrendszer bemutatása

1. **Malnutrícióval járó alapbetegség vagy várható nagyműtét** (lásd alább) (nem: 0 pont, igen: 2 pont).
2. A gyermekben az **alultápláltság külső jelei** (csökkent zsír- és/vagy izomszövet, beesett arc) is láthatók (nem: 0 pont, igen: 1 pont).
3. **Bevitel és veszteség:** az alábbiak közül legalább egy fennáll (nem: 0 pont, igen: 1 pont):
 - súlyos hasmenés, illetve hányás,
 - csökkent tápanyagbevitel az elmúlt napokban,
 - folyamatban levő táplálásterápia,
 - fájdalom miatti inadekvát tápanyagbevitel.
4. **Súlycsökkenés,** illetve súlygyarapodás megállása az elmúlt hetekben-hónapban (nem: 0 pont, igen: 1 pont)

Malnutrícióval járó alapbetegségek: cystás fibrosis, coeliakia, gyulladásos bélbetegség, infekció, krónikus betegségek (izom-, anyagcsere-, tüdő-, szív-, máj-, vese-, hasnyálmirigy- és bélbetegségek, daganatos kórképek. Külön kiemelő az éretlen és koraszülött csecsemő, az égés, bronchopulmonalis dysplasia, anorexia nervosa, trauma és mentális retardáció

egy 70 kérdőív áll rendelkezésre gyermekek, illetve felnőttek alultápláltságának szűrésére. Jelenleg azonban nincs általánosan elfogadott eszköz, mellyel a malnutríció rizikója könnyen és gyorsan felmérhető lenne. A legújabb ilyen kérdőív a STRONG (Screening Tool for Risk on Nutritional status and Growth) (5), melyet a legutolsó ESPEN ajánlás (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) alapján fejlesztettek ki (6). A cél egy olyan pontrendszer kialakítása volt, aminek segítségével különösebb szaktudás és invazív vizsgálat nélkül az egészségügyi személyzet percek alatt felmérhesse, hogy fennáll-e az alultápláltság kockázata, szükséges-e a gyermek tápláltsági állapotának további vizsgálata, és megítélhető legyen, mely gyermeknél van szükség a malnutríció kezelésére (1. táblázat). A szűrőlap négy szempontot értékel:

1. rizikót jelentő betegség jelenléte,
2. az alultápláltság szubjektív megítélése,
3. táplálékbevitel és -vesztés mértéke,
4. testsúlyvesztés/állás.

A STRONG pontrendszer értékelése szerint 0 pont esetén nincs rizikó. 1–3 pont esetén a rizikó közepes, rendszeres súlymérés, szoros követés javasolt. Magas a malnutríció kockázata, ha a pontszám 4–5, ebben az esetben szakemberrel történő konzultáció és speciális tápszerek alkalmazása válhat szükségessé (5).

Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az alul- és túltápláltság prevalenciájáról Európában. A megjelent tanulmányok elsősorban a hospitalizált gyermekekre koncentrálnak. Ezek szerint a hospitalizált gyermekek körében az akut alultápláltság előfordulása 3–20%, míg a krónikus alultápláltsága 2,5–18% (3). Saját, korábbi vizsgálatunkban a STRONG szűrőlap segítségével felmértük a gyer-

mekkori malnutríció gyakoriságát harmincegy hazai gyermekgyógyászati rendelő közreműködésével (7). Eredményeink szerint a betegek mintegy 65%-ánál állt fenn a malnutríció kockázata, és 15%-ukban a kockázat magasnak bizonyult. Jelen vizsgálatunkban hazai egészségügyi intézetek segítségével felmértük a malnutríció rizikóját a STRONG pontrendszer segítségével, továbbá a STRONG pontrendszerrel felmért rizikót összevettük a testsúly és testtömeg percentilisek alapján meghatározott malnutríció gyakoriságával.

Módszerek

A vizsgálatba a részt vevő egészségügyi intézményekben ellátására kerülő betegeket vontuk be. A STRONG szűrést összesen 1117 gyermeknél végeztük el, a szűrőlap mellett a gyermekek életkorát, nemét, testsúlyát és testmagasságát is rögzítettük. A vizsgálatban részt vevő 27 intézmény különböző szakterületeket képviselt: 23 gyermek gasztroenterológiai, 1 infektológiai, 1 neurológiai, 1 sebészeti, 1 onkológiai ambulancia, a többi pedig általános gyermekgyógyászati érdekeltségű volt. A feldolgozás során az antropometriai adatokat a WHO adatai alapján számítottuk. Akut malnutríció jelének tartottuk, ha a gyermek BMI percentilise 5 alatt volt, és krónikus malnutríciónak, ha a gyermek testmagassága 5 percentilis alatt volt. Elemeztük a malnutríció rizikóját nemek és korcsoportok szerint. Vizsgáltuk a gyermekek testsúly, testhossz és BMI percentilis értékei és a STRONG pontok között összefüggéseket lineáris regresszióval. A STRONG pontok nemek közötti megoszlását t-próbával, a malnutríció-rizikó korcsoportok közötti megoszlását Chi-négyzet teszttel hasonlítottuk össze.

2. táblázat: A vizsgálatban részt vevő gyermekek alapvető adatai

	n (%)
Életkor	
0–1 év	183 (16,8%)
1–4 év	300 (27,5%)
5–9 év	268 (24,6%)
10–14 év	198 (18,2%)
15 év felett	140 (12,9%)
Nemek	
Fiú	548 (49%)
Lány	569 (51%)
Alapbetegség (STRONG 1. kérdés)	446 (39,9%)
Akut malnutríció (BMI 5 percentil alatt) (n=1086)	269 (24,8%)
Krónikus malnutríció (testmagasság 5 percentil alatt)	160 (14,7%)
Testmagasság percentilis medián (25–75 IQR)	49,6 (15,9-83,3)
Testsúly-percentilis medián (25–75 IQR)	31,9 (6,6-68,8)
BMI*-percentilis medián (25–75 IQR)	27,4 (5,2–66,3)

*BMI – body mass index

Az eredmények feldolgozását MS Excel és STATA programokkal végeztük.

Eredmények

Összesen 1117 betegnél mértük fel a malnutríció rizikóját a STRONG pontrendszer alapján. Közülük 21 gyermeknél a testmagasság, egy gyermeknél a testsúly, öt gyermeknél egyik antropometriai adat sem állt rendelkezésre. A testsúly és testhossz percentiliseket összesen 1086 gyermeknél határoztuk meg.

Az 1117 gyermek (569 lány, 548 fiú, átlagéletkor: 6,8 év [0-24 év]) közül 144 (12%) gyermeknek volt magas a kockázata, 579 (52%) betegnek közepes volt a rizikója, és 394 (35%) gyermeknél nem állt fenn rizikó (2. táblázat). Az egyes pontszámok gyakoriságát az 1. ábra mutatja. Alapbetegség (1. kérdés) alapján 446 gyermeknél állt fenn (40%). A malnutríció rizikója nem különbözött a két nemben (STRONG pontszám átlaga: fiú:lány 1,55 vs. 1,61 $p=0,73$). A malnutríció kockázata a különböző korcsoportokban hasonló volt ($p=0,326$) (3. táblázat).

A 2. táblázat szemlélteti a részt vevő gyermekek antropometriai adatait korcsoportonként. Az 1086 gyermek közül 5 alatti testmagasság percentilise 269 gyermeknek volt (24,8%), míg 5 alatti BMI percentilise 446 gyermeknek volt (39,9%). Összesen 114 gyermeknél (10,5%) volt mind a testmagasság, mind a testsúly percentilis 5 alatti. A test-

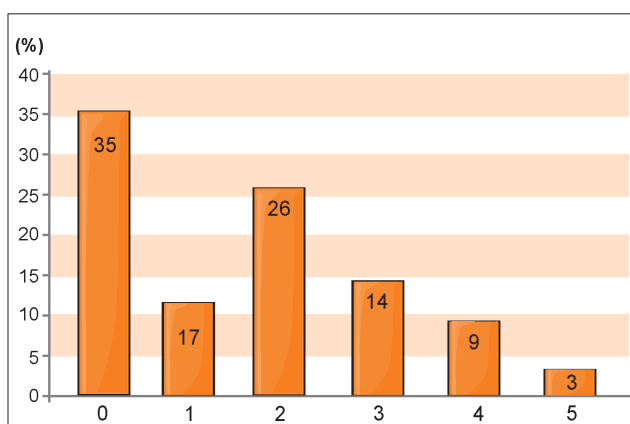
3. táblázat: A STRONG által meghatározott rizikó az egyes korcsoportokban

	Kockázat nincs	Közepes kockázat	Magas kockázat
Összes résztvevő	394 (35%)	579 (52%)	144 (12%)
0-1 év	70 (38,3%)	93 (50,8%)	20 (10,9%)
1-4 év	96 (32%)	163 (54,3%)	41 (13,7%)
5-9 év	107 (39,9%)	133 (49,6%)	28 (10,4%)
10-14 év	75 (37,9%)	101 (51%)	22 (11,1%)
15 év felett	40 (28,6%)	78 (55,7%)	22 (15,7%)

hossz percentilissel fordított korrelációt mutatott a STRONG pontszám ($\beta=-0,011$, $p<0,001$, 95% CI $-0,014 - -0,01$), hasonlóképpen a testsúly percentilissel is fordított összefüggést mutattak a STRONG pontértékek ($\beta=-0,007$, $p<0,001$, 95% CI $-0,008 - -0,005$). A BMI percentilis fordított összefüggést mutat a STRONG pontszámmal ($\beta=-0,011$, $p<0,001$, 95% CI $-0,014 - -0,009$).

Megbeszélés

Jelen vizsgálatunkban a malnutríció rizikóját a korábbi felméréshez hasonlóan találtuk: 12%-nál volt magas az alultápláltság kockázata, 52%-nál közepes volt a rizikó. Ez alkalommal a STRONG pontszámokat összevetettük a rögzített antropometriai adatokkal. Eredményeink szerint fordított összefüggést mutat a STRONG pontszám a testsúly, testmagasság és BMI percentilis értékekkel. A táplálástudomány egyre nagyobb figyelmet kapott az elmúlt években, miután felismerésték, hogy a lakosság mortalitásaért elsősorban felelős krónikus betegségek (cardiovasculáris betegségek, stroke, 2-es típusú diabetes mellitus, daganat) jelentős része megelőzhető lenne a fő rizikótényezők eliminálása esetén. A táplálkozás e tekintetben az egészségmegőrző stratégiák alapvető eleme,



1. ábra: A STRONG pontszámok gyakorisága



mellyel a lakosság egészségi állapota javítható: egészségpolitikai döntések segítségével befolyásolhatóak a lakosság táplálkozási szokásai, s így az adott lakosság gazdasági teljesítménye javítható (2).

E tekintetben a gyermekgyógyászok feladata kiemelten fontos: az egészséges gyermekeknél egyrészt a korai anyatejes táplálás támogatása, másrészt a későbbi egészséges táplálkozási szokások kialakításának elősegítése. Továbbá a gyermekorvos az elsődleges észlelője egy gyermek malnutríciójának.

Saját, korábbi vizsgálatunkban a malnutríció kockázata hasonló volt a mostanihoz: a betegek mintegy 65%-ánál állt fenn a malnutríció kockázata, és 15%-ukban a kockázat magasnak bizonyult (9). *Hulst és munkatársai* egy nagy, multicentrikus vizsgálatban elemezték a STRONG alkalmazhatóságát. A holland kórházak felében (44 kórház) 3 napon át minden felvett beteg esetében elkészítették a STRONG felmérést (5). A betegek 98%-ánál sikerült értékelhető módon a szűrést elvégezni, ami azt mutatja, hogy valóban könnyen alkalmazható a pontrendszer. A malnutríció jelentőségét jelzi, hogy ebben a vizsgálatban a malnutríció-rizikó összefüggést mutatott a kórházi tartózkodás idejével is. Továbbá leírták, hogy az egyetemi kórházakban a magas rizikójú csoportban szignifikánsan több gyermek volt, mint az általános kórházakban (15% vs. 5%). A mostani (alacsony kockázat: 35%, mérsékelt kockázat: 52% magas kockázat: 12%) és a korábbi hazai felmérésekben (alacsony kockázat: 35%, mérsékelt kockázat: 50% magas kockázat: 15%) az egyes kockázati csoportokba tartozó gyermekek aránya hasonló volt a *Hulst és munkatársai* által bemutatott eredményekhez (alacsony kockázat: 38%, mérsékelt kockázat: 54% magas kockázat: 8%), valamint az egyetemi és városi kórházak között korábbi vizsgálatunkban mi is szignifikáns különbséget találtunk a malnutríció rizikójában. A városi kórházakban lényegesen több olyan gyermek fordult meg, akinél nem állt fenn az alultápláltság kockázata, míg az egyetemi kórházakban ez lényegesen kevesebb volt (45,9% vs. 24,9%).

Egy újabb, belga multicentrikus tanulmányban a STRONG pontrendszer megbízhatóságát és reprodukálhatóságát vizsgálták (8). Az „intraobserver” megbízhatóságot jellemző variációs koefficiens 0,66, az „interobserver” megbízhatóság esetén a variációs koefficiens 0,61 volt. A STRONG pontok számítása az egészségügyi személyzetnek átlagosan 3 percbe telt. A pontértékek szoros korrelációt mutattak a betegek WFH (weight for height, testmagassághoz viszonyított testsúly) z-score értékével, azaz az akut malnutrícióval, míg a krónikus malnutrícióra jellemző HFA (height for age, életkorhoz viszonyított testmagasság) z-score értékekkel nem. A kórházban eltöltött napok száma szintén szoros

összefüggést mutatott a STRONG alapján meghatározott malnutríció-rizikóval.

Számos tanulmány igazolta már, hogy a kórházi felvételre kerülő gyermekek jelentős részénél akut vagy krónikus malnutríció áll fenn (4). A malnutríció korai felismerése és a megfelelő diétás intervenció kulcsfontosságú e tekintetben. Ehhez számos kockázatot felmérő módszert dolgoztak ki, érthető, hogy nehéz eldönteni, melyiket alkalmazzuk. Jelenleg nincs konszenzus, hogy melyik módszer alkalmas annak megítélésére, hogy a gyermekek tápláltsági állapota fog-e romlani, szükség van-e intervencióra. Az irodalomban hat malnutríció szűrésére alkalmas eljárás ismert a hospitalizált gyermekek rizikójának felmérésére:

1. **NRS** (Nutrition Risk Score) (9). Az alábbi szempontok alapján értékeli a malnutríció kockázatát: testsúly csökkenés (ideje, mértéke), percentilisek, táplálék bevitel (étvágy, bevitel módja), valamint a jelenlegi betegség hatása a tápláltsági állapotra.
2. **PNRS** (Pediatric Nutritional Risk Score) (10). Az esetleges alapbetegség és fennálló kór állapotok mellett a gyermek táplálékbevitelének csökkenése és fájdalma alapján határozza meg a malnutríció kockázatát.
3. **SGNA** (Subjective Global Nutrition Assessment) (11). Az antropometriai adatok mellett egy fizikális vizsgálatra (ödéma, sorvadás jelei) és egy hosszabb kérdőívre támaszkodik, mely számos kérdést tartalmaz a táplálkozási szokásokra, szülői testmagasság-paraméterekre, gastro-intestinalis tünetekre, általános aktivitásra vonatkozóan.
4. **STAMP** (Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics) (12). Kombinálja a testsúly- és a testmagasság-adatokat, továbbá egy étrendre és egy fennálló betegség kockázataira vonatkozó kérdést tesz fel.
5. **STRONG** (Screening Tool for Risk on Nutritional status and Growth) (5). A szűrőlap négy szempontot értékel: 1. rizikót jelentő betegség jelenléte, 2. az alultápláltság szubjektív megítélése, 3. táplálékbevitel és-vesztés mértéke, 4. testsúlyvesztés/állás.
6. **PYMS** (Pediatric Yorkhill Malnutrition Score) (13). Négy kérdéskört vizsgál: 1. BMI, 2. testsúlyvesztés az elmúlt időszakban, 3. étkezési szokások megváltozása, 4. A jelenlegi betegség hatása a tápláltsági állapotra.

Ezek közül a PYMS, az SGNA, az NRS és a STRONG tartalmazza az ESPEN ajánlás által javasolt négy szempontot:

1. jelenlegi tápláltsági állapot,
2. súlyvesztés,
3. csökkent bevitel,
4. betegségsúlyosság.



A PYMS és az NRS objektív antropometriai adatokat tartalmaznak, míg az SGNA és a STRONG az aktuális tápláltsági állapot szubjektív megítélésre támaszkodik. Az egyes szűrőmódszerek reprodukálhatósága a vizsgálatok alapján megfelelő. Azonban a PNRS és az SGNA igen időigényesek, a STAMP felméréshez pedig megfelelő ismeretek is szükségesek (az étrend megítélése) – ez nehézséget tesz a használatát (14).

Fontos megemlítenünk azt a vizsgálatot, melyben 46 gyulladásoos bélbeteg gyermek malnutríció-rizikóját hasonlították össze a STAMP, PNRS, SGNA és STRONG alapján. Azonban az egyes kockázati csoportokba sorolás és az antropometriai adatok alapján fennálló alultápláltság között nem volt összhang. Ez a vizsgálat azt sugallja, hogy a krónikus betegeknek az alultápláltság kockázatának felmérése egy külön probléma, melyben az általános szűrőeszközök szerepe kérdéses.

Az eddigiek szerint tehát a kórházi felvétel idején, előnyös, ha megtörténik a malnutríció rizikójának felmérése a kezdeti adminisztráció részeként. A szűrőmódszer megválasztása nem könnyű, figyelembe kell venni a módszer tulajdonságait és az el látott betegek jellegzetességeit is. A STRONG tekinthető a legkönnyebben, legmegbízhatóbbnak, míg a PYMS a leggyakorlatiasabb, amennyiben az aktuális tápláltsági állapotot is meghatározzuk a kockázatbesorolás mellett (14).

A malnutríció kockázatának felmérése nemcsak a hospitalizált betegek esetében lényeges, az alultápláltság felismerése (diagnosztikai lépések) és különösen a prevenció a háziorvosi rendelőkben, járóbeteg-ellátás keretében kezdődik. A fent bemutatott kérdőívek egyikét sem alkalmazták eddig ambuláns betegek szűrésére. A STRONG olyan előnyös tulajdonságokat mutat (gyors, nem igényel szakmai ismeretet – az első két kérdést szülők is megválaszolhatják), melyeknek köszönhetően jól alkalmazhatónak tűnik a zsúfolt rendelőkben is. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a STRONG által mért rizikót az antropometriai adatokkal. Ezek szerint a STRONG az antropometriai adatokkal korrelált, az 5 percentilis alatti BMI alapján akut malnutrícióban szenvedő gyermekek 84%-ánál áll fenn a malnutríció rizikója a STRONG pontrendszer alapján.

