

Vásárhelyi Barna
Semmelweis Egyetem

Laborvizsgálatok kritikus
állapotú újszülötteknél

Esettanulmány

Esettanulmány

H.F nőbeteg

Hemokoncentráció (Ht: 65%)

Shock (40 Hgmm alatti vérnyomás, 120/perc pulzus)

Testszerte ödémák (100 ml/ttkg extra víz)

GFR: 20 ml/perc

Súlyos hemolízis

Hőmérséklet-regulációs zavar

Sarcopenia

Májelégtelenség

Immunszuppresszív állapot

77 ÉVES, 58 KG

VÉGÁLLAPOT



3,2 KG, 5 órás

FIZIOLÓGIÁS ÁLLAPOT

A világra jövetel, mint a legnagyobb kaland:

- azonnal meg kell tanulni:
 - Önállóan lélegezni
 - Keringést fenntartani
- pár órán belül meg kell tanulni:
 - Táplálkozni
 - Kiválasztani
- pár napon belül meg kell tanulni:
 - Méreganyagokat semlegesíteni

RÁADÁSUL TELJESEN EGYEDÜL

A FOLYAMAT NEVE: PERINATÁLIS ADAPTÁCIÓ

- Születés utáni azonnali adaptáció
 - Kardiovaszkuláris
 - Pulmonális
 - Metabolikus
 - Hőháztartás
- Születési utáni 2-7 napos adaptáció
 - Gasztrointesztinális
 - Folyadékterek
 - Renális
 - Haematológiai
- Hosszútávú adaptáció
 - Immunológiai
 - Neurológiai

RÁADÁSUL LÉNYEGES KÜLÖNBSÉGEK VANNAK:

- Gesztációs idő
(posztkoncepcionális hét)
- Érett újszülött (37-41. geszt. hét)
- Koraszülött (AGA) (<37. geszt. hét)
- Posztmaturus újszülött (> 41. geszt. hét)
- Intrauterin sorvadt újszülött (SGA) (<10 percentil)
- Fiz. szül. súly:
 3250 ± 700 g