Összefoglalva megállapítható a nemzetközi és a hazai tanulmányok alapján, hogy a STRONG szűrés könnyen és gyorsan elvégezhető. A STRONG pontok jól korrelálnak a testtömeg- és testmagasság-percentilisekkel, valamint biztonságosan jelzik, hogy melyik gyermeknél van szükség a tápláltsági állapot szempontjából intervencióra. Tanulmányunk eredményei közül kiemelendő, hogy az egészségügyi intézményekbe beküldött betegek 64%-ánál állt fenn a malnutríció kockázata.

Summary

Risk for malnutrition based on STRONG and its association with anthropometrical data

Müller KE, Cseh Á, STRONG Group, Zsigmond K, Veres G; Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Malnutrition is a highly important clinical condition in pediatrics. The STRONG is a new nutritional risk screening tool. The aim of the present study was to investigate the association between STRONG scores and the malnutrition based on anthropometrical data. The correlation between risk scores and anthropometrical data suggests that STRONG can be useful in screening malnutrition in outpatient clinics. Finally, STRONG is an easy-to-use screening tool that can be recorded in a few minutes, and it does not require special knowledge, measurement or follow-up.

KEYWORDS malnutrition, STRONG, pediatric, percentile, anthropometry

Irodalom

1. Huysentruyt K, Alliet P, Muyschont L, Rossignol R, Devreker T, Bontems P, Dejonckheere J, Vandenplas Y, De Schepper J. The STRONG(kids) nutritional screening tool in hospitalized children: a validation study. *Nutrition* 2013; 29:1356-61.
2. Lenoir-Wijnkoop I, Jones PJ, Uauy R, Segal L, Milner J. Nutrition economics - food as an ally of public health. *Br J Nutr* 2013; 109:777-84.
3. Huysentruyt K, Alliet P, Muyschont L, Devreker T, Bontems P, Vandenplas Y. Hospital-related undernutrition in children: still an often unrecognized and undertreated problem. *Acta Paediatr* 2013; 102:e460-6.
4. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:590-6.
5. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONG(kids) nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr* 2010; 29: 106-11.
6. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22:415-21.
7. Müller KE, Arató A, STRONG résztvevők, Veres G. STRONG-felmérés – Gyermekekori malnutríció prevalenciája Magyarországon. *Gyermekegyógyászat* 2012; 63:120-123.
8. Huysentruyt K, Alliet P, Muyschont L, Rossignol R, Devreker T, Bontems P, Dejonckheere J, Vandenplas Y, De Schepper J. The STRONG(kids) nutritional screening tool in hospitalized children: a validation study. *Nutrition* 2013; 29:1356-61.
9. Reilly HM, Martineau JK, Moran A, Kennedy H. Nutritional screening –



- evaluation and implementation of a simple Nutrition Risk Score. Clin Nutr. 1995; 14:269-73.
10. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 64-70.
11. Secker DJ, Jeejeebhoy KN. Subjective Global Nutritional Assessment for children. Am J Clin Nutr. 2007; 85:1083-9.
12. McCarthy H, Dixon M, Crabtree I, Eaton-Evans MJ, McNulty H. The development and evaluation of the Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP®) for use by healthcare staff. J Hum Nutr Diet. 2012; 25:311-8.
13. Gerasimidis K, Keane O, Macleod I, Flynn DM, Wright CM. A four-stage evaluation of the Paediatric Yorkhill Malnutrition Score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital. Br J Nutr. 2010;104:751-6.
14. Koen FM Joosten, Jessie M Hulst. Nutritional screening tools for hospitalized children: Methodological considerations. Clin Nutr 2013; 33:1-5.

Útravaló–tudnivaló

- A STRONG egy malnutríció rizikóját felmérő, könnyen meghatározható kérdőív, kiszámítása az egészségügyi személyzetnek átlagosan 3 percbe kerül.
- A STRONG felmérésünk alapján megállapítható, hogy a malnutríció kockázata 64%-ban áll fent, súlyos formában pedig 12%-ban.
- A kórházban eltöltött napok száma szoros összefüggést mutatott a STRONG alapján meghatározott malnutríció-rizikóval.

Tesztkérdések

1. A legújabb STRONG felmérés szerint mennyi a súlyos malnutríció rizikója?

- 5%
- 12%
- 23%
- 33%
- 42%

2. Melyik paraméter jelzi leginkább a krónikus malnutríciót?

- Alacsony BMI
- Alacsony súly/hossz percentil
- Alacsony súlypercentil
- Alacsony növekedési index
- Alacsony hosszpercentil

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

TALLÓZÓ

Milyen hatással van az újszülöttek veleszületett szívbetegség szűrése a kórházi ápolás költségeire és a betegek mortalitására? Valóban fontos a korai diagnózis?

Hospitalizations, costs, and mortality among infants with critical congenital heart disease: How important is timely detection?

Peterson C, Dawson A, Grosse SD, Riehle-Colarusso T, Olney RS, Tanner JP, Kirby RS, Correia JA, Watkins SM, Cassell CH. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013 Sep 2.

Szőnyi László dr.

A tanulmány célja volt annak vizsgálni, hogy az újszülöttkori szűréssel megelőzhető-e a critical congenital heart disease (CCHD) miatt bekövetkező halálesetek és csökkenthető-e a súlyos szívbe-

tegségben szenvedő csecsemők kórházi kiadásai. A vizsgálatot a Floridai Születési Rendellenesség Regiszter 1998 és 2007 közötti adatai alapján végezték. Tizenkét kórképben, összesen 3603 beteget vizsgáltak. Később diagnosztizáltak tartották azokat az eseteket, amikor a diagnózist a születést követő kórházi ápolás után állították fel. Újszülöttkorban nem ismerték fel a vizsgálat betegek 23%-át (n=825). A születés után diagnosztizált betegek 8%-a (n=66/825) halt meg, a születéskor diagnosztizáltaknak 20%-a (568/2778). A később diagnosztizált betegek közül 1,8%-ban (n=15/825) a halál bekövetkezése potenciálisan megelőzhető lett volna. Ez az összes eset 0,4%-a. Multivariáns analízissel megállapították, hogy a később diagnosztizáltak esetében a kórházi felvételek száma 52%-kal, a kórházban töltött napok száma 18%-kal és a csecsemőkori kórházi kiadások 35%-kal voltak magasabbak. A vizsgálat azt mutatta, hogy a születést követő kórisme felállítás jelentősen csökkentheti az egészségügyi kiadásokat és valamelyest mérsékelheti a mortalitást is.

Az időben megkezdett táplálás-
terápia támogatja a gyógyulást
és lerövidíti a kórházi tartózkodást*



www.kicsivagyok.hu

* Rocha et al: The effects of hospitalization
on the nutritional status of children, 2006

NUTRICIA
Nutrinidrink
Multi Fibre



Primer immundeficiencia – komplementdefektus. Laborvizsgálatok bemutatása egy betegünk kapcsán

**Szilágyi Ágnes dr.¹, Varga Lilian dr.¹, Prohászka Zoltán dr.¹,
Dérfalvi Beáta dr.²**

¹ Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Szilágyi Ágnes dr.

1125 Budapest, Kútvölgyi u. 4.

E-posta: szilagyi.agnes@semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A veleszületett komplementdefektusok gyakran halmozódó infekciókkal társulnak és gyakori a szisztémás autoimmun betegségek megjelenése is. Közleményünkben egy féléves kora óta ritkuló tendenciával beteges gyermek esetét ismertetjük, akinél a C2 komplementkomponens deficienciáját igazoltuk. Az eset ismertetése kapcsán bemutatjuk, hogy a komplementdefektusok gyanúja esetén milyen vizsgálatok indokoltak, és értékelésükkel hogyan lehet azonosítani a hiányzó komplementfaktort.

KULCSSZAVAK primer immundeficiencia, komplementhiány, C2, komplementaktivációs utak funkcionális vizsgálata

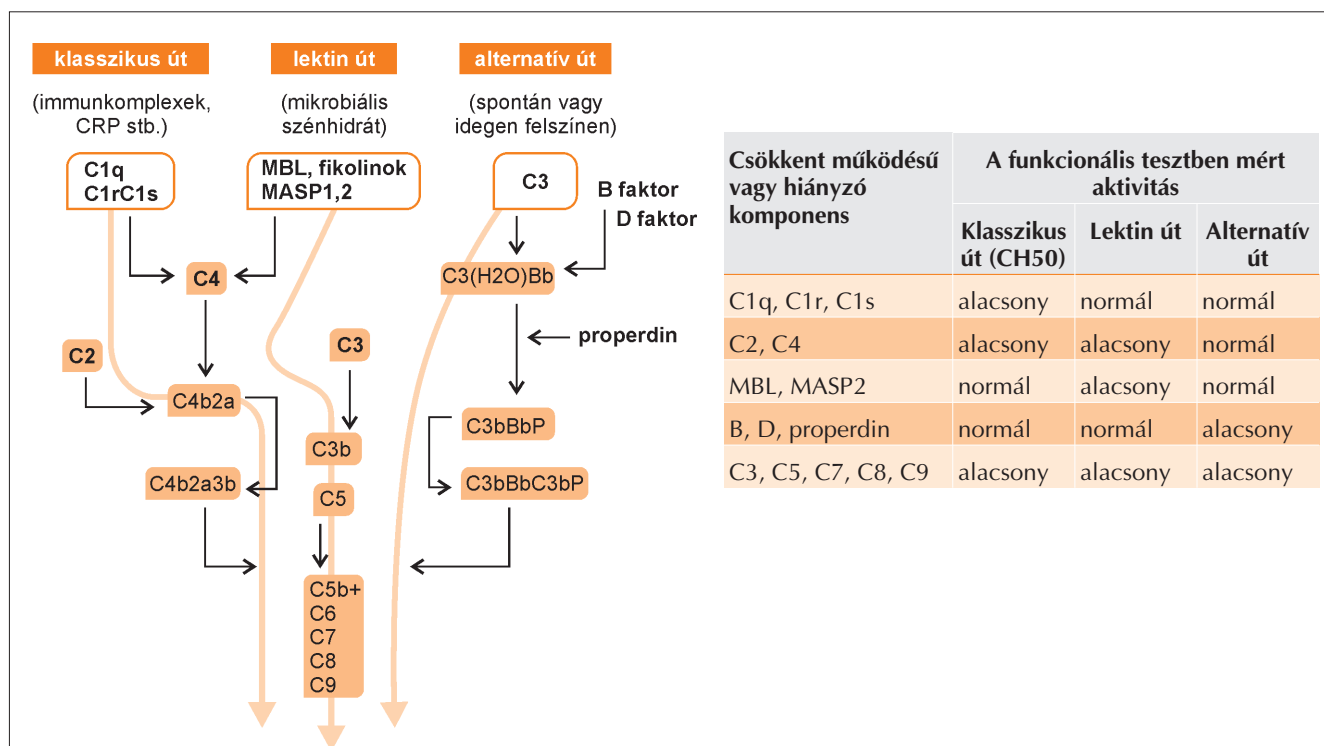
A komplementrendszer a veleszületett immunitás alapvető eleme, így a szervezet infekciók elleni első védelmi vonalába tartozik. A több mint 40 komponensből álló rendszer három fő útvonalon (klasszikus, alternatív, lektin) aktiválódhat, majd az egyes komplementkomponensek limitált proteolízissel kaszkádszerűen aktiválják egymást. A korai klasszikus út komponensek (C1q, C1r, C1s, C2, C3) hibája esetén az apoptotikus testek és az immunkomplex-clearance zavara miatt szisztémás autoimmun betegségek léphetnek fel és megnő a fertőzéshajlam csakúgy, mint a korai alternatív út faktorok (faktor D, properdin) és a mannózkötő lektin (MBL) hiánya esetén. A késői faktorok (C5-9) hiánya visszatérő Meningococcus-infekcióra hajlamosít (1).

Egy 10 éves leány kora gyermekkor óta visszatérő fertőzések miatt, immunhiány gyanújával került kivizsgálásra. A gyermek családi anamnézisében nem szerepel fertőzés miatt haláleset, atópiás kórkép, szisztémás autoimmun betegség, sem gyulladásos reumatológiai kórkép. A kislány első életévéiben átlagosan évi 10-14 alkalommal részesült antibiotikus kezelésben főként felső légúti megbetegedések, otitis, urogenitalis fertőzések miatt, melyek az évek múlásával ritkuló jelleggel fordultak elő. Eltekintve egy alkalommal megjelenő, szájon át alkalmazott antibiotikumra reagáló pneumóniájától, infekciói rendre felszínesek maradtak és szövődménymentesen, 5–14 nap alatt gyógyultak. Laborvizsgálatai során ismételten normális abszolút granulocitaszámot, életkorának megfelelő IgM- és IgA-értékeket, valamint kisdedkorban enyhén csökkent, majd az életkori normál tartományba emelkedő IgG-szintet észleltünk. Pneumococcus,

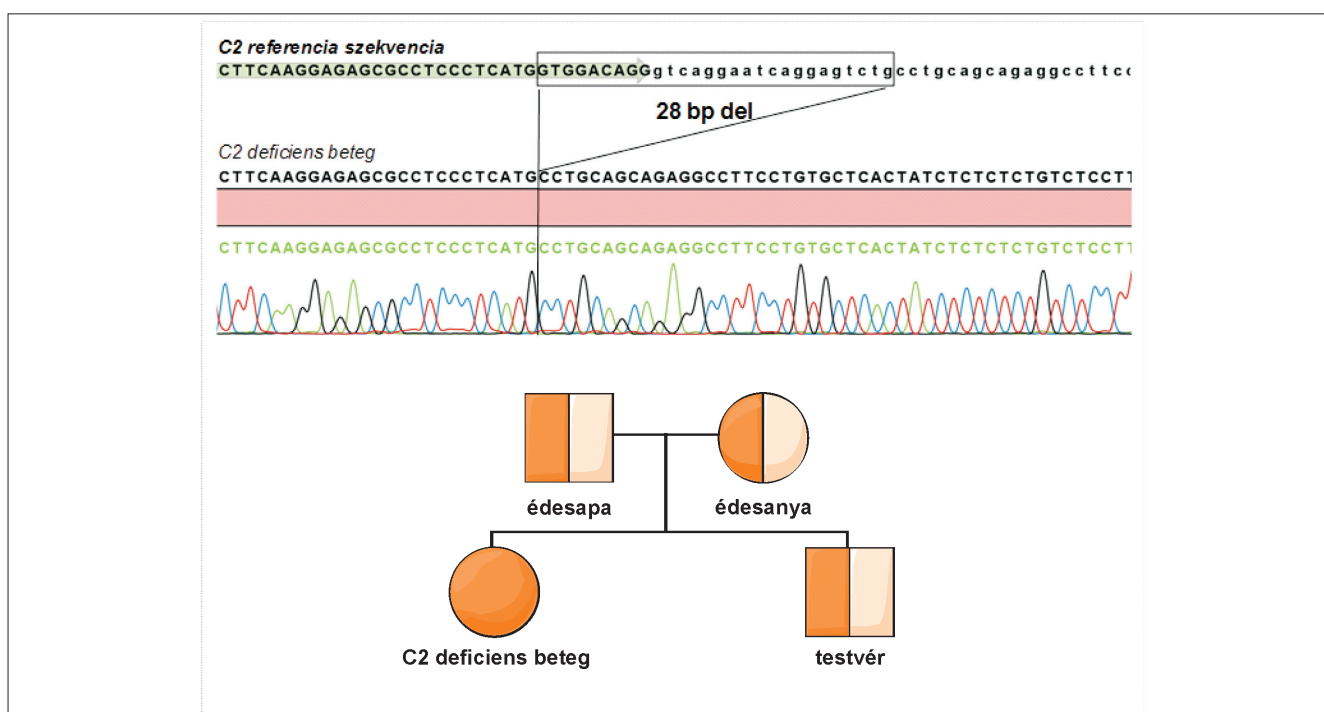
Tetanusz oltásokra adott specifikus antitestválasza kielégítő volt. Légúti allergiát igazolni nem tudunk. Mindezek alapján felmerült, hogy komplementdefektus állhat a gyakori fertőzések hátterében.

A hiányzó vagy nem megfelelően működő komponens azonosításának első lépéseként funkcionális szűrőtesztekkel vizsgáltuk a három komplement aktivációs út működését (2). A gyermekben a haemolyticus teszttel mért klasszikus összkomplement szintje és az ELISA technikával vizsgált lektin út aktivitása mérhetetlenül alacsony volt, míg az ELISA tesztben az alternatív út megfelelően aktiválhatónak bizonyult. Ezek alapján a klasszikus és lektin aktivációs utak közös komponenseinek deficienciája merült fel (1. ábra), így a továbbiakban ezek szérumszintjét vizsgáltuk. A gyermekben a radiális immundiffúzióval mért C4 és a turbidimetriával vizsgált C3 komponensek szintje normális volt, de referencia tartomány alatti C2 haemolyticus aktivitást mértünk. A betegben elvégzett molekuláris genetikai vizsgálatok (kiválasztott exonok polimeráz láncreakcióval történő felsokszorozását követő szekvenálása) alátámasztották a C2-deficienciát. A beteg a C2 génjében homozigóta formában hordoz egy 28 bp-t érintő deléciót (2. ábra), amelyet korábban az I-es típusú C2 deficiencia hátterében azonosítottak (3). A család kivizsgálása során bebizonyosodott, hogy a szülők heterozigóta delécióhordozók, esetükben szintén csökkent (de nem deficiens) komplementaktivitást észleltünk.

Az orvosi gyakorlat számára hangsúlyozzuk, hogy igazolt komplement deficiencia esetén, amennyiben az gyakori fertőzésekkel jár, javasolt tartós an-



1. ábra: A komplementaktivációs utak funkcionális vizsgálata. A bal oldali panel a komplementrendszer komponenseit mutatja, a szürke nyilak pedig az egyes aktivációs utak funkcionális vizsgálatának menetét. A funkcionális vizsgálatok során a komplementkaskádót az adott útvonalnak megfelelő aktivátorral aktiváljuk, majd a teljes reakció lezajlása után az útvonal végén képződő C5b-9 komplex mennyiségének detektálásával történik a funkcionális aktivitás mérése. A jobb oldali panel azt mutatja, hogy a komplement aktivációs utak funkcionális tesztjében mért eredményektől függően mely komplement komponensek deficienciája merül fel. *Rövidítések:* CRP: C-reaktív protein, MBL: mannóz-kötő lektin, MASP: MBL-asszociált szerin-proteáz.



2. ábra: A C2 gén vizsgálata a betegben és családtagjaiban. A felső panelen a beteg C2 génjének szekvenálásával kapott kromatogram részlete látható a megfelelő referencia szekvenciához illesztve. Az alsó panel a beteg családtagjaiban mutatja a C2 gén 6. exonjának utolsó 9 nukleotidját és 6. intronjának elejét érintő, 28 bp hosszúságú deléció hordozását.



tibiotikum profilaxist alkalmazni (pl. igazolt terminális út defektus esetén). Lényeges a kötelező és a választható védőoltások kiterjedt alkalmazása az adaptív immunválasz erősítésére. Pneumococcus, meningococcus ellenes oltás elengedhetetlen, és érdemes rendszeresen ellenőrizni az oltások hatékonyságát, mivel az antigénprezentáció sérülése miatt ezekben a betegekben alacsony szinten vagy hiányosan alakulhat a várt immunválasz (4, 5). Utóbbi esetben a beteg újraoltása szükséges. A

klasszikus reakciót korai komponenseinek deficienciája esetén az immunkomplex-clearance mechanizmus sérülése miatt indokolt rendszeresen ellenőrizni a szisztémás autoimmun kórképek esetleges kialakulását is (6). Jól fejlődő betegünknek 9 éves korában pillangó erythemának megfelelő elváltozás jelent meg az arcán, azonban egyéb SLE-re utaló klinikai vagy laboratóriumi eltérést nem észleltünk.

Summary

Primary immunodeficiency – complement defect. Case report with presentation of the steps of the laboratory evaluations

Szilágyi Á, et al. III. Department of Internal Medicine, Semmelweis University Faculty of Medicine

Inherited complement deficiencies often associate with recurrent infections and systemic autoimmune diseases. In this paper we report about a child with frequent illnesses from 6 months of age in whom the deficiency of C2 complement component was verified. Beside presenting her case, we show the reasonable methods for identifying the deficient complement component when complement related disorders are suspected.

KEYWORDS primary immunodeficiency, complement deficiency, C2, functional analysis of the complement pathways

Irodalom

1. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. Protein Cell, 2012; 3(7):487-96.
2. Seelen MA, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. J Immunol Methods, 2005; 296(1-2): 187-98.
3. Johnson CA, et al. Type I human complement C2 deficiency. A 28-base pair gene deletion causes skipping of exon 6 during RNA splicing. J Biol Chem, 1992; 267(13):9347-53.
4. Alper CA, et al. Immunoglobulin deficiencies and susceptibility to infection among homozygotes and heterozygotes for C2 deficiency. J Clin Immunol, 2003; 23(4):297-305.
5. Jonsson G, et al. Vaccination against encapsulated bacteria in hereditary C2 deficiency results in antibody response and opsonization due to antibody-dependent complement activation. Clin Immunol, 2012; 144(3):214-27.
6. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. Ann N Y Acad Sci, 2009; 1173:108-23.

Útravaló-tudnivaló

- Visszatérő fertőzések hátterében komplement deficiencia is állhat.
- A komplement defektusok kizárására egyszerű szűrőtesztek végezhetők, amelyekkel a három komplement aktivációs útvonal funkcionális aktivitása vizsgálható.
- Komplement deficiens betegekben és mutáció pozitív családtagjaik esetében ajánlott
 - 1) a védőoltások kiterjedt alkalmazása
 - 2) az oltások hatékonyságának rendszeres ellenőrzése
 - 3) a klasszikus út korai komponenseinek hiánya esetén a szisztémás autoimmun kórképek megjelenésének szoros nyomkövetése.

Tesztkérdés

Milyen stratégiával ajánlott azonosítani az egyes komplement komponensek deficienciáit?

- a) Az összes komponens szérumszintjének mérésével
- b) Az aktivációs utak funkcionális vizsgálatával szűkítve, majd a lehetséges komponensek szérumszintjének (és megfelelő működésének) mérésével azonosítva az érintett komponens
- c) Az egyes komponensek deficienciájának gyakorisága alapján a gyakorigtól a ritkábbak felé haladva sorban vizsgálni a szérumszinteket, amíg el nem jutunk a deficiens faktorhoz
- d) A komplement gének szekvenálásával
- e) A terápia szempontjából nincs jelentősége, hogy milyen faktor defektusáról van szó, így nem fontos az érintett komponens azonosítása

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!



Az öregedés genetikai ujjlenyomatának vizsgálata génchipek felhasználásával

Bartha Luca¹, Gyórfy Balázs dr.^{1,2}

¹ Magyar Tudományos Akadémia Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Gyórfy Balázs dr.

1083 Budapest, Bókay u. 53-54

E-posta: gyorffy@gyer1.sote.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az öregedés során nemcsak izolált genetikai hibák jelennek meg, de vannak olyan gének és szabályozó útvonalak, amelyek minden esetben megváltoznak. Ezeket három csoportra lehet osztani: az öregedés elsődleges jellemzői primer károsító tényezőket tartalmaznak, az antagonisták jellemzők az ezekre válaszként megjelenő tényezők, az integratív jellemzők pedig azok, amelyek közvetlenül megváltoztatják a szöveti fenotípust. Kutatásaink során egy keresztelemzésben azt vizsgáltuk meg, hogy az ezekkel a tényezőkkel összefüggésbe hozott gének közül melyik mutat életkorfüggő génexpresszió-beli eltérést független egészséges mintákban.

A gének listáját PubMed adatgyűjtéssel határoztuk meg. A GEO-ból összesen 965 egészséges személy génexpressziós adatát dolgoztuk fel. A gén-chip adatokat MAS 5.0 algoritmussal normalizáltuk, majd Spearman rang korrelációt számoltunk a minták kora és a génexpresszió szintje között. A 142 azonosított gén közül 62 esetében találtunk szignifikáns összefüggést. A legjobb gének között nem volt olyan, amely ismert gyógyszerek támadáspontja lenne. Az irodalmi adatok alapján eddig csak három gyógyszer, az aspirin, a metformin és a rapamycin tudta kísérleti állatokban az élettartamot megnyújtani.

Az eredményeink alapján azonosított gének az öregedés biomarkerei lehetnek. A legígéretesebb gének olyan jövőbeli gyógyszerkutatások alapját adhatják, amelyek az öregedés folyamatainak lassítására (vagy visszafordítására) alkalmas terápiás eszközök kifejlesztését tűzik ki célul.

Bevezetés

Öregedés alatt az idő előrehaladásával akkumulálódó funkcionális veszteségek összességét értjük. A *C. elegans* első hosszú ideig élő vonalainak 1983-as azonosítása óta (1) eltelt harminc év folyamán ez a terület intenzív kutatás tárgya.

Az utóbbi időben kezdett körvonalazódni, hogy az öregedés során vannak olyan tényezők, amelyek a folyamatot gyorsítani vagy lassítani tudják – ezeket az „öregedés jellemzőinek” nevezzük. Az öregedés jellemzőit három csoportra oszthatjuk: az első csoport az elsődleges tényezőket, a második az antagonisták hatásokat, a harmadik az integratív jellemzőket tartalmazza. Az elsődleges hatások olyan primer károsító tényezők, amelyek mindenképpen negatívan hatnak a sejt életére, mint például a genetikai károsodások, telomerrövidülés, az epige-

netikus mintázat megváltozása vagy a fehérjeháztartás felborulása. Ezzel ellentétben az antagonisták válaszként szolgálnak a károsító hatásokra, és kis mennyiségben jótékony hatásúak, nagy mennyiségben azonban károsak. Az integratív jellemzők, mint az összejtömeg és a megváltozott sejtek közötti kommunikáció többféle károsító útvonal eredményeképpen közvetlenül megváltoztatja a szöveti homeosztázist és funkciót, kialakítva ezzel az öregedő fenotípust.

Az elsődleges változások az osztódás során felhalmozódó genetikai hibákra vezethetők vissza. A sejtekben akkumulálódó DNS-károsodások miatt csökken a genom szerkezeti stabilitása és általános genomikus instabilitás jön létre (2). A telomerek rövidülése (a telomerek a kromoszómák végeinek speciális sapkái, amelyek a lehetséges további osztódások számát korlátozzák) oda vezet, hogy a kro-

Rövidítések

A2M alfa-2-makroglobulin gén
AMP adenosin monofoszfát
AMPK AMP aktivált protein-kináz
BANF barrier to autointegration
factor 1
BRCA1 breast cancer 1
CDKN2A cyclin-dependent kinase
inhibitor 2A
CLU: clusterin gén

FCGR2B: Fc fragment of IgG
receptor II B
IGF1 insulin-like growth factor
mTOR mammalian target of
rapamycin
mTORC1 mammalian target of
rapamycin complex 1
NAD nikotinamid adenin
dinukleotid

SERPINE-1 serpin peptidase inhibitor, clade E
WNT1 Wingless-type MMTV
integration site family,
member 1
ZBTB16 zinc finger and BTB
domain containing 16



moszómák végei egymással összeragadhatnak, és ezáltal funkcióhibás fúziós kromoszómák jöhetnek létre, amelyek a sejtosztódás során jelentős genetikai változásokat eredményezhetnek az utódsejtekben (3). Bár a telomerrövidülés a természetes öregedés része, felgyorsulása korai öregedéshez, a fokozott telomeráz aktivitás pedig a sejtek halhatatlanságához vezethet (4). A sejtek életében számos epigenetikus módosulás történik, amelyek azonban a genetikai változásokkal ellentétben reverzibilisek (5). Változás következhet be például a DNS-metiláció és -acetiláció során, a különböző poszttranszlációs hisztonmódosulások és kromatinátalakulás során, amely korfüggő epigenetikus ujjlenyomatot eredményez a DNS-en. Végezetül a sejtek fehérje háztartásának felborulása is szerepet játszik az öregedésben, amelynek során egyre több lesz a hibásan hajtogatott fehérje a stressz indukálta dajkafehérjék és hősokk proteinek csökkenése miatt. Az autoszóma-lizoszóma vagy az ubiquitin-proteaszóma rendszer hibás működése miatt is felhalmozódnak a lebontásra váró fehérjék (6).

Az antagonisztikus jellemzőkben közös, hogy az elsődleges változásokra adott válasz során jelennek meg. A legfontosabb antagonista hatás a tápanyag-érzékelő rendszerben részt vevő inzulin-IGF1 út vonal, amelynek szabályozási zavara elősegíti az öregedést. A tápanyagbevitel csökkentése (7) vagy az inzulin-IGF1 tengely elnyomása megnyújtja az élettartamot, mivel lassítja a sejtnövekedést és metabolizmust, ezáltal mérsékli a sejtkárosodást (8). Az öregedés során egyre jelentősebbé válik a mitokondriális diszfunkció, mivel a légzési lánc egyre kevésbé lesz hatékony az energiatermelés szempontjából, valamint egyre több melléktermék, reaktív oxigénradikál keletkezik (9). Utolsó antagonisztikus jellemző a szenescencia, amely egy olyan stabil nyugvó állapotot jelent, amelyből a további osztódás beindulása lehetetlen. Az idő előrehaladtával egyre több lesz a szervezet szenescenciában levő sejtje – ezek eltávolítása az öregedés egyéb jellemzőit is visszafordítja (10).

Az integratív jellemzők az első két csoportban szereplő hibák eredményeként jelennek meg, és a funkcióvesztés közvetlen okaiként a legfontosabbak. A sejtciklus kimerülése legjobban a hemopoetikus őssejteken figyelhető meg (11), de a legtöbb proliferációra képes sejtnek meghatározott az osztódási potenciálja. Az osztódások száma szabja meg az organizmus élettartamát, ezért a fokozott osztódási ráta az őssejtek gyors kimerüléséhez és korai öregedéshez vezet (12). Végezetül, a sejteken belüli változásokon kívül a sejtek közötti kommunikáció is megváltozik, legyen szó endokrin, neuroendokrin vagy neuronális kommunikációról (13). Ennek során a legfontosabb változás egy általános gyulladásozós fenotípus kialakulása a szervezetben a proinflammatorikus modulátorok túlsúly-

ra jutása miatt (14). A mikrokörnyezet fontosságát az is alátámasztja, hogy a szomszédos sejtek a közvetlen kapcsolatokon keresztül öregedést indukáló mediátorokkal, elsősorban reaktív oxigénradikálokkel elősegíthetik egymás öregedését is.

A szakirodalomban számos gént leírtak, amelyek az egyes fent ismertetett jellemzőkön belül az öregedés folyamatával összefügghetnek. A DNS géncsipesz specifikus oligonukleotid próbák segítségével az összes gén kifejeződésének szintjét meghatározhatják egy adott mintában. Kutatásaink során célunk volt, hogy egy adatbázisba integráljuk a nyilvánosan elérhető olyan gén csipesz adatokat, amelyeken normális (egészséges) szövetekből történt a gének kifejeződésének meghatározása és ismert volt a vizsgált személy kora is. Ezen adatok felhasználásával célunk volt az öregedés folyamatával összefüggésbe hozott gének változásainak független igazolása.

Módszerek

Az expressziós adatokat a PubMed nyilvános adatbázis GEO rendszeréből töltöttük le. A szűrési feltételek közt elsőként az szerepelt, hogy az adott szövet ne tartalmazzon semmilyen patológiás elváltozást, és kizártuk azokat is, amelyek nem önmagukban, hanem valamihez viszonyítva számítottak normális kontrollnak. Az adatokat a GPL96-os, GPL571-es és GPL570-es platformokon gyűjtöttük (mivel ezen platformok 22 277 közös próbát tartalmaztak, amelyek lehetővé tették, hogy az adatokat egymással is kombináljuk). Elsősorban a következő szöveteket kerestük: emlő, colon, tüdő, gyomor, bőr, prostata, petefészek, vese, csontvelő/fehérvérsejt. A minták közül kizártuk azokat, amelyekhez nem találtunk adatot életkorra és ahol a nyers génexpressziós adat nem volt elérhető.

Az öregedésben feltételezetten szerepet játszó géneket a meglévő nemzetközi irodalom alapján azonosítottuk, amelynek során a PubMed-ben végeztünk keresést. A referáló közlemények mellett az egyes konkrét közleményekben a géneket a cikkek átolvasásával azonosítottuk. A gén csipeszen az egyes génekre mutató legjobb próbákat a JetSet algoritmussal azonosítottuk (15).

A génexpressziós adatokat MAS 5.0 normalizálással dolgoztuk fel az R statisztikai környezetben. A MAS 5.0 egy korábbi vizsgálatunkban a legjobban teljesítő előfeldolgozó algoritmusok között szerepelt (16). A génexpresszió és a kor közötti korrelációt Spearman rangkorreláció számításával határoztuk meg Winstat 2013-as program (R. Fitch, Németország) használatával. A szignifikancia szintjét $p < 0,001$ -nél húztuk meg Bonferroni többszörös hipotézis tesztre elvégzett korrekció után (17).

Eredmények

A keresés során összesen 4361 mintát azonosítottunk, amelyekből a szűrési folyamat végén 965 egészséges ember szöveteiből származó génchipet dolgoztunk fel. A bevontak életkora az embrionális kor (0 év) és 89 év között volt, az átlag 47,4 év, a medián 47 év. A minták közt 506 férfi, 413 nő szerepelt, 50-nek pedig nem volt ismert a neme. A mintákat szövettípus szerint csoportosítottuk, összesen 58 emlő, 47 colon, 701 tüdő, 30 vese, 39 bőr, 34 petefészek, 10 mellékvesekéreg és 28 csontvelő mintát találtunk a GPL570-es és GPL96-os platformokon (lásd 1. ábra).

Az irodalom tanulmányozásával 142 gén azonosítottunk, amelyek közül 123 gént tudtunk egyértelműen meghatározni (a többi génre nem szerepelt próba a gén chipen). A kiválasztott gének közt a legtöbb a gyulladásban vett részt, illetve onkogén vagy tumorsuppresszor gén volt. Az összes génre egymástól függetlenül végeztük el a statisztikai számítás, amelynek eredményeként 62 gén fügött szignifikánsan össze a vizsgált minta korával – ezeket a géneket az 1. táblázatban összesítettük. A sejtek közötti kommunikáció csoportból egyetlen gén sem volt szignifikáns.

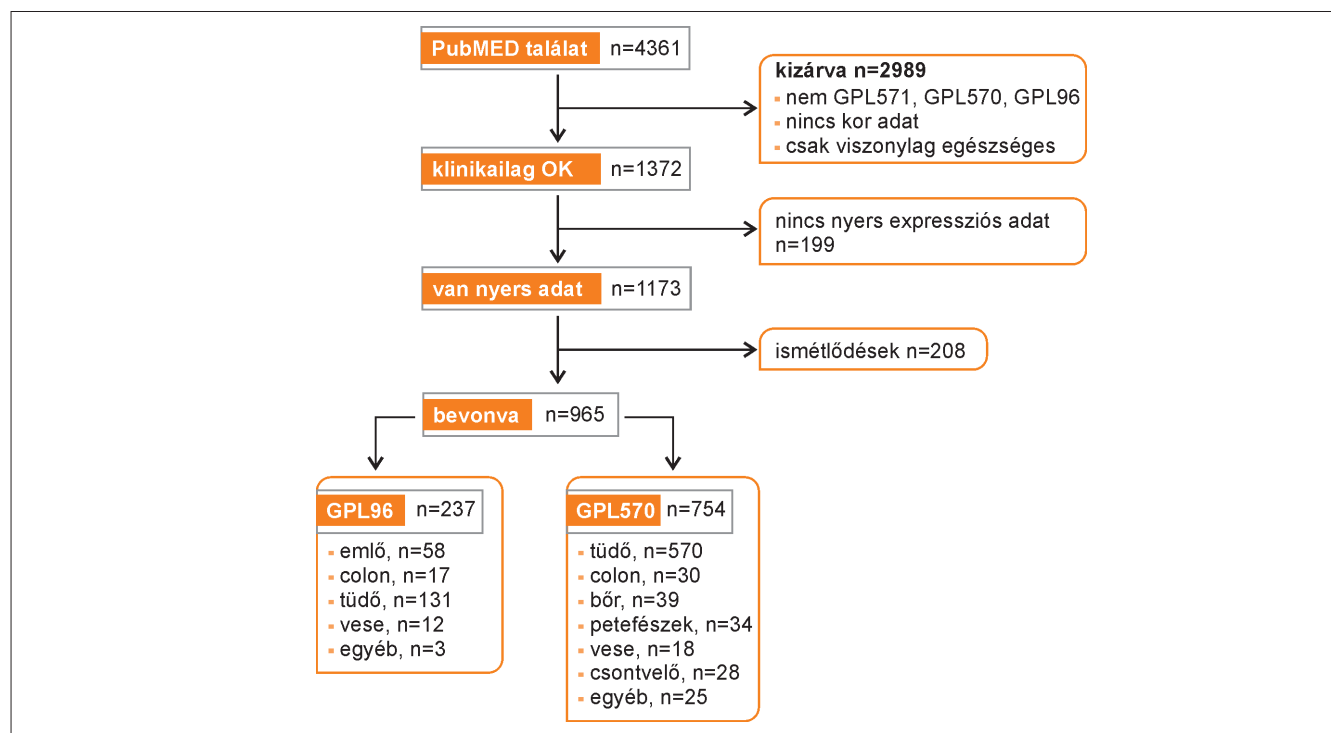
Megbeszélés

Öregedés során a sejt működésének alapvető jellemzői változnak meg. Ezen változások közül vizs-

gálatunk során a jellemző géneket teszteltük egy jelentős méretű beteganyagban. A kor és a gén kifejeződésének mértéke közötti összefüggés számításával a legfontosabb géneket igazolni tudtuk.