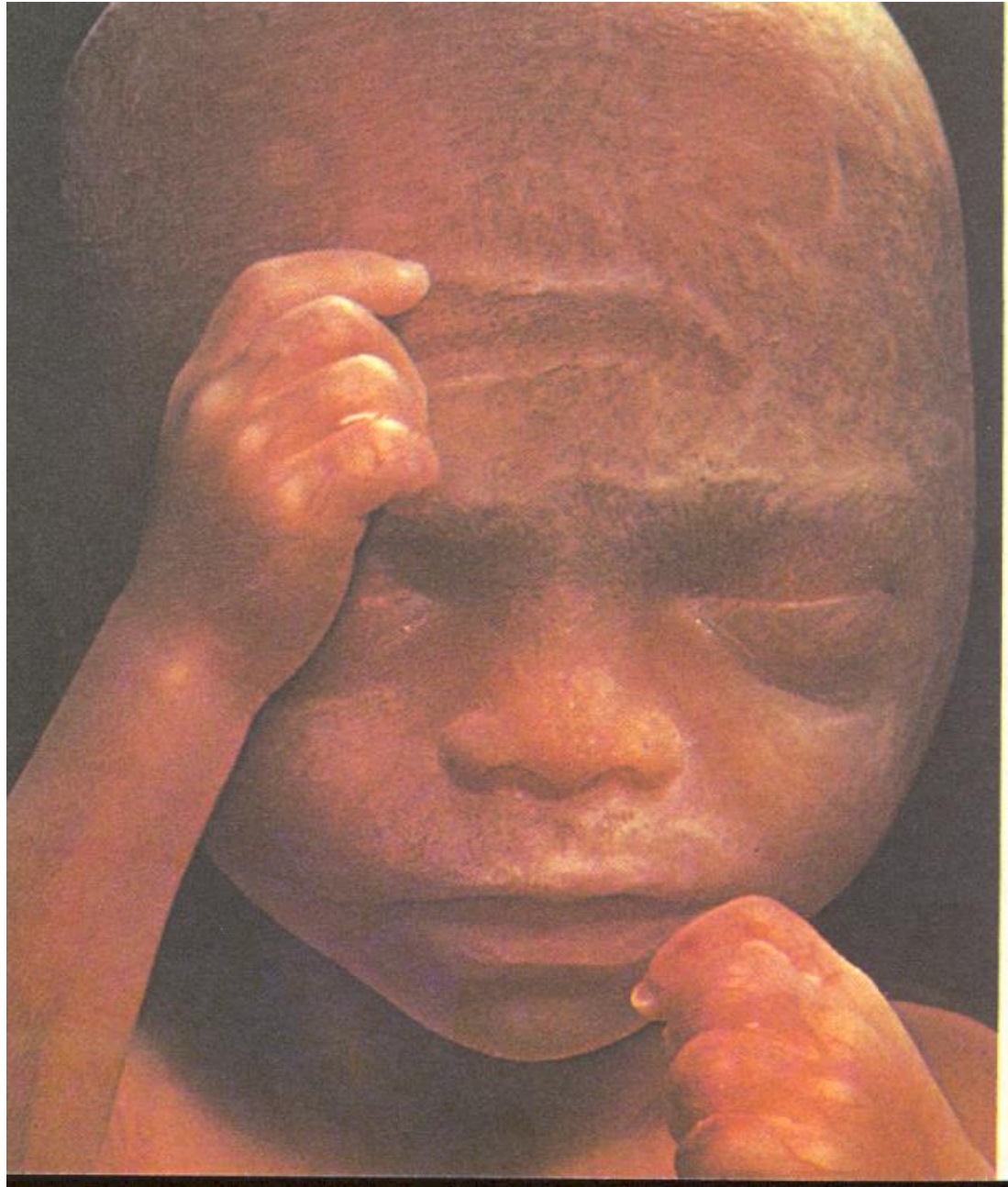


Vitális funkcióért felelős szervek adaptációja.

- Kardialis adaptáció → percek
- Pulmonális adaptáció → percek

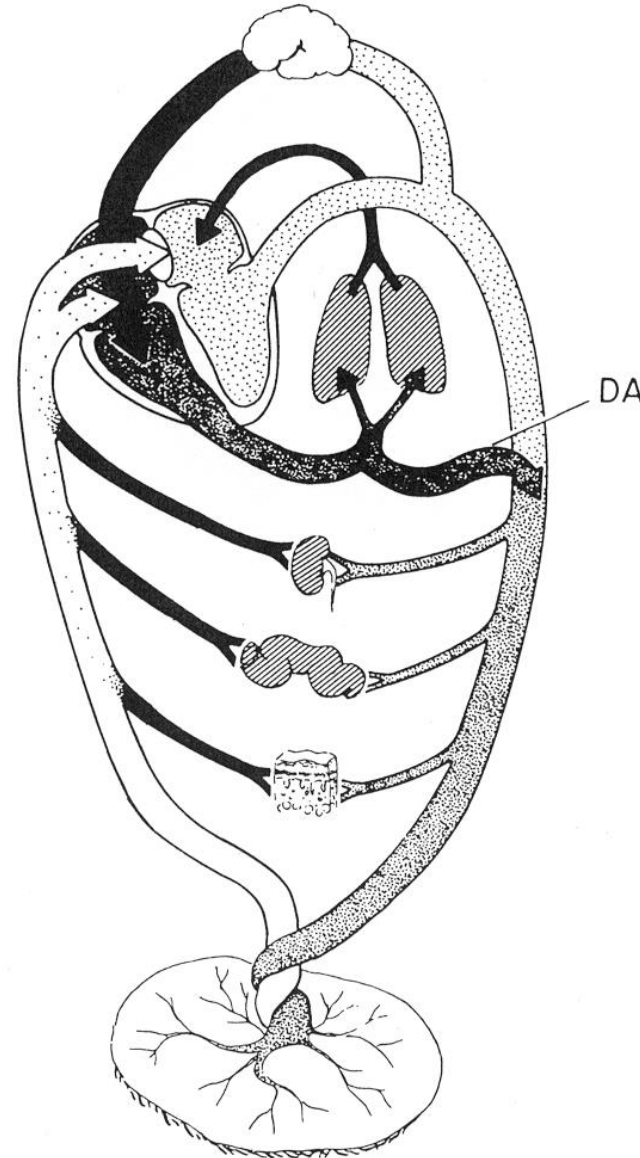
Az adaptáció zavara azonnali életveszélyes állapotot eredményezhet.