A kor előrehaladtával fokozódó kifejeződést mutató öt legjelentősebb biomarker a fehérjeháztartás felborulásában részt vevő A2M és ZBTB16 gének, a sejtszintű szenescenciában részt vevő SERPINE-1 és a genomikus instabilitásban szereppel bíró CLU és FCGR2B gének voltak. Ezen gének fontosságát az támasztja alá, hogy gátlásuk az öregedés folyamatát lassíthatja. A csökkent kifejeződést mutató gének között csak kettő jelentős gént igazoltunk, a genomikus instabilitásban szereppel bíró BANF1-et és a szenescenciával kapcsolatba hozott, az emlőrák kialakulásában is kulcsfontosságú BRCA1-et. Ezen gének funkcióvesztésének farmakológiai visszafordítása ma még futurisztikus elképzelés. Eredményeink alapján nem találunk olyan gént, amelynek befolyásolására már ma rendelkezniénk farmakológiai eszközökkel. Meg kell említenünk, hogy a szignifikáns gének listáján feltűnően sok olyan gént találtunk, amelyeket egy-egy tumor kialakulásával hoztak kapcsolatba, mint a BRCA1, a WNT1, az IGF1R és a CDKN2A. Itt fel is vetődik a kérdés, hogy egyáltalán lehetséges-e az öregedést gyógyszeresen befolyásolni? A jelenlegi irodalmi adatok alapján erre mindössze három gyógyszer képes, az aspirin, a metformin és a rapamycin.

A szervezet szintű gyulladás kialakulása központi szerepet játszik az öregedésben valamint több be-



1. ábra: A vizsgálatba bevont génchipek azonosításának folyamata



1. táblázat: Az öregedéssel kapcsolatba hozott független mintákban (n=965) is a korrall igazoltan összefüggő gének táblázata

Gén szimbólum	Korrelációs együttható	Szignifikancia	Jellemző	Eredeti közlemény
A2M	0,46	2,65E-50	Fehérjeanyagcsere	Chiang et al, 2012
ZBTB16	0,45	1,72E-49	Fehérjeanyagcsere	Liu et al, 2011
SERPINE1	0,41	9,37E-41	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
CLU	0,41	5,00E-40	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
FCGR2B	0,40	6,41E-38	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
VAMP5	0,39	2,45E-35	Epigenetikai változások	Harries et al, 2011
CCL11	0,37	1,31E-31	Őssejt-kimerülés	Villeda et al, 2011
CD248	0,35	1,30E-28	Epigenetikai változások	Harries et al, 2011
FGF2	0,34	2,13E-27	Őssejt-kimerülés	Chakkalakal et al, 2012
LMNA	0,33	3,92E-25	Genominstabilitás	Gonzalez-Suarez et al, 2009
IGJ	0,32	7,56E-25	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
ANXA3	0,30	1,31E-21	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
C1QB	0,30	2,83E-21	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
SPRY1	0,30	3,26E-21	Őssejt-kimerülés	Chakkalakal et al, 2012
STAT5A	0,29	8,56E-20	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
CDKN1A	0,29	1,37E-19	Őssejt-kimerülés	Chen et al, 2009
MYC	0,28	3,27E-19	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
C1QA	0,28	8,82E-19	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
RUNX3	0,28	9,72E-19	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
COL1A1	0,27	1,52E-17	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
PPARG	0,27	1,56E-17	Tápanyag-érzékelés	Rodgers et al, 2005
PSMD9	0,27	3,64E-17	Fehérje-anyagcsere	Kruegel et al, 2011
NLRP3	0,26	2,56E-16	Epigenetikai változások	Greer et al, 2010
ANXA5	0,26	2,56E-16	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
COL3A1	0,25	4,98E-15	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
MAPK12	0,25	6,33E-15	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
SIRT1	0,25	7,05E-15	Fehérje-anyagcsere	Westerheide et al, 2009
PPARGC1A	0,25	8,51E-15	Őssejt-kimerülés	Fernandez-Marcos and Auwerx, 2011
CD55	0,24	2,93E-14	Fehérje-anyagcsere	Hsu et al, 2003
CCR7	0,23	7,80E-13	Epigenetikai változások	Harries et al, 2011
APOD	0,23	7,88E-13	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
CD27	0,22	1,37E-12	Epigenetikai változások	Harries et al, 2011
C3	0,22	5,44E-12	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
S100A4	0,20	1,49E-10	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
SPRY2	0,20	1,52E-10	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
SIRT4	0,20	2,05E-10	Mitochondrium-funkcióvesztés	Lombard et al, 2007
FOXO1	0,20	2,34E-10	Tápanyagérzékelés	Yamaza et al, 2010
IGFBP7	0,20	2,35E-10	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
SIRT2	0,20	2,44E-10	Epigenetikai változások	Herranz et al, 2010
MOS	0,19	2,23E-09	Szeneszscencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010



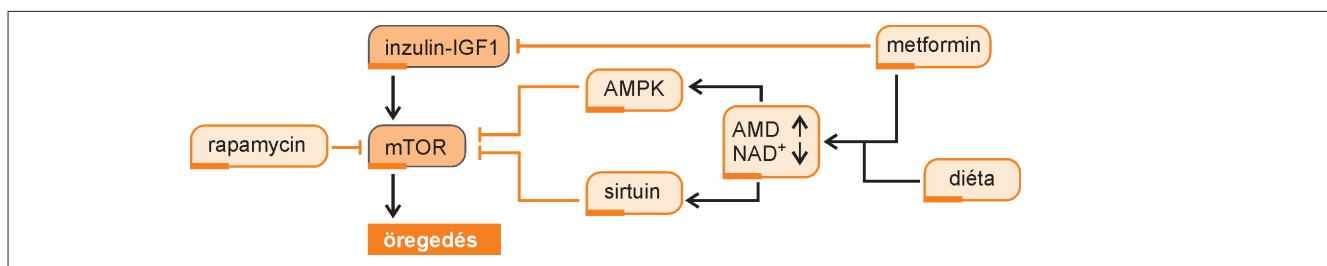
Gén szimbólum	Korrelációs együttható	Szignifikancia	Jellemző	Eredeti közlemény
CDKN2A	0,19	3,93E-09	Szeneszcencia	Collado et al, 2007
SIRT5	0,17	3,03E-08	Mitokondrium-funkcióvesztés	Lombard et al, 2007
TACR2	0,16	1,85E-07	Fehérje-anyagcsere	Liu et al, 2011
AKT1	0,16	6,76E-07	Szeneszcencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
CRH	0,15	2,55E-06	Tápanyag-érzékelés	Mair et al, 2011
WNT1	0,14	7,51E-06	Őssejt-kimerülés	Castilho et al, 2009
NDUFB11	-0,14	7,45E-06	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
ATP5G3	-0,15	1,10E-06	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
IGF1R	-0,15	1,00E-06	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
UQCRRF51	-0,15	9,96E-07	Genominstabilitás	de Magalhaes et al, 2009
GABARAPL2	-0,16	2,07E-07	Mitokondrium-funkcióvesztés	Lee et al, 2008
CDT1	-0,18	2,38E-08	Szeneszcencia	Gorgoulis and Halazonetis, 2010
ATR	-0,18	5,93E-09	Szeneszcencia	Ruzankina et al, 2009
DNMT1	-0,19	8,96E-10	Epigenetikai változások	Gonzalo et al, 2006
SET	-0,22	7,43E-12	Epigenetikai változások	Greer et al, 2010
LMNB1	-0,22	3,45E-12	Genominstabilitás	Freund et al, 2012
HHAT	-0,22	3,12E-12	Tápanyag-érzékelés	Onken and Driscoll, 2010
ZMPSTE24	-0,22	1,33E-12	Genominstabilitás	Ragnauth et al, 2010
HDAC1	-0,24	4,16E-14	Genominstabilitás	Pegoraro et al, 2009
ERCC1	-0,24	1,04E-14	Genominstabilitás	Gregg et al, 2012
BANF1	-0,33	1,69E-26	Genominstabilitás	Cabanillas et al, 2011
BRCA1	-0,37	2,14E-32	Szeneszcencia	Cao et al, 2003

tegség kialakulásában (18). Az 1950 és 2011 közt összegyűjtött eset-kontroll és csoportvizsgálatok alapján összefüggést találtak az aszpirin mint gyulladáscsökkentő gyógyszer primer prevencióként való alkalmazása és a rák kialakulásának kockázata közt (19). A cardiovascularis megelőzés keretében szedett aszpirin életkor-hosszabbító hatásának döntő részét ugyanis az onkológiai betegségek előfordulásának csökkentése adta.

A diéta, valamint az inzulin-IGF1 tengelyt elnyomó, negatívan szabályozó gének fokozott kifejeződése növeli a mitokondrium oxidatív folyamatainak hatékonyságát, ezzel mérsékli a szabadgyökök által kiváltott károsodást, és megnyújtja az élettartamot (20). Az utóbbi években az inzulin-IGF1 tengely szabályozásával kapcsolatban három fontosabb jelátviteli út került előtérbe: az mTOR jelátviteli út, amely a magas aminosav koncentráció érzékelésében játszik szerepet, az AMPK útvonal, amely az alacsony energia állapotot érzékeli a magas AMP-szinten keresztül, valamint a sirtuin útvonal, amely szintén alacsony energiatöltöttséget érzékel a megnövekedett NAD⁺ szint alapján (21). Retrospektív vizsgálatok alapján 2-es típusú diabetesben leggyakrabban felírt gyógyszer, a metformin

összefüggésben áll öregedéssel (22). A metformin szisztémásan csökkenti a keringő inzulin és IGF1 szintjét, ezáltal szabályozza a sejtek tápanyag felvételét. Gátolja az mTORC1-et is, és ezáltal csökkenti a fehérjeszintézis mértékét és lassítja a növekedést, valamint aktiválja az AMPK rendszert, amely lassítja az öregedést. Az mTOR-kináz pozitív szabályozója az inzulin útvonalnak; csökkent aktivitása a tápanyag bevitel csökkentésével ekvivalens, ezáltal növeli az élettartamot (23), míg fokozott működése hozzájárul a korhoz kötött elhízás kialakulásához és felgyorsult öregedéshez (24). Az mTOR gátlószere, a rapamycin egerekben megnyújtja az élettartamot, mivel mérsékli az inzulin-IGF1 útvonal hatását (25) (lásd 2. ábra).

Ezen gyógyszerekkel történő kezelés azonban számos mellékhatással járt, ezért jelenleg nem lehet olyan ajánlásokat megfogalmazni, amelyek a hosszú élet gyógyszeres elérését lehetővé tennék. Fontos, hogy megértsük a jelátviteli utak valamennyi komponensét, amivel el tudnánk például választani az mTOR gátlás jótékony és káros hatásait. Az öregedésben résztvevő gének mintázatának felderítése azért kulcsfontosságú, mert így egyrészt a folyamat biomarkereit és csomópontjait



2. ábra: Az inzulin-IGF1 tengely és az azt befolyásoló gének szerepe az öregedésben. Míg az mTOR gyorsítja az öregedést, az AMPK, a sirtuin gének és a rapamycin valamint a metformin lassítják azt.

tudjuk felderíteni, miközben új molekuláris célpontokat is azonosíthatunk, amelyek célzott kezelésével a jövőben akár elérhetővé válhat az egészségesen eltöltött évek számának kinyújtása.

Munkánkhoz az alábbi pályázatok forrásait használtuk: OTKA PD 83154 és a PREDICT projekt (pályázat száma: 259303 a Health.2010.2.4.1.-8.-as felhíváson belül).

Summary

Utilization of gene microarrays to validate biomarkers of aging

Bartha L, et al. II. Department of Pediatrics, Semmelweis University Faculty of Medicine

In addition to isolated genetic defects, aging is characterized by differential expression of a set of genes and regulatory pathways. These can be divided into three groups: primary hallmarks cause damage, antagonistic hallmarks contain features activated in response to these damages and integrative hallmarks culprits the phenotype. Here, we performed a meta-analysis to validate the expression changes of individual genes associated with these hallmarks in an independent set of healthy samples.

Genes were identified by performing a PubMed search. We have downloaded from GEO and processed 965 healthy samples measured using Affymetrix gene chips. Gene chip data was MAS5.0 normalized and Spearman rank correlation was computed to compare gene expression and age of the patient. Of the 142 genes investigated, 62 showed significant correlation. There was no known pharmacological target among the best performing genes. To date, only three agents, namely aspirin, metformin and rapamycin were described in the literature as being capable to increase lifespan of healthy animals.

Genes validated in our study could be biomarkers of aging. The most promising candidates could be targets of future pharmacological interventions aiming to slow down or reverse the biological process of aging.

KEYWORDS gene expression, physiological aging

Irodalom

- Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev*, 1983; 22(3-4):279-86.
- Moskalev AA, et al. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res Rev*, 2013; 12(2): 661-84.
- Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*, 2006; 12(10):1133-8.
- Bodnar AG, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998; 279(5349):349-52.
- Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*, 2007; 23(8):413-8.
- Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 2011; 475(7356):324-32.
- Colman RJ, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 2009; 325(5937):201-4.
- Renner O, Carnero A. Mouse models to decipher the PI3K signaling network in human cancer. *Curr Mol Med*, 2009; 9(5):612-25.
- Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*, 2011; 333(6046):1109-12.
- Baker DJ, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011; 479(7372):232-6.
- Rossi DJ, et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature*, 2007; 447(7145):725-9.
- Rera M, et al. Modulation of longevity and tissue homeostasis by the *Drosophila* PGC-1 homolog. *Cell Metab*, 2011; 14(5):623-34.
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012; 149(2):274-93.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Ageing (Albany NY)*, 2012; 4(3):166-75.
- Li Q, et al. Jetset: selecting the optimal microarray probe set to represent a gene. *BMC Bioinformatics*, 2011; 12:474.
- Györfy B, et al. Evaluation of microarray preprocessing algorithms based on concordance with RT-PCR in clinical samples. *PLoS One*, 2009; 4(5):e5645.
- Györfy B, Györfy A, Tulassay Z. The problem of multiple testing and solutions for genome-wide studies. *Orv Hetil*, 2005; 146(12):559-63.
- Rothwell PM, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual



- patient data from randomised trials. Lancet, 2011; 377(9759):31-41.
19. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol, 2012; 13(5):518-27.
20. Foukas LC, et al. Long-term p110alpha PI3K inactivation exerts a beneficial effect on metabolism. EMBO Mol Med, 2013; 5(4):563-71.
21. Houtkooper RH, Williams RW, Auwerx J. Metabolic networks of longevity. Cell, 2010; 142(1):9-14.
22. Quinn BJ, et al. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. Trends Endocrinol Metab, 2013; 24(9):469-80.
23. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature, 2013; 493(7432): 338-45.
24. Yang SB, et al. Rapamycin ameliorates age-dependent obesity associated with increased mTOR signaling in hypothalamic POMC neurons. Neuron, 2012; 75(3):425-36.
25. Wilkinson JE, et al. Rapamycin slows aging in mice. Aging Cell, 2012; 11(4):675-82.

Útravaló–tudnivaló

- Az öregedés jellemzőit három csoportra lehet osztani: az öregedés elsődleges jellemzői primer károsító tényezőket tartalmaznak, az antagonistá jellemzők az ezekre válaszként megjelenő tényezők, az integratív jellemzők pedig azok, amelyek direkten megváltoztatják a szöveti fenotípust.
- Összesen 965 egészséges személy gén-chip adatainak feldolgozásával 62, az öregedéssel összefüggő génexpressziós változást igazoltunk.
- Jelenleg még nem áll rendelkezésünkre olyan célpont, amelynek farmakológiai támadása az öregedés folyamatát igazoltan le tudná állítani.

Tesztkérdések

1. Mely folyamat nem az öregedés jellemzője?

- Genomikus instabilitás növekedése
- Mitokondriális diszfunkció
- Telomerek rövidülése
- Össejtek kimerülése
- Testtömeg-index növekedése

2. Mely szerrel lehetett a várható élettartamot egészséges állapotokban megnövelni?

- C-vitamin
- Aspirin
- D-vitamin
- Mitomycin
- E-vitamin

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!

TALLÓZÓ

Amerikai újszülöttek veleszületett szívbetegség szűrésének költség-hatékonyság elemzése

Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns

Peterson C, Grosse SD, Oster ME, Olney RS, Cassell CH. Pediatrics. 2013 Sep; 132(3):595-603.

Szónyi László dr.

Az utóbbi évek klinikai vizsgálatainak evidencián alapuló eredményeit felhasználva az Amerikai Egyesült Államokban 2011-ben az újszülöttkori

szűrővizsgálatok körébe vonták a pulzoximéterrel történő vizsgálatot a kritikus veleszületett szívbetegségben (critical congenital heart disease – CCHD) szenvedők korai, újszülöttkori felismerése érdekében. Az eddigi vizsgálatok költség-hatékonyság elemzését közlik. A szűrés költségeit hasonlították össze a később, azaz nem születéskor diagnosztizált esetek költségeivel. A vizsgálat során összehasonlították a születéskor diagnosztizált esetek számát a később diagnosztizáltakkal. A szűrés költsége egy gyermek esetében 6,26 USA\$ volt. Születéskor kiszűrt beteg költsége 20 862 USA\$/eset volt. Vizsgálataikkal azt találták, hogy évente 1189 újszülött esetében lehet felállítani a CCHD diagnózist és 20 újszülött halálát lehetne megelőzni a szűrés bevezetésével. Eredményeik szerint az újszülöttkori szűrés bevezetése gazdaságos.



A gyermekkori diabeteses „prezentációs ketoacidosis” epidemiológiája Magyarországon (2002–2009)

Gyűrűs Éva dr.¹, Soltész Gyula dr.¹ és a Magyar Gyermekdiabetes Epidemiológiai Munkacsoport

¹ Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Soltész Gyula dr.

7623 Pécs, József A. u. 7.

E-posta: gyula.soltesz@aok.pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS **Célkitűzés.** A prezentációs diabeteses ketoacidosis (DKA) prevalenciájának és rizikótényezőinek felmérése Magyarországon.

Módszerek. A 2000–2009 között újonnan diagnosztizált diabeteses gyermekek (0–14 év) klinikai és laboratóriumi adatainak elemzése a Magyar Gyermekdiabetes Regiszter adatbázisa alapján.

Eredmények. A vizsgált periódusban 1558 gyermek (828 fiú) adatait dolgoztuk fel (átlagos életkor 8,9±3,9 év). A DKA (pH<7,3) prevalenciája a diagnózis idején 35,1% volt, a súlyos ketoacidosis (pH<7,1) prevalenciája pedig 10,6%. A DKA magas gyakorisága a 8 éves vizsgálati időszak alatt nem változott. A prevalencia az életkorral csökkent, a 0–4 éves korcsoportban 46,4%, a 10–14 éves korúak között 30,7% volt. A két évesnél fiatalabbak több, mint fele (59%) szenvedett ketoacidosisban, amely minden ötödik kisgyermeknél súlyos fokú volt. A rendelkezésre álló adatok alapján a fiatalabb életkor, a rövid anamnézis, az infekció, a nagyobb súlyvesztés és a magas vércukorszint voltak a szignifikáns rizikótényezők.

Következtetés. Az újonnan diagnosztizált diabeteses gyermekek egyharmadában észlelt és a vizsgált közel egy évtizedes periódusban változatlanul magas prevalenciájú ketoacidosis fontos egészségnevelési feladatra, a lakosság diabetesrel kapcsolatos ismereteinek bővítésére, hívja fel a figyelmet.

KULCSSZAVAK gyermekkor, 1-es típusú diabetes, ketoacidosis

Bevezetés

A gyermekkori 1-es típusú diabetes az esetek egy részében sajnos csak későn, akkor kerül felismerésre, amikor a gyermek már ketoacidotikus állapotban van. Ez az úgynevezett „prezentációs ketoacidosis (DKA)” a korai diabeteses mortalitás leggyakoribb oka, és kedvezőtlenül befolyásolhatja a betegség további lefolyását is. A diagnózist követő első két évben rosszabb a glykaemiás helyzet és a reziduális béta-sejt-funkció (1, 2), és ritkább a remisszió (2, 3).

Az elmúlt évtizedben számos munkacsoport közölt adatokat a prezentációs ketoacidosisról kapcsolatban. Egyesek a prezentációs anyagcserezavar súlyosságának csökkenéséről tudósítottak (4, 5), de egyértelműen ez nem tekinthető bizonyítottnak (6, 7), sőt, a diabetes incidenciájának emelkedése és egyre fiatalabb életkorban történő manifesztációja éppen az ellenkező tendenciát erősítheti (8, 9).

Hazánkban néhány korábbi, kórházi dokumentációt feldolgozó közlemény már foglalkozott a gyermekkori diabetes klinikai manifesztációjával (10–12), de népességi adatok felhasználásával még nem készült felmérés a prezentációs DKA incidenciájának alakulásáról.

Betegek és módszerek

A Magyar Gyermekdiabetes Regiszter adatgyűjtésének részeként 2002 január 1-től részletes klinikai és laboratóriumi adatokat is rögzítettünk az epidemiológiai adatlapon. A feldolgozásban a 2002. január 1. és 2009. december 31. között diagnosztizált összes magyarországi diabeteses gyermek (<15 év) részt vett.

Adatokat gyűjtöttünk a diagnózist megelőző tünetek fennállásának időtartamáról (nap) és az esetleges infekcióról. A tudatállapotot (a diagnózist felállító klinikus megítélése alapján) az alábbi kategóriákkal jellemeztük: normális, befolyásolt és coma. A testsúly és testmagasság mérése mellett, testtömegindexet (BMI) is számoltunk (kg/m²), amit BMI standard deviációs score-ban (SDS) adtunk meg. A BMI-SDS-t Joubert és munkatársainak hazai longitudinális növekedési standard adatainak felhasználásával nyertük (13). Pozitívnak tekintettük a családi anamnézist, ha a gyermek elsőfokú rokonai között (szülők és testvérek) valaki diabeteses volt.

A vércukor és pH méréséhez, valamint a vizelet vizsgálatához standard laboratóriumi módszereket használtunk, a HbA1c-t a gondozó centrumok többségében HPLC-vel mérték. A módszer referen-



ciatartományát általában 4–6%-ban adják meg. A vizsgálat idején még nem, de azóta már hazánkban is bevezetésre került, a HbA1c-szint mmol/mol értékként való megadása, mely lehetővé teszi a különböző eljárásokkal végzett HbA1c mérések összehasonlítását.

A DKA definíciója a 7,3-nál alacsonyabb pH volt, három súlyossági fokkal: enyhe $7,3 > \text{pH} \geq 7,2$, közepes $7,2 > \text{pH} \geq 7,11$ és súlyos $\text{pH} \leq 7,1$.

A statisztikai analízist az SPSS for Windows (version 15.0, Chicago, IL) program felhasználásával végeztük. A normális eloszlású változóknál átlagot és standard deviációt (SD) számoltunk. A normális-tól eltérő eloszlást mutató változók analíziséhez Kruskal–Wallis és Mann–Whitney U tesztek használtunk, az eredményt medián és interquartilis tartományban (IQR) adtuk meg. A folyamatos változók összehasonlítására Student t-tesztet vagy varianciaanalízist, kategorikus változók esetében a khi-négyzet próbát alkalmaztunk.

Dichotóm függő változó (DKA igen/nem) vizsgálatát binomiális logisztikus regressziós analízissel végeztük. Modellünkbe az univariációs analízis elvégzését követően, $p < 0,1$ értéket mutató változókat választottuk be. Modellünk illeszkedésvizsgálatát a Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit teszttel ellenőriztük.

Eredmények

Prevalencia, deskriptív klinikai és laboratóriumi adatok

2002. január 1. és 2009. december 31. között 1558 diabeteses gyermek (828 fiú és 730 leány) került a regiszterbe. Átlagos életkoruk a diagnózis idején $8,6 \pm 3,9$ év (tartomány 0,4–14,9 év) volt; a leányok szignifikánsan fiatalabbak voltak ($8,3 \pm 3,8$ év; $p = 0,02$) fiúknál ($8,8 \pm 4,0$ év).

Az átlagos vércukorszint $26,5 \pm 11,9$ mmol/l (tartomány 6,9–140 mmol/l), a glikált hemoglobin szintje (HbA1c) $11,9 \pm 2,6\%$ (tartomány 5,6–25,8%) volt. A szülők elmondása alapján, a gyermekek egyharmadában ($n = 469$) a tünetek időtartama a diagnózist megelőzően 7 napnál rövidebb volt.

DKA-t a gyermekek 35,1%-ában ($n = 547$) észleltünk. Az acidosis a ketoacidoticus gyermekek 44%-ában enyhe, 26%-ában közepes és 30%-ában súlyos volt. A DKA prevalencia hasonló volt mindkét nemben (fiúk 34,7%, leányok 35,6%; $p = 0,72$).

Életkor

A három életkori csoport (0–4 év, 5–9 év, 10–14 év) adatainak elemzését az 1. táblázat mutatja be. A legfiatalabb korcsoportban volt a legnagyobb fokú a hyperglykaemia és a legsúlyosabb a keto-

1. táblázat: Az 1-es típusú diabeteses gyermekek klinikai jellemzőinek korcsoportok szerinti megoszlása

	0–4 év	5–9 év	10–14 év	p
n (%)	351 (22,5)	553 (35,5)	654 (42)	$<0,001$
Fiú (%) [§]	176 (50)	283 (51)	369 (56)	NS ¹
Tünetek időtartama* (nap)	9 (7–19)	14 (7–21)	21 (7–28)	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² 0,02 ³
BMI-SDS	$-1,04 \pm 1,3$	$-0,54 \pm 1,1$	$-0,51 \pm 1,0$	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³
Vércukorszint (mmol/l)**	$29,4 \pm 13,1$	$26,0 \pm 11,0$	$25,4 \pm 11,6$	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³
HbA1c (%)**	$10,9 \pm 2,2$	$12,0 \pm 2,6$	$12,3 \pm 2,6$	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³
pH**	$7,26 \pm 0,16$	$7,31 \pm 0,13$	$7,31 \pm 0,13$	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³
DKA, pH $< 7,30$ (%) [§]	46,4	33,2	30,7	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³
Súlyos DKA, pH $< 7,10$ (%) [§]	17,2	9,8	7,9	$<0,001$ ¹ $<0,001$ ² NS ³

Az adatok gyakoriság (%) vagy átlag $\pm$ SD vagy median (IQR) értékekben vannak megadva

*Mann–Whitney, ** T-próba, [§] Crosstabulations

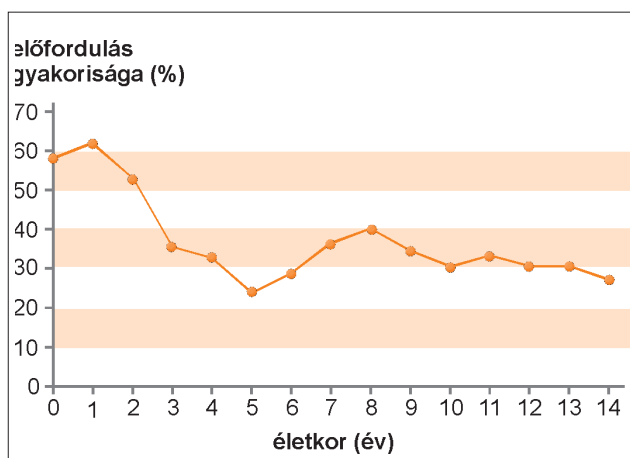
¹0–4 év vs. 5–9 év;

²0–4 év vs. 10–14 év;

³5–9 év vs. 10–14 év

acidosis. Az öt év alatti gyermekek felében állt fenn DKA, minden ötödik gyermekben, súlyos formában.

Az életkor és a HbA1c, valamint az életkor és a pH között szignifikáns korrelációt találtunk ($r = 0,19$; $p < 0,001$ és $r = 0,013$; $p < 0,001$).



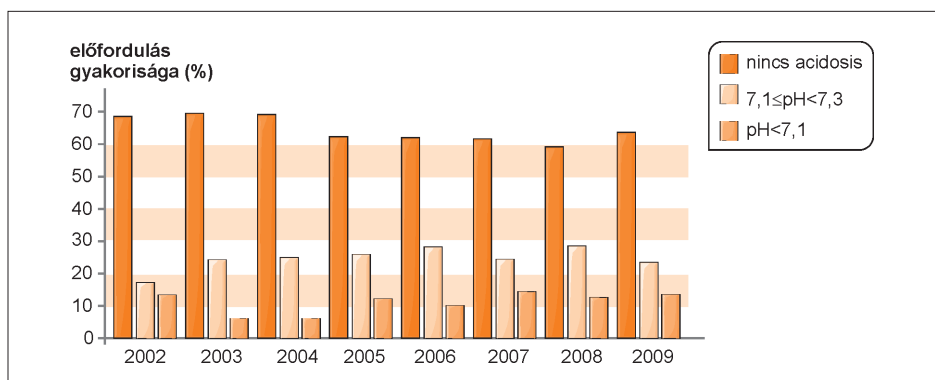
1. ábra: A prezentációs ketoacidosis gyakorisága életkor szerint



A 2 évesnél fiatalabb gyermekekben a prezentációs DKA szignifikánsan gyakoribb volt, mint a 2 és 4,9 évesek között (59,3% vs. 41,2%; $p=0,003$). A súlyos DKA prevalenciája is szignifikánsan különbözött ebben a két korcsoportban (25,3% vs 14%, $p=0,01$).

A referenciaadatokkal összehasonlítva minden korcsoportban csökkent a BMI-SDS, a legnagyobb mértékben a legfiatalabb gyermekekben.

Az 1. ábra az életkor és a DKA prevalenciája közötti összefüggést mutatja be. Az életkorral csökkent a ketoacidosis gyakoriság, az 5–6 éves gyermekek között volt a legalacsonyabb, majd kiskorú emelkedést követően 8 éves kortól mérsékelt csökkenés látható.



2. ábra: A prezentációs ketoacidosis évenkénti alakulása

2. táblázat: A diabeteses ketoacidosis ($pH < 7,30$) rizikófaktorait vizsgáló univariációs és logisztikus regressziós vizsgálatok eredményei.

A binomiális logisztikus regressziós analízisben az alábbi referenciaértékeket használtuk:
életkor: 10–14 éves korcsoport;
infekció: nem volt;
családi anamnézis (1-es típusú diabetes): negatív

Változó	Univariációs analízis	Logisztikus regressziós analízis	
		Adjusted Odds Ratio (95% CI)	p value
Korcsoport	0,02 ¹		
<2 év		2,24 (1,3–3,7)	0,002
2–4,9 év		1,2 (0,8–1,7)	0,3
5–9,9 év		1,0 (0,8–1,4)	0,7
Infekció	<0,001 ¹	1,7 (0,9–2,1)	0,001
Vércukor (mmol/l)	<0,001 ²	1,04 (1,03–1,05)	<0,001
Tünetek időtartama (hét)	0,07 ³	0,95 (1,2–2,4)	0,06
BMI-SDS	<0,001 ²	0,8 (0,7–0,9)	<0,001
Pozitív családi anamnézis	0,012 ¹	0,7 (0,5–1,1)	0,1
HbA1c (%)	<0,001 ²		
Ketonuria	<0,001 ¹		
Dehidráció	<0,001 ¹		

¹ Crosstabulations; ² T-próba; ³ Mann–Whitney U

Temporális trend

A 2. ábra a prevalencia évenkénti alakulását érzékelteti. Bizonyos fokú évenkénti fluktuációtól eltekintve, a ketoacidosis előfordulása hasonló volt a vizsgált években.

Rizikótényezők

A DKA rizikótényezőit univariációs és multinomiális logisztikus regressziós analízis segítségével elemeztük (2. táblázat). A két évesnél fiatalabb gyermekekben a prezentációs DKA rizikója kétszerese volt a 10–14 év közötti életkorúakénak. A magasabb vércukor, az infekció mellett, az alacsony BMI-SDS is rizikónövelő tényezőnek bizonyult.

Megbeszélés

Első országos felmérésünk legfontosabb eredménye a prezentációs ketoacidosis igen magas prevalenciájának a kimutatása volt. Regiszterünk adatai szerint hazánkban minden harmadik diabeteses gyermeknél a diagnózis idején már DKA, minden tizediknél pedig súlyos DKA állt fenn. Másik fontos megfigyelésünk az volt, hogy e potenciálisan életveszélyes állapot gyakorisága az elmúlt közel egy évtizedben sajnos nem csökkent. A hazai DKA prevalencia magasabb a svéd- és finnországinál (14, 15), de hasonló a többi európai országban észlelt prevalenciához (16–18). A magas incidenciájú észak-európai országokban az újon-

nan diagnosztizált diabeteses gyermekekben a ketoacidosis ritkább előfordulása a népesség körében észlelt magasabb betegsegtudattal, ezáltal a betegség tüneteinek korai felismerésével magyarázható (19). Más vizsgálatokhoz hasonlóan (7, 16, 18, 20), a legfiatalabb gyermekekben volt a DKA prevalencia a legmagasabb, 2 éves kor alatt 59,3%.



Számos tényező befolyásolhatja a diabeteses ketoacidosis rizikóját (21). Vizsgálatunkban a fiatal életkor, a megelőző infekció, az alacsonyabb BMI-SDS és a magasabb vércukorszint esetén volt magasabb a ketoacidosis előfordulásának kockázata.

A prezentációs ketoacidosis demonstrált gyakorisága arra utal, hogy a népesség, elsősorban a szülők ismeretei rendkívül hiányosak a diabetes tüneteiről. A szülők csak késve fordulnak orvoshoz, illetve a gyermekek már csak késve, a metabolikus dekompenzáció állapotában kerülnek szakellátásra. Elfogadhatatlanul magas azon gyermekek aránya is, akiknél igen magas a vércukorszint, a glikált hemo-globin szintje, és akik dehidáltak, valamint ketonuriások. Mindez felveti a gyermekorvosok diagnosztikus készsége javításának szükségességét is.

A prezentációs DKA gyakoriságának csökkentése közegészségügyi jelentőségű, komplex feladat, melynek szerves része kell legyen a szülők, a házi gyermekorvosok, a gyermekközösségekben dolgozók (óvónők, pedagógusok) és egész népesség figyelmének felhívása a gyermekkori 1-es típusú diabetes legfontosabb tüneteire. Az ISPAD ezzel kapcsolatos piktogramja világszerte terjedőben van. Olaszország egy régiójában a piktogramokat iskolákban és körzeti orvosi rendelők várótermibe helyezték el és a körzeti orvosoknak továbbképző előadásokat tartottak. A kampány hatására Olaszországban a DKA prevalencia 12%-ra csökkent, a kontrollként használt régió 83%-os előfordulásához képest (22–23). Hazánkban – mintegy

első lépésként – a piktogra-mok a közelmúltban a laikus közönség számára írt cikk keretében kerültek bemutatásra (Körner és Soltész, *Nők Lapja* 2012).