A fötális keringés átrendeződése



A főtális keringés

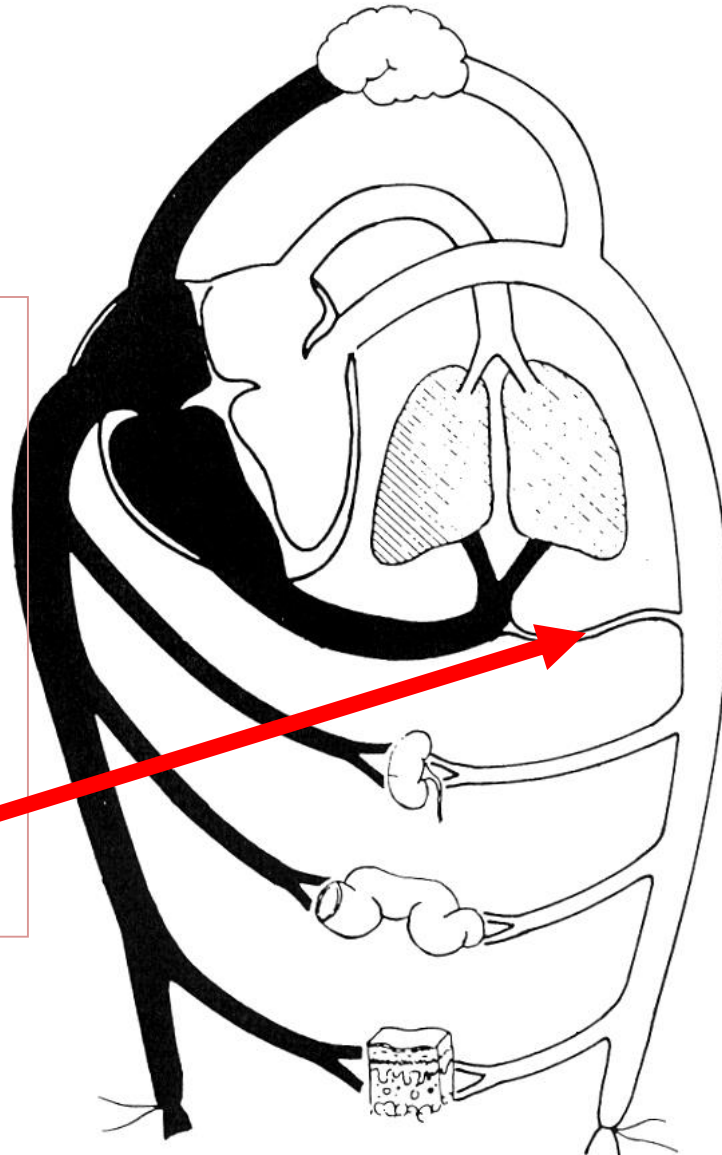
A főtális keringést a shunt-ök jellemzik. A főtális tüdőkeringés minimális, az elvezetést a ductus arteriosus Botalli végzi.



Neonatális keringés

Az egészséges újszülöttnél funkcionálisan, majd anatómiailag is záródnak a shunt-ök

Legnagyobb jelentősége a ductus arteriosusnak van (Botall vezeték)



Fötális-neonatalis haemodinamika

- Párhuzamos keringés shunt-ök
- JK a szív munkájának 60 %-át végzi
- Preductális aortaflow a PTF 10 %-a
- Ductus art. 60 %
- Tüdőkeringés 4-7%
- pO2 aortában: 20-28 Hgmm

- Tüdő rezisztencia 80%-kal csökken
- TPVR emelkedik
- 10-15 órán belül funkcionálisan záródnak a shunt-ök
- a fötális keringés 2 napon belül felnőtt típusúvá válik

Fötális-neonatalis tüdőfunkciók

- Véráramlás alacsony
- Folyadékkal telt
40-60 ml, pH: 6.4, fehérje:
300 mg/dl
- Amnionfolyadék szerepe
- REM fázisban légző-
mozgások

- Első belégzés: 10-70 ml/0,5
sec
- Első légvét: 50 ml levegő
(FRC 20-30 ml)
- Első kilégzés: 20-30 ml
- Első légvétel ingerei
Kémiai,
Hőmérséklet, taktilis, Kzs
lezására

- Demográfiai mutatók
- Születés utáni azonnali adaptáció
 - Kardiovaszkuláris
 - Légzőrendszer
 - **Zavaruk nem okoz akut életveszélyt**
 - Hőháztartás
- Születési utáni 2-7 napos adaptáció
 - Gasztrointesztinális
 - Folyadékterek
 - Renális
 - Haematológiai
- Hosszútávú adaptáció
 - Immunológiai
 - Neurológiai

Újszülött fiziológia

GI traktus

- A magzat a 17. GH-től kezdve nyel: 20 ml/ó
- A GI rendszer motoros működése érett
- A GI rendszer transzport és szekretoros funkciói éretlenek