Magyar Gyermekdiabetes Regiszter (1978) 1989–2011

Acsai László, Almássy Zsuzsa, Balázsik Andrea, Balogh Márta, Barkai László, Báthori Bea, Békefi Dezső, Blatniczky László, Bökönyi Zsuzsa, Buzogány Mária, Csákváry Violetta, Cser Ágnes, Dósa Magdolna, Drexler Miklós, Erhardt Éva, Fekete Gréta Anna, Felszeghy Enikő, Gajzer Éva, Gál Veronika, Gelencsér Éva, Godó Béla, Góg Erzsébet, Hosszú Éva, Jány Anna, H Nagy Katalin, Hócsi Mária, Kánitz Edit, Kántor Irén, Karádi Zsuzsa, Károlyi György, Keszei Károly, Kersák János, Kocsis Katalin, Korányi Judit, Kozári Adrienne, Körner Anna, Kürti Kálmán, Lovászi Éva, Luczay Andrea, Madácsy László, Maróti Ágnes, Molnár Mária, Nagyszakál Zsuzsa, Némedi Mária, Niederland Tamás, Petheő István, Ragó Márta, Retkes Tamás, Rippl Ilona, Román Ferenc, Sipos Edit, Soós Andrea, Soós Hajnalka, Sólyom Zsolt, Somlai Rozália, Szabó Ildikó, Szabó László, Szűts Péter, Tihanyi Margit, Torday Judit, Tóth Péter, Tóth Tamás, Ulveczky Erzsébet és MUNKATÁRSAIK

Népességadatok: Molnár Györgyné KSH főtanácsos

Summary

Prevalence and predictors of ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes in Hungarian children (2002–2009)

Gyűrűs E, et al. Department of Pediatrics of Pecs, Faculty of Medicine

Objective: The aim of our study was to determine the prevalence and predictors of diabetic ketoacidosis at the diagnosis of type 1 diabetes in Hungarian children.

Methods: Clinical and laboratory data of newly diagnosed children with type 1 diabetes aged 0–14 years in Hungary were prospectively registered from 2002 to 2009. Clinical symptoms, blood glucose, HbA1c and blood gases were evaluated. Diabetic ketoacidosis was defined as pH<7.3 and severe DKA as pH<7.1.

Results: During the study period, 1558 children <15 years of age (828 boys and 730 girls) were identified with a mean age of 8.6±3.9. The prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis was 35.1%, and severe DKA occurred in 10.6% of the children and these high rates have not changed throughout the eight year observation period. The prevalence decreased with age from 46.4% in children aged 0 to 4 years to 30.7% in those aged 10 to 14 years. More than half (59%) of the children < 2 years of age presented with DKA at diabetes onset and one-fifth of them had severe DKA. After adjusting for the effects of age, gender and family history of diabetes, diabetic ketoacidosis at diagnosis was associated with younger age, shorter duration of symptoms, higher weight loss and higher blood glucose.

Conclusion: At the time of diagnosis, one third of the children aged 0–14 years presented with diabetic ketoacidosis in Hungary, and this alarmingly high rate has not changed over the last decade calling for public awareness and information campaigns.

KEYWORDS childhood, type 1 diabetes, ketoacidosis



Irodalom

1. Fernandez Castaner M, Montana E, Camps I, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1996; 22:349-55.
2. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 197-201.
3. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:101-7.
4. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of Type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 49-55.
5. Pozzilli P, Andreani D. Type 1 diabetes at presentation: the scene changes. *Diabet Med* 1990; 7: 762-3.
6. Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 82-8.
7. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, et al. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:70-4.
8. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
9. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary - the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13:21-5.
10. Soltesz Gy, Györkő B, Levy-Marchal C. A gyermekkori inzulindependens diabetes mellitus klinikai diagnózisa. *Orv Hetil* 1997; 138:7-9.
11. Krikovszky D, Luczay A, Körner A, Madácsy L. Gyermekkori diabeteses ketoacidosis. *Orv Hetil* 2000; 141: 173-7.
12. Gyürüs E, Hermann R, Soltész Gy. Diabeteses ketoacidosis a gyermekkorban – az elmúlt tíz év kezelési tapasztalatai. *Diab Hung* 1998; 6: 79-84.
13. Joubert K, Darvai S, Gyenis G, et al. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig. 2006; KSH Népeségutómányi Kutató Intézetének Kutatási jelentések 83.
14. Nordwall M, Ludvigsson J. Clinical manifestations and beta cell function in Swedish diabetic children have remained unchanged during the last 25 years. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:472-9.
15. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, et al. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2010; 33: 1500-2.
16. Szypowska A, Skorka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 302-6.
17. Neu A, Hofer SE, Karges B, et al. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32:1647-8.
18. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia* 2009; 53:1057-61.
19. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55:2878-94.
20. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3: B75-80.
21. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM: Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343:d4092.
22. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22: 7-9.
23. Vanelli M, Scarabello C, Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes diagnosis in children and adolescents. "The Parma campaign". *Acta Biomed* 2008; 79:73-8.

Útravaló–tudnivaló

- A gyermekkori 1-es típusú diabetes tünetei sokszor csak későn, a diabeteses ketoacidosis állapotában kerülnek felismerésre.
- A diagnózis időpontjában ketoacidosis szövődményekkel járó esetek kedvezőtlenül befolyásolhatják a betegség további lefolyását.
- A prezentációs DKA gyakoriságának csökkentése közegészségügyi jelentőségű, komplex feladat, melynek szerves része az egész népesség figyelmének felhívása a gyermekkori 1-es típusú diabetes legfontosabb tüneteire.

Tesztkérdés

1. Mi a legfontosabb üzenet a gyermek háziorvos számára, ha betege ketoacidosisos?
 - a) veszélyes és gyakori a DKA
 - b) nincs különösebb teendő, a gyermek állapota spontán rendeződik
 - c) kisdiedkorban könnyebb felismerni a ketoacidosis
 - d) serdülőkorban egyáltalán nem fordul elő ketoacidosis

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



A nutritív kezelés jelentősége gyermekkori Crohn-betegség kezelésében

Kovács Márta dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmacsoport, Győr
(Igazgató: Tamás László János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kovács Márta dr.

9023 Győr Vasvári Pál u. 2-4.

E-posta: kovacmarti@freemail.hu, kovacsmpk@gmail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A kizárólagos enteralis táplálás (EEN: exclusive enteral nutrition) elsővonalbeli terápiaként ajánlott a remisszió indukálására aktív luminális Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekekben. Indukciós kezelésként legálább 6–8 hétig javasolt az alkalmazása. Kezdetben polimer tápszer szájon keresztül adása preferálandó. Az elementáris tápszereket csak akkor szükséges használni, amikor annak egyértelmű orvosi indikációja áll fenn (pl. tehéntejfehérje-allergia). Az kizárólagos enteralis táplálás és a szteroidok remissziót indukáló hatása hasonló mértékű gyermekkori Crohn-betegségben. Ugyanakkor a kizárólagos enteralis táplálás szignifikánsan magasabb mértékű nyálkahártya-gyógyulást eredményez a szteroidkezeléssel összehasonlítva egyes tanulmányok szerint.

KULCSSZAVAK kizárólagos enteralis táplálás, polimer tápszer, nyálkahártya-gyógyulás, Crohn-betegség

Bevezetés

A nutritív terápiát több mint 40 évvel ezelőtt alkalmazták először Crohn-betegségben (CD-ben) szenvedő betegek kezelésében a tápláltsági állapot javítására sebészi beavatkozás előtt. Azóta számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a kizárólagos enteralis táplálás (EEN: exclusive enteral nutrition) hatásos az aktív CD remissziójának indukálására, különösen gyermekekben (1-3). Jelenleg elsővonalbeli kezelésként ajánlott az alkalmazása (4). A nyálkahártya gyógyulásának („mucosal healing”) az elősegítése, a csont ásványianyag-tartalom és a növekedés-érés ütemének helyreállítása érdekében az EEN-t kell előnyben részesíteni a kortikoszteroidokkal szemben. Az EEN időtartama indukciós kezelésként általában 6–8 hét. Az EEN remissziót indukáló mechanizmusa nem teljesen tisztázott. A különböző hipotézisek a táplálékbevitel és tápláltsági állapot javulását, a gyulladásos citokinaszkád befolyásolását, csökkent luminális antigénexpozíciót, az intestinalis permeabilitás javulását és a bélflóra módosulását tételezik fel (5).

A kizárólagos enteralis táplálás hatásossága

Az EEN definíciója szerint kizárólagosan folyékony tápszerrel történő táplálást jelent, ami nem teszi lehetővé a szokásos, normális táplálkozást; a tápszer mellett csak víz fogyasztása megengedett. Kettő, gyermekek körében végzett metaanalízis,

valamint egy gyermekkori és felnőttkori kombinált adatokat értékelő Cochrane-áttekintés vizsgálta az EEN hatásosságát a szteroidkezeléssel összehasonlítva a remisszió indukálására gyermekkori CD-ben. A metaanalízisek, melyek 5, illetve 6 randomizált kontrollált tanulmányt vizsgáltak, hasonlóan találták az EEN és a szteroidok által indukált remissziós arányt (1, 2). A Cochrane-áttekintés, mely a szteroid adást értékelte jobbnak, elsősorban felnőtteket vizsgáló tanulmányokra támaszkodott, és csak kisszámú gyermekkori közleményt vett figyelembe (6). A publikált tanulmányok eredményei alapján az EEN eredményesen alkalmazható a remisszió indukációjára gyermekkori CD-ben (1. táblázat). Két nagy tanulmány – melyek mindegyike több mint 100 beteget foglalt magában – mintegy 80%-os remissziós arányt igazolt (7, 8). A hatást jobbnak találták az újonnan diagnosztizált betegeknél. Hosszabb betegség tartam esetén 50–60%-os remissziós arány várható (9). Az EEN hatására általában már az első 7 napon javulás észlelhető a CRP és PCDAI értékekben (10). Amennyiben az EEN nem indukál klinikai választ 2 héten belül vagy a betegség aktivitás súlyosbodik, a kezdeti terápia revíziója szükséges. A terápia eredménytelenségét az esetek többségében a betegek rossz compliance-e okozza.

Endoszkópos remisszió (nyálkahártya gyógyulás, „mucosal healing”)

A nutritív kezelés hatásossága nagymértékben függ attól, hogy mit definiálunk remissziónak. A klinikai



1. táblázat: A kizárólagos enteralis táplálás hatásosságát vizsgáló tanulmányok gyermekkori Crohn-betegségben

Szerző	Irodalom	Év	Betegszám	Tápszer	Időtartam (hét)	Remissziós arány (%)
Afzal	13	2005	65	P	6-8	77
Borrelli	11	2006	19	P	10	79
Berni Canani	12	2006	37	E/SE/P	8	86,5
Day	9	2006	27	P	6-8	79
Johnson	15	2006	24	E	6	42
Buchanan	7	2009	114	E/P	8	80
Rubio	8	2011	106	P	8	81
Grogan	16	2012	34	E/P	6	85
De Bie	20	2012	58	P	6	71
Lambert	5	2012	31	P	6	84
Cameron	19	2013	106	E/P	8	61

E: elementáris, SE: szemielementáris, P: polimer tápszer

tüneteket tekintve a remisszió aránya kb. 80% körül van, azonban a nyálkahártya-remisszió mértéke mindig alacsonyabb, melyet 19–75% között adnak meg a gyermekgyógyászati tanulmányok. A nyálkahártya-gyógyulás definíciói közti különbségek azonban megnehezítik ezen tanulmányok adatainak összehasonlítását. Két olasz tanulmányban hasonlították össze az EEN hatását a szteroidokkal szemben. Mindkettő szignifikánsan magasabb nyálkahártya-gyógyulási arányt mutatott az EEN csoportban (11, 12). *Borrelli és mtsai* randomizált kontrollált vizsgálatában a polimer tápszer 10 hetes alkalmazása szignifikánsan magasabb mértékű nyálkahártya gyógyulást eredményezett a szteroidkezeléssel összehasonlítva (74% vs. 33% remissziós arány) aktív CD-ben szenvedő gyermekekben. Ugyanakkor a klinikai remisszió mértéke nem különbözött szignifikánsan az EEN és a szteroidkezelés esetén (79% vs. 67%) (11). Hasonló adatokat publikáltak *Berni Canani és mtsai*; a nyálkahártya-gyógyulás mértékét szignifikánsan jobbnak találták nutritív kezelés esetén a szteroidterápiához képest (64,8% vs. 40%). A klinikai remisszió mértéke ebben a tanulmányban sem különbözött szignifikánsan a két csoport között (86,5% vs. 90%) a 8 hetes kezelés alatt (12).

A kezelés hatásossága a betegség lokalizációja és viselkedése szerint

Korábban az EEN-t csak vékonybél-lokalizációjú CD-ben használták, illetve úgy gondolták, hogy csak ezen lokalizációban hatásos és a vastagbél érintettsége esetén kevésbé. *Afzal és mtsai* korai, viszonylag kis esetszámú tanulmányukban izolált vastagbél érintettség esetén alacsonyabbnak ész-

lelték a nyálkahártya gyógyulási arányát, mint ileocolonicus vagy ileum érintettség fennállásakor (50% vs. 82,1% és 91,7%) (13). Későbbi nagy esetszámú közlemények – melyek kifejezetten az izolált vastagbél-érintettségben szenvedő betegeket vizsgálták – egyike sem mutatott különbséget a remisszió arányában más betegség lokalizációkkal összehasonlítva (7, 8). Izolált orális és perianalis betegséget vizsgáló közleményekben nem tudtak egyértelmű következtetést levonni, habár javulást figyeltek meg azon betegeken, akikben más lokalizációkkal együtt állt fenn a betegség (7, 14). A tanulmányokban nem értékelték és általában kizárták az extraintestinalis betegségeket, így az EEN nem ajánlható pl. aktív arthritis, uveitis vagy más extraintestinalis manifesztáció esetén.

Hasonlóan, nincs bizonyíték ami alátámasztaná az EEN hatásosságát penetráló betegség kezelésében. Jelen bizonyítékok alapján az EEN alkalmazása a CD minden aktív lumenális formájában ajánlott, beleértve a vastagbél-érintettséget is.

Kizárólagos versus részleges enteralis táplálás

Az eddig megjelent tanulmányok egyértelműen bizonyítják, hogy aktív CD-ben az EEN alkalmas a remisszió indukciójára a betegség kezdetekor és relapszus idején egyaránt. Azonban a részleges enteralis táplálás (PEN: partial enteral nutrition, folyékony tápszert és szilárd táplálékot egyaránt tartalmazó étrend) hatásossága irodalmi adatok alapján nem megalapozott. *Johnson és mtsai* randomizált kontrollált tanulmányukban az EEN és PEN (a kalóriabevitel 50%-a tápszer, 50%-a normális étrend) alkalmazását hasonlították össze 6 hetes



vizsgálatainkban. A remissziós arányt tekintve az EEN lényegesen jobbnak mutatkozott a PEN-hez képest (42% vs. 15%, $p=0,035$). Továbbá csak az EEN mellett csökkent szignifikáns mértékben a hasmenés. Emellett az EEN csoportban szignifikáns mértékben javultak a laboratóriumi paraméterek, ellenben nem változtak PEN mellett. Azonban meg kell jegyezni, hogy ebben a közleményben az EEN kapcsán észlelt remisszió aránya alacsonyabb volt, mint a publikált tanulmányok többségében (42% vs. 60–80%) (15). Bár a PEN javítja a tápláltsági állapotot és segíthet a remisszió fenntartásában (4) a remisszió indukálására csak az EEN ajánlott.

A tápszer összetétele és mennyisége

Az első vizsgálatokban még elementáris vagy szemielementáris tápszereket alkalmaztak, melyekben a fehérjék szabad aminosavak vagy oligopeptidek formájában voltak jelen. A későbbi vizsgálatokból derült ki, hogy a fehérjeforrás összetétele nem befolyásolja a hatásosságot,

ugyanolyan hatásosak a teljes fehérjét tartalmazó polimer tápszerek is, mind felnőttekben, mind gyermekekben. Az elsősorban felnőtt tanulmányokon alapuló Cochrane-metaanalízis ($n=334$) sem mutatott különbséget a kezelés hatásosságában a fehérje-összetétel tekintetében (6). Aktív CD-ben szenvedő gyermekekben is hasonló remissziós arányt találtak elementáris és polimer tápszer alkalmazása mellett (93% vs. 79%) (16). Emellett a polimer tápszereket jobban elfogadják a betegek, továbbá áruk is kedvezőbb. Polimer tápszer alkalmazásakor szignifikánsan alacsonyabb mértékben szükséges nasogastricus szonda használata. Az elementáris tápszereket csak akkor szükséges használni, amikor annak egyértelmű orvosi indikációja áll fenn (pl. tehéntejfehérje-allergia).

Általában 1200–2000 ml enteralis tápszer alkalmazása szükséges naponta; a mennyiség függ a gyermek nemétől, életkorától, aktivitásától és a tápszer koncentrációjától (16). A nyugalmi energiaszükséglet kiszámítására leginkább a Schofield-egyenletet ajánlják (2. táblázat) (17). A legtöbb gyermeknek hozzávetőlegesen a nyugalmi energiaigény

2. táblázat: A gyulladássos bélbetegségben szenvedő gyermekek nyugalmi energiafelhasználásának (REE=Resting Energy Expenditure) számítása. A testsúly (ts) kg-ban, a testmagasság (tm) pedig m-ben értendő (Hill et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1587-1593). A számításnál megfelelő tápláltsági állapot esetén az aktuális testsúlyt, alultápláltság esetén pedig a testmagasságra vonatkoztatott ideális testsúlyt kell használni.

Számítás módja	Nem (életkor)	Nyugalmi energiaszükséglet/REE (kcal/nap)
Schoefield	Leány (3–10 év)	$16,97 \times ts + 161,8 \times tm + 371,2$
	Fiú (3–10 év)	$19,60 \times ts + 130,3 \times tm + 414,9$
	Leány (10–18 év)	$8,365 \times ts + 465 \times tm + 200$
	Fiú (10–18 év)	$16,25 \times ts + 137,2 \times tm + 515,5$
FAO/WHO/UNU	Leány (3–10 év)	$22,5 \times ts + 499$
	Fiú (3–10 év)	$22,7 \times ts + 495$
	Leány (10–18 év)	$12,2 \times ts + 746$
	Fiú (10–18 év)	$17,5 \times ts + 651$
Oxford	Leány (3–10 év)	$15,9 \times ts + 210 \times tm + 349$
	Fiú (3–10 év)	$15,1 \times ts + 374,2 \times tm + 306$
	Leány (10–18 év)	$9,4 \times ts + 249 \times tm + 462$
	Fiú (10–18 év)	$15,6 \times ts + 266 \times tm + 299$

3. táblázat: A kizárólagos enteralis táplálás (EEN) gyakorlati megvalósítása újonnan diagnosztizált Crohn-beteg esetén

■ 16 éves Crohn-beteg leány, 3 hónap alatt 15%-os súlyesés
■ Tm: 165 cm (50-75 percentil), Aktuális ts: 45 kg (10 percentil), Ideális ts: 52 kg, BMI: 16,5 (3 percentil)
■ A tápanyagigény a nyugalmi energiaigény kb. 120–140%-a (Schoefield-egyenlet): 1700–2000 kcal/nap
■ Terv: 1 kcal/ml standard hígítású polimer tápszer (Modulen IBD) szájon át/nasogastricus szondán át történő adása
■ Az újratáplálási szindróma („refeeding syndrome”) elkerülése céljából az 1-2. napon a becsült tápanyagigény 50%-át, a 3-4. napon 75%-át, majd ezt követően a teljes mennyiséget adjuk.
■ A cél a számított tápszer-mennyiség elfogyasztása naponta legalább 3-4 részletben. Kiegészítésként a beteget vizet ihat vagy cukormentes rágógumit kaphat
■ 2-3 hét múlva a súly, a tünetek, a laborok és a beteg compliance-ének a kiértékelése. Ha beteg jól reagál a kezelésre az EEN folytatása 6-8 hétig vagy akár 12 hétig



120–140%-a szükséges (4, 13). A Modulon IBD polimer tápszer standard oldata (20%-os koncentráció) 1 kcal/ml energiát tartalmaz. Az EEN felépítése (3. táblázat) fokozatosan emelkedő mennyiségekkel, 3–4 nap alatt javasolt az újratáplálási szindróma („refeeding syndrome”: folyadék- és elektrolitháztartás-zavar, hypophosphataemia, hypokalaemia) elkerülése céljából. A normális étrend visszaállítása az EEN végén szintén fokozatosan ajánlott, a tápszer mennyiség 2–3 naponkénti csökkentésével 2–3 hetes periódus alatt (4).

A táplálás módja

Az orális vagy folyamatos nasogastricus táplálás hatásosságában nem tapasztaltak különbséget (7). A szájon keresztüli táplálás könnyebben megvalósítható volt polimer tápszerekkel szemben az elementárisakkal. Illetve éppen fordítva, az elementáris tápszerek alkalmazása a nasogastricus táplálás gyakoribb használatával mutatott összefüggést. A polimer tápszert nasogastricus szondán át adva a gyermekekben nem kaptak jobb eredményt a remisszió tekintetében, mint szájon át vagy szájon át és nasogastricus szondán át kombináltan alkalmazva. Sőt a Modulon IBD tápszert szájon át alkalmazva a súlygyarapodást jobbnak találták. Ezen okokból kifolyólag kezdetben szájon keresztüli táplálás ajánlott polimer tápszerrel. A nasogastricus táplálást azon betegek számára kell fenntartani, akik nem képesek az ajánlott mennyiségű tápszert elfogyasztani vagy visszautasítják a tápszert annak íze és állaga miatt (7).

A kezelés időtartama

Az EEN időtartama a klinikai tanulmányokban 2–12 hét között változik, habár a leggyakrabban használt kezelési protokollok alapján a klinikai gyakorlatban általában 6–8 hétig alkalmazzák. A korai kezelési időszak adatait tekintve a klinikai és bioké-

miai válasz napokon belül tapasztalható az EEN kezdetétől számítva. Azon tanulmányokban, melyek a nyálkahártya gyógyulás elérését tűzték ki célul, az EEN legalább 8 hetes vagy még hosszabb időtartamú volt. Megfelelő randomizált kontrollált tanulmányok hiányában nincs elegendő adat azon vonatkozásban, hogy az EEN-t mennyi ideig alkalmazzuk. A széklet calprotectin szintjének változását vizsgáló tanulmányokban az értékek szignifikáns csökkenését észlelték az EEN alatt, viszont sok betegben még nem normalizálódott a calprotectinszint az EEN befejezésekor – annak ellenére, hogy ekkor a beteg már klinikailag remisszióba került és a CRP értéke is normalizálódott –, mely bizonyíték arra, hogy a hosszabb EEN kezelési periódus előnyösebb lehet (16, 18).

A remisszió időtartama

Az EEN-t követő remisszió időtartamát tekintve viszonylag kevés az irodalmi adat és ezek is gyakran ellentmondásosak. Néhány korábbi tanulmányban a relapszus előbb jelentkezett, mint amikor a remissziót szteroiddal indukálták. Két tanulmányban azonban a remisszió időtartama hosszabb volt EEN után a szteroidhoz képest a 12 hónapos nyomonkövetés alatt (5, 12). Két közelmúltban megjelent közlemény adatai szerint 6, illetve 8 hetes EEN után a betegek egyharmada maradt remisszióban a 2 éves nyomonkövetési periódus alatt (16, 19). A relapszusig eltelt átlagos idő 183 nap volt elementáris tápszer és 162 polimer tápszer alkalmazása esetén (16). Cameron és mtsai 2 éves nyomonkövetés során 58%-os relapszus arányt figyeltek meg, míg de Bie és mtsai egy másik tanulmányban 59%-os relapszus valószínűséget észleltek az első évben (19, 20). Ezen tanulmányokban a betegek többsége azathioprine kezelésben is részesült. Ezzel összefüggésben hangsúlyozandó, hogy már a nutritív indukciós kezelés alatt immunmodulátor fenntartó kezelés bevezetése indokolt súlyosabb esetekben, illetve relapszus esetén.

Summary

The significance of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease

Kovács M, Petz Aladár County and Teaching Hospital, Győr

Based on current evidence, exclusive enteral nutrition (EEN) is recommended as first line therapy to induce remission in children with active luminal Crohn's disease (CD). Duration of EEN is usually 6–8 weeks. Patients should be offered oral feeds initially with a polymeric formula. Elemental feeds should only be used when there is a clear medical reason for their use (eg in the case of cow's milk protein allergy). EEN has been reported to have an almost equivalent efficacy to that of corticosteroids in achieving clinical remission in active CD. In few studies EEN was found to be more effective than corticosteroids in inducing mucosal healing.

KEYWORDS exclusive enteral nutrition, polymeric formula, mucosal healing, Crohn's disease



Irodalom

1. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31(1):8-15.
2. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(6):795-806.
3. Gárdos L, Dezsőfi A, Rubecz I. Enteralis táplálás Crohn-betegségben – esetismertetés és irodalmi összefoglaló. *Gyermekgyógyászat.* 2006; 57:326-337.
4. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H; NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:298-305.
5. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST. Longer-term outcome of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 2171-2177.
6. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1:CD000542.
7. Buchanan E, Gaunt W, Cardigan T, et al. The use of exclusive enteral nutrition (EEN) for induction of remission in children with Crohn's disease (CD) demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(5):501-7.
8. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lenglin H, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(12):1322-31.
9. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(10):1609-14.
10. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(3):270-5.
11. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(6):744-53.
12. Berni CR, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(6):381-7.
13. Afzal NA, Davies S, Paintin M, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1471-5.
14. Wong S, Lemberg DA, Day AS. Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children. *J Dig Dis.* 2010; 11(3):185-8.
15. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut.* 2006; 55(3):356-61.
16. Grogan JL, Casson DH, Terry A, et al. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric crohn's disease: A double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(2):246-53.
17. Hill R, Lewindon PJ, Geoffrey D, et al. Ability of commonly used prediction equations to predict resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17:1587-1593.
18. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA et al. Serial Fecal Calprotectin Changes in Children With Crohn's Disease on Treatment With Exclusive Enteral Nutrition: Associations With Disease Activity, Treatment Response, and Prediction of a Clinical Relapse. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45:234-9.
19. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:622-9.
20. Die Bie C, Kindermann A, Escher J. Use of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease in The Netherlands. *J Crohns Colitis.* 2012; 7:263-270.

Útravaló–tudnivaló

- A kizárólagos enteralis táplálás (EEN) elsővonalbeli terápiaként ajánlott a remisszió indukálására aktív lúminális Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekekben. Az EEN-t indukációs terápiaként lehet alkalmazni relapszus esetén is.
- Részleges enteralis táplálás a remisszió indukációjára nem alkalmazható.
- A polimer diéta szignifikánsan magasabb mértékű nyálkahártya gyógyulást eredményez a szteroid kezeléssel összehasonlítva egyes tanulmányok szerint.

Tesztkérdések

1. A kizárólagos enteralis táplálás milyen eredményességgel idéz elő remissziót az újonnan diagnosztizált Crohn-betegekben?

- a) 10–20%-ban
- b) 30–40%-ban
- c) kb. 60–70%-ban
- d) mintegy 80%-ban
- e) 98%-ban

2. Milyen mértékű nyálkahártya gyógyulás várható kizárólagos enteralis táplálás mellett Crohn-beteg gyermekekben?

- a) 10–20%
- b) 30–40%

- c) kb. 60–70%
- d) több mint 80%
- e) 95%-ban

3. Milyen tápszer adása, illetve milyen táplálási mód ajánlott első lépésben a kizárólagos enteralis táplálás megvalósításakor?

- a) aminosav alapú tápszer adása nasogastricus szondán át
- b) szemielementáris tápszer adása szájon át
- c) polimer tápszer adása szájon át
- d) polimer tápszer adása nasogastricus szondán át
- e) szemielementáris tápszer nasogastricus szondán át

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!



Epidermolysis bullosa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülöttsztyálon

**Csoma Zsanett dr.¹, Meszes Angéla dr.¹, Kemény Lajos dr.^{1,2},
Nagy Nikolett dr.^{1,2,3}, Széll Márta dr.^{2,3}, Gyurkovits Zita dr.⁴,
Bakki Judit dr.⁴, Orvos Hajnalka dr.⁴**

¹SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged (Igazgató: Kemény Lajos dr.)

²MTA SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged (Igazgató: Kemény Lajos dr.)

³SZTE Orvosi Genetikai Intézet, Szeged (Igazgató: Széll Márta dr.)

⁴SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged (Igazgató: Pál Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Csoma Zsanett dr.

6701 Szeged, Korányi fasor 6. Pf. 427.

E-posta: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az epidermolysis bullosa betegségcsoport öröklődő, spontán vagy trauma hatására, lokalizált vagy generalizált hólyagképződéssel járó betegség, amelynek hátterében az epidermis vagy a dermoepidermalis junctio valamely strukturális komponensének genetikai defektusa áll. Terápiájában fontos a megfelelő helyi kezelés kiválasztása, a további sérülések és maradandó károsodások kialakulásának megelőzése. A klinikai diagnózis felállítását követően törekednünk kell a genetikai vizsgálat elvégzésére is.

KULCSSZAVAK epidermolysis bullosa, helyi kezelés, genetikai diagnózis

Esetleírás

Az édesanya III. terhességéből és III. szüléséből 38. terhességi hétre, 3300 gramm születési súllyal Apgar 10-10-10 állapotban sima hüvelyi szüléssel világra jött újszülöttnél közvetlenül megszületésekor észleltünk a jobb kéz III. ujján és a bal hüvelykujj alatti területen egy-egy lencsényi, illetve kisebb ujjbegynyi nagyságú felszínes hámfosztott területet. Cardiorespiratoricus adaptációja zavartalan volt. Tekintettel az ellátása során észlelhető szaporodó és progrediáló bőrelváltozásokra, bőrgyógyászati konzílium történt. Ekkor a bal tenyér és kézfej területén csaknem összefüggő felszínes hámfosztott terület, lesodródott hólyagfedél látszódott,

emellett a kezujjak és a lábujjak területén multiplex, lencsényi erodált, helyenként beszáradt pörkkel fedett léziók voltak megfigyelhetők, majd a szájnyalakártya, a lábszárok és a könyökök területén jelentek meg új léziók. Az újszülött családi anamnéziséből kiemelendő, hogy édesapjánál hasonló morfológiájú elváltozások álltak fenn csecsemő- és kisgyermekkorban. További családtag érintettsége nem ismert. A klinikai tünetek és a családi anamnézis alapján lokalizált epidermolysis bullosa simplex diagnózis került felállításra. A kezelés során, tekintettel a léziók felszínes voltára, helyi hámosító kezelést alkalmaztunk, amely mellett rendkívül gyors gyógyulási hajlam mutatkozott. Az újszülöttet gondozásba vettük (1. ábra).



1. ábra: A bal tenyéren, illetve bal kézfej területén is számos, helyenként összefüggő, felszínesen erodált, részben beszáradt hólyagfedéllel fedett területek, amelyek a hámosító kezelés mellett igen jó gyógyhajlamot mutattak



Az édesapánál és az újszülöttnél tájékoztatást és írásbeli beleegyezést követően genetikai vizsgálatot kezdeményeztünk. A genetikai vizsgálat során a lokalizált epidermolysis bullosa simplex háttérben álló keratin 5 és keratin 14 gének kódoló szakaszainak a direkt szekvenálását végeztük el. Vizsgálati eredményeink alapján a keratin 5 és keratin 14-es gének kódoló régióiban vad típusú szekvenációt találtunk, kóroki mutációnak imponáló eltérés nem igazolódott. Vizsgálati eredményeink tehát a lokalizált epidermolysis bullosa simplex klinikai gyanúját oki genetikai eltérés igazolásával nem tudták alátámasztani. Vizsgálataink azonban nem terjedtek ki a keratin 5 és keratin 14 gének nem kódoló szakaszaira, mint például az intronális szakaszok, a promóter régió vagy további nem transzlálódó régiók, ahol a klinikai tünetek kialakulásáért felelős oki genetikai eltérés szintén előfordulhat. Fontos továbbá megemlíteni, hogy az alkalmazott direkt szekvenálással génátrendeződések (deléciók, inzerciók) nagy része szintén nem vagy nehezen mutathatók ki. További vizsgálatokat tervezünk a keratin 5 és keratin 14 gének eddig nem vizsgált régióinak irányába, illetve más az epidermolysis bullosa simplex háttérben felmerülő további gének irányába, mint például a desmoplakin, plakophilin 1, plectin és $\alpha 6\beta 4$ integrin fehérjéket kódoló gének.

Epidermolysis bullosa betegségcsoport

Az epidermolysis bullosa betegségcsoport öröklődő, spontán vagy trauma hatására, lokalizált vagy generalizált hólyagképződéssel járó betegség. *Patomechanizmusának* alapja az epidermis vagy a dermoepidermalis junctio valamely strukturális komponensének genetikai defektusa. Ma már több mint 20 fajta fenotípusa ismert, a betegség spektruma igen széles, a kifejezetten enyhe, benignus formáktól, a súlyos, már születést követően generalizált bőr és nyálkahártya érintettséggel és igen magas mortalitási aránnyal járó manifesztációkig. Hagyományosan, a strukturális komponensek genetikai károsodásnak lokalizációjától függően három, nagyobb alcsoportot különböztethetünk meg. Az epidermolysis bullosa simplex csoport esetén az epidermis basalis vagy suprabasalis rétegében figyelhető meg a keratinocyták szétválása, a hólyagok, eróziók heg nélkül gyógyulnak. Junctionalis epidermolysis bullosában a lamina lucida magasságában, míg dystrophiás epidermolysis bullosában a basalis membrán alatt, a papillaris dermis felső részében észlelhető a szeparáció, ez utóbbi esetek egy részében a hólyagok súlyos, időnként torzító hegek hátrahagyásával gyógyulnak. A főbb

csoportokon belül is számos további altípust különböztethetünk meg az öröklődésmenet, a genetikai és molekuláris károsodás mértéke, a klinikai tünetek kiterjedése és súlyossága, illetve a potenciálisan társuló, egyéb szervi, szervrendszeri érintettség alapján is.

Differenciáldiagnosztikai szempontból egyéb, újszülöttkorban hólyagos tünetekkel járó genodermatosisok (ichtyosiform bullosus erythroderma, incontinentia pigmenti), infekciózus kórképek (intrauterin vagy neonatalis herpes simplex fertőzés, neonatalis varicella, scabies, congenitalis vagy neonatalis candidiasis, *Staphylococcus*, *Sptreptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* fertőzések), autoimmun hólyagos bőrbetegségek, egyéb, enyhe mechanikai behatásra kialakuló bullosus elváltozások (szopási hólyagok, szülési traumát követően kialakult ún. sugtiós hólyagok), valamint más ritka kórképek, úgy mint mastocytosis, toxikus epidermalis necrolysis, intrauterin epidermalis necrosis, congenitalis erozív és vesiculosus dermatosis, porphyria jöhetnek szóba.

Esetünkben a betegség igen jóindulatú, enyhe lefolyású formája áll fenn. Születéskor, illetve ezt követően a hólyagok, illetve eróziók főleg az acralis területeken jelentek meg, a testfelszín kis területét érintve. Az eróziók szuperficiális jellegűek voltak, maradandó hegek hátrahagyása nélkül, igen gyorsan gyógyultak, ezek alapján az epidermolysis bullosa simplex lokalizált variánsának fennállását valószínűsítettük. A kontrollvizsgálatok során a tünetek progresszióját nem észleltük, a korábbi lokalizációkban találtunk egy-két, általában már hámosodásnak indult léziót. Az epidermolysis bullosa simplex pontos előfordulási gyakorisága nem ismert, 1:30 000 és 1:50 000 között valószínűsíthető. A kórkép kezelésének két támpillére egyrészt a mechanikai behatások, sérülések lehetőség szerinti kerülése, másrészt a már kialakult elváltozások megfelelő helyi, palliatív kezelése. A korszerű hámosító kezelés mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a nem-adhezív kötszerek alkalmazására is, hiszen a sérülések kezelése során használt kötszerek eltávolítása további károsodásokat tud előidézni. Nagyon fontos emiatt a szülők megfelelő tájékoztatása és oktatása is. A genetikai vizsgálat kulcsfontosságú a helyes diagnózis felállításában, és elengedhetetlen a későbbi genetikai tanácsadáshoz is. Nagyon fontos a betegek hosszú távú, akár egész életen át tartó követése és gondozása, a komplikációk minél korábbi felismerése és kezelése, az epidermolysis bullosa ellátására specializálódott bőrgyógyászati központokban.



Summary

Diagnosis and treatment of epidermolysis bullosa simplex in a Neonatal Care Unit

Csoma Zs, et al. Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Hungary

Epidermolysis bullosa refers to a group of inherited skin disorders characterized by localized or generalized bullous lesions that develop spontaneously or as a result of friction or trauma. The pathogenetic background of the disorder is a genetic defect of the structural elements of the epidermis or the dermal-epidermal junction. During therapy, it is relevant to choose the adequate local treatment modalities with the aim of the prevention of further injuries and permanent disabilities. After the clinical diagnosis has been established, it is important to make efforts to obtain a correct genetic diagnosis.

KEYWORDS epidermolysis bullosa, local treatment, genetic diagnosis

Irodalom

1. Fine JD, Eady RA, et al: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008; 58:931-50.
2. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. Clinics in Dermatology 2012; 30:70-77.
3. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB (eds). Neonatal Dermatology (2nd ed). Elsevier-Saunders, 2008.
4. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds.). Braun-Falco's Dermatology (3rd ed). Springer, 2009.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). Dermatology (3rd ed). Elsevier-Saunders, 2012.

Útravaló–tudnivaló

- Az újszülöttek kb. 0,5%-ánál észlelhetünk az alkarok, a csuklók, a kezujjak dorsalis felszínén az erőteljes intrauterin szopási trauma eredményeként 0,5–2 cm-es átmérőjű hólyagok, illetve erodált terület jelenlétét.
- Kevésbé lokalizált, kiterjedtebb congenitalis bullosus, erodált bőrtünetek esetén elsősorban infekciózus kórképek, illetve az epidermolysis bullosa betegségcsoport merül fel differenciáldiagnosztikai szempontból.
- Kulcsfontosságú a korai és adekvát terápia felállítása, törekedni kell a strukturális károsodás szintjének meghatározására annak megállapítása érdekében, hogy melyik mechanobullosus betegség altípussal állunk szemben; ez kiemelt prognosztikai jelentőséggel bír.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz az epidermolysis bullosa betegségcsoporttal kapcsolatosan?

- a) Igen gyakori betegségről van szó.
- b) A hólyagok kialakulásának hátterében autoimmun folyamat feltételezhető.
- c) A betegségben spontán, vagy mechanikai behatásra alakulnak ki a hólyagok.
- d) Mindig rendkívül súlyos, kiterjedt tünetekkel jár.
- e) A hólyagképződés intrauterin infekció eredményeként jön létre.

2. Az epidermolysis bullosa diagnózisára és kezelésére igaz:

- a) Fontos a megfelelő helyi, hámosító kezelések megválasztása, az adhezív kötszerek kerülése.
- b) Genetikai diagnózis felállítására a tudomány jelenlegi állása szerint még nincsen lehetőség.
- c) A szisztémás kortikoszteroidok az elsődlegesen választandó gyógyszerek.
- d) Mivel a tünetek bakteriális infekció eredményeként alakulnak ki, fontos a lokális és szisztémás antibakteriális készítmények alkalmazása.
- e) Tekintettel arra, hogy a mechanikai behatások nem okoznak hólyagokat, nem szükséges korlátozás és elővigyázatosság a mindennapi életvitel során.

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 lipidek és a mozgás a tudományban és a művészetben

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, érzékeltetve 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.

Cseh Áron dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest

A múlt hónapban már a 19. Rezidens Szalont rendezték a Semmelweis Egyetem központi épületének szalonjában. A „rezidens” szó egyébként nem csak az egyetem befejezését követő 2 éves rezidensképzés orvosait jelenti, hanem itt azt is, hogy „ittthon, helyben” maradni. Ennek megfelelően a Rezidens Szalonban idősebb kollégákat is várunk, és kérjük, hogy szóljanak hozzá az adott témához, mondjanak el egy „útravaló–tudnivalót” a fiataloknak, hiszen egy fiatal kollégának olykor egyetlen eredeti és mély gondolat is meghatározó lehet.

Familiáris hypercholesterinaemia és a sztatínok

A mostani szalonban a *lipideket és a mozgást* választották fő témának. A tudományos rész előadójának Karádi István professzort kérték fel, aki nem-

zetközi hírű lipidanyagcsere-szakértő, a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi úti Belgyógyászati Klinikájának igazgatója. Előadásának címe „*A gyermekkori és felnőttkori lipidanyagcsere újabb ismeretei*”, ahol az akadémikus úr elmondta azt, hogy a lipidekkel kapcsolatos alapkutatási ismeretek egyre gyorsabban kerülnek be a klinikai gyakorlatba. „Útravaló–tudnivalóként” (take home message) megtudhattuk, hogy a zsírok szállítható formában, kilomikronként a szervezetünk legnagyobb molekuláit alkotják, továbbá az emelkedett vérzsírszintek akár neurológiai tünetekkel, pancreatitisszel és hasi görcsökkel is járhatnak. Fontos gyakorlati ismeret, hogy a gyermekkori magas koleszterinszint esetén mindig gondolni kell a *Familiáris hypercholesterinaemiára* (Frederickson II/a hyperlipidaemia). Ebben az autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató lipidanyagcsere-zavarban a központi elem az LDL-receptorok génmutációja, több száz ismert mutációval. Jelenleg a kórkép heterozigóta formája 1:500 arányban fordul elő a populációban, a homozigóták átlagos előfordulása pedig kb. 1:1 000 000. Az adott mutáció

következményeként csökken az LDL katabolizmusa és következményesen megnő a koleszterinszintézis mértéke, előidézve a súlyos atherosclerosisot. Extrém súlyos esetént már 2 éves korban is publikáltak myocardialis infarctust, de általában ezzel a kórképpel homozigóta formában „csak” huszoneves korban találkozhatunk.

A lipidcsökkentők legfontosabb képviselőiről, a *sztatínokról* megtudhattuk, hogy bár legújabbán diabetogén hatásuk került kimutatásra, de mivel egyértelműen csökkentik a kardiovaszkuláris halálozást, ezért 9:1 arányban győznek az érvek az ellenérvekkel szemben alkalmazásuk tekinteté-



Karádi István professzor úr a mozgásszegény életmód és a lipidanyagcsere kapcsolatáról tartott előadást (fotó: Kovács Attila)



ben. Ismertetésre kerültek a legújabb generációs koleszterinszint csökkentők is, amelyek már mRNS-szinten képesek befolyásolni a zsírsavcserét. Kiemelésre érdemes még, hogy a zsírsavszinteket legalább 5 évente ellenőrizni érdemes.

Mozgásábrázolás a fényképen és a festényeken

Korniss Péter, fotográfus „A mozgás és a pillanat a fotóművészetben” címmel 20 képéből álló válogatását mutatott be. A Kossuth díjas és Pulitzer-emlékdíjas fotóművész Robert Capa hitvallásával összhangban („Ha nem jó a képed, nem voltál elég közel”), de azt kiegészítve ars poeticáját így fogalmazta meg: „Ha nem jó a képed, nem voltál elég közel az emberhez”. Képein sajátos technikával a mozgást a mozdulatlansággal szembeállítva, a fényképezőgép képességeinek határait feszegetve mutatja be egyedülálló módon. Ezt követően Fertőszögi Péter művészettörténész „A mozgás ábrázolása az ókori görögöktől a futurizmusig” címmel tartott a korábbi előadásaihoz hasonló lenyűgöző bemutatót. Előadásában néhány meghatározó kép segítségével: az őskori sziklarajzoktól az ókori műveken át a kortárs festőművészet képein mutatta be a mozgás ábrázolásának művészettörténeti mérföldköveit.



(fotó: Kovács Attila)



(fotó: Kovács Attila)

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



Arcrekonstrukciók a képzőművészet eszközeivel

König Frigyes

Magyar Képzőművészeti Egyetem

A művészeti anatómia az európai reneszánsz korában született meg, képzőművészek és kutató orvosok együttműködésének eredményeként. A Magyar Képzőművészeti Egyetemen több mint száz éve folyik képzőművészek számára a művészeti anatómia oktatása. A tantárgyat *Székely Bertalan* alkotta meg, később az orvosi egyetem professzorai tanították, mint például *Tellyesniczky Kálmán*. A tárgy korszerű oktatását azonban, a huszadik század közepétől, hazánk egyik legkiemelkedőbb művész és tanár egyénisége, *Barcsay Jenő* alakította ki. Művészeti Anatómia című könyve, ami a mai napig nem veszített érvényességéből, az egyik legnagyobb példányszámban kiadott magyar könyv, tizenhét nyelvre fordították le. A kötet létrehozásában *Dr. Somogyi Barnabás* is segített, követve azt a reneszánsz példát, amikor a művészet és a tudomány képviselői gyakran együttműködve hoztak létre eredményeket. Jelenleg a neves előd nyomdokain, a kor ismereteinek figyelembe vételével folyik az oktatás, amelynek célja az emberi test tanulmányozása, a háromdimenziós térbeli struktúrák, formák elemzése, összefüggéseik feltárása és rögzítése a rajzolás eszközével. Érdekességgént megemlítem, hogy az 1980-as években *Szentágothai János* professzor az orvosi képzést kiegészítő alapfokú rajzoktatás bevezetésének gondolatával foglalkozott, pontosan azért, mert a rajzolás folyamata közelebb visz a térbeli dolgok, valamint azok összefüggéseinek értelmezéséhez.

A Képzőművészeti Egyetem Művészeti Anatómia, Rajz és Geometria Tanszéke az elmúlt évtizedekben szoros kapcsolatot épített ki a Semmelweis Egyetemmel, *Dr. Tulassay Tivadar*, *Dr. Sótonyi Péter*, *Dr. Szél Ágoston* előzőekenysége révén hallgatóink részt vehettek *Dr. Fejér Zsolt*, *Dr. Matolcsy András* foglalkozásain. A Semmelweis Kiadó igazgatója, *Táncos László* segítségével publikációkat sikerült megjelentetni. 2010-ben *Kovács Loránd Olivér* régész, a Magyar Nemzeti Múzeum munkatársa, kéréssel fordult hozzám, hogy működjek közre a 62. számú főút elkerülő szakaszának építéséhez kapcsolódó régészeti feltárás rajzi dokumentációjának elkészítésében. E mellett feladatom, arcreekonstrukciók készítése volt. A szinte a teljes középkort felölelő falutemető embertani anyagának vizsgálata rendkívül érdekes feladatnak bizonyult. Korábban már készítettem néhány arcree-

konstrukciót, a kérdés már régóta foglalkoztatott, vajon mennyire lehet hiteles egy ilyen próbálkozás. A területnek komoly története van, több iskola, eljárás és módszer próbált már megbirkózni e különös feladattal.

A fejreekonstrukció művészete

Az utóbbi időben számos fejreekonstrukcióval találkozhattunk múzeumokban, különféle publikációkban, s tapasztalhattuk, hogy a különböző műhelyek, alkotók, milyen megoldásokat találtak. Korunk technikai eszközei sokban segítik a munkát, azonban úgy látom, hogy ezek eredményes alkalmazásához nélkülözhetetlen a képzőművészeti tudás. A terület egyik legismertebb szakembere *Richard Neave*, a Manchesteri Egyetem orvosi fakultásának munkatársa, aki munkájához igénybe veszi a legfejlettebb eszköztárat, képzőművészeti tanulmányokat folytatott korábban. Részemről a képzőművészeti-anatómiai, rajzi eljárást részesítem előnyben. A döntést nemcsak a szakmai háttér, hanem elvi hozzáállás is motiválja. A manapság gyakran látható háromdimenziós, színes, üveg-szemmel és eredeti hajjal készült fejreekonstrukciók valóban élethűnek hatnak, s a nézőben azt az érzetet keltik, hogy az „újratereztett ember” szinte megszólal. A plasztikai megjelenítés a véglegesség látszatát kelti. Úgy gondolom, hogy a koponya alapján történő rekonstrukcióról sohasem lehet azt állítani, hogy pontosan ábrázolja a valaha élt ember megjelenését, mivel az élő ember arca sok apró plasztikus részlet összességéből áll össze, nem is beszélve például tekintetének nehezen megfogható sajátosságáról. Ezért úgy gondolom, hogy a plasztikus megjelenítéssel szemben a kétdimenziós grafikai megoldás absztrakciója, kellő távolságtartással és a továbbgondolás lehetőségével, mértéktartóbb és etikusabb megoldási kísérletet kínál.

Hogyan jön létre a koponyából az arc?

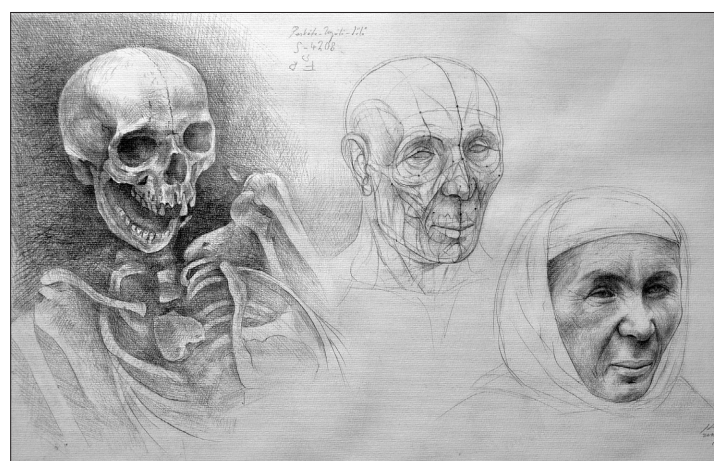
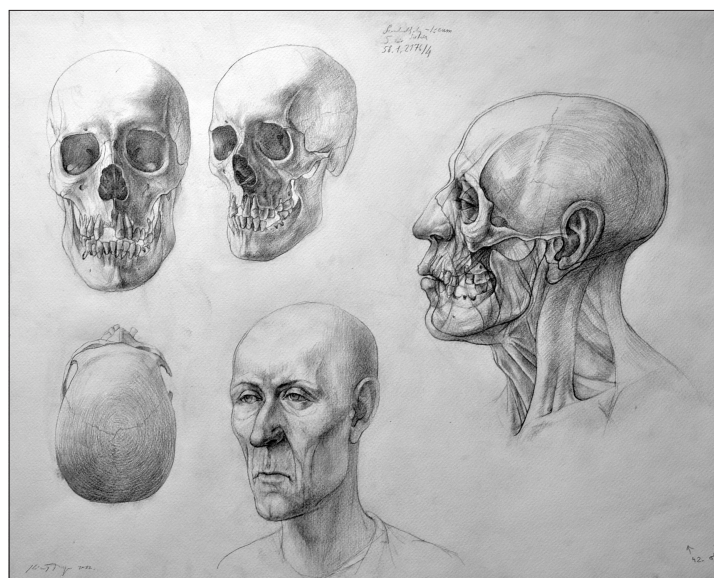
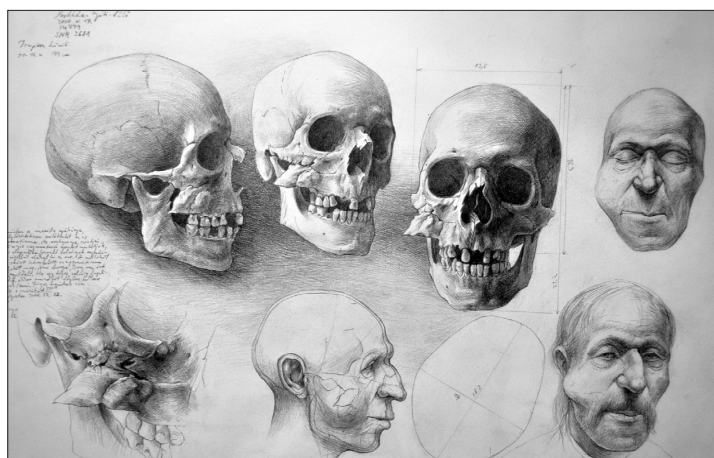
Arcreekonstrukcióim alapja mindig az emberi koponya volt. Első fázisként több nézőpontból részletes rajzokat készítettem. A rajzolás során számos megfigyelést tehettem, amelyek rajzi megoldása során folyamatosan bővültek ismereteim a valaha élt személy kinézetéről, mivel a koponya jellegzetességei, arányai határozzák meg leginkább az emberi fej karakterét. A viszonylag sok időt igénybevevő folyamat során megismertem a sérülések, anomáli-



ák, rendellenességek lenyomatait, formáit, ezek összességéből lassan kibontakozott egy összkép, a valaha élt személy általános formai jellemzői. Ezt követően újra megrajzoltam a koponyát, mintegy átismételve az eddig megszerzett ismereteket, és ha szükséges volt kiegészítettem az adott esetben hiányzó részleteket annak érdekében, hogy lehetőleg ép állapotú szerkezet képe álljon rendelkezésre a továbbfolytatáshoz. Erre a rajzra szerkesztettem az arcizmok rendszerét, majd a porcos alkotóelemek ábrázolása következett. A következő rajzon a lágyrészek átlagos vastagságát figyelembe véve összefoglaltam a sok részletet, s ennek eredményeként alakult ki a karakter.

Szent László koponyaerekjéje

Dr. Patonai Lajos 2012-ben kereste meg tanszékünket, hogy vegyünk részt a Szent László koponyaerekjéjét vizsgáló kutatócsoport munkájában. A feladat az eddigiekhez képest különleges volt, hiszen mások is foglalkoztak már velünk párhuzamosan a kérdéssel. A rekonstrukció elkészítéséhez rendelkezésünkre bocsátották a hermában őrzött koponya másolatát. Az egyik legizgalmasabb kérdés a hiányzó állkapocs rekonstrukciója volt. A kísérlet érdekes része volt az, hogy a koponya arányrendszeréből és a felső állcsontból hogyan tudjuk kikövetkeztetni a hiányzó mandibulát. Mi a képzőművészeti hagyományból, tapasztalatból és tehetségből indultunk ki, szemben a tudományterületek módszereivel. 2013 tavaszán meg is történt a szembesítés. Kutatási programunk eredményeit a Győri Székesegyház kiállítótermében 2013 nyarán mutattuk be, amit rengetegen néztek meg a nyár során. Tanszékünk számára ez jelentős elismerés, azonban tisztában vagyunk azzal, hogy nem mi rajzoltuk meg Szent László képét, hanem az a nagyszerű ismeretlen művész, aki a hermát alkotta. Az ő műve marad ugyanis az, aminek a képe feldereng bennünk akkor, amikor történelmünk nagy alakjára gondolunk.



Kőnig Frigyes (1955-)

Kőnig Frigyes 1955-ben született Székesfehérváron. 1975-82 között a Képzőművészeti Főiskolán folytatta tanulmányait. 1980 óta kiállító művész. 1990 óta tanít a Magyar Képzőművészeti Egyetemen Művészeti Anatómia, Geometria és Rajz Tanszékén, aminek 2004 óta tanszékvezetője. 2000-ben szerzett DLA fokozatot, 2002-ben habilitált. 2005-13 között az Egyetem rektora. Alkotásai megtalálhatók jelentős köz- és magángyűjteményekben. Alkotóként az ábrázolás hagyományaira helyezi a hangsúlyt, a tér és idő megjelenítésének lehetőségeit vizsgálja, szisztematikus kutató és gyűjtőmunkát végez, a művészet és tudomány határterületén dolgozik, számos publikációja és könyve jelent meg.