- Születés után telik meg a GI levegővel: vékony belek: 2-12 ó vastagbél: 24 ó
- Első széklet 24 ó belül (meconium)
- A meconium 3-4 nap alatt ürül ki (átmeneti széklet)
- Colonizáció

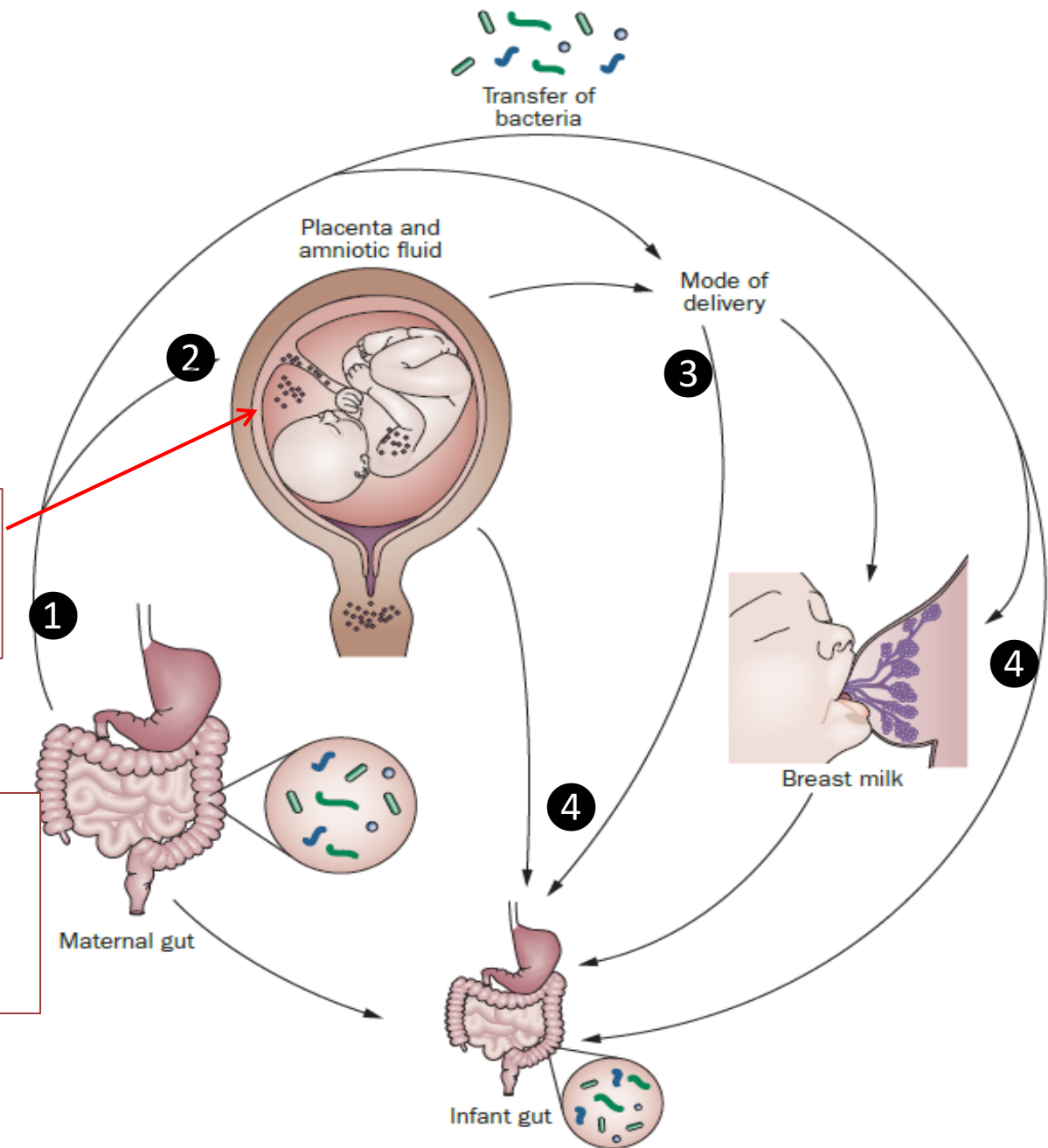
Nature Reviews Gastroenterology and
Hepatology 9, 565-576 (October 2013)
doi:10.1038/nrgastro.2012.144

Microbial contact during pregnancy intestinal colonization and human disease

Samuli Rautava, Raakel Luoto, Seppo
Salminen & Erika Isolauri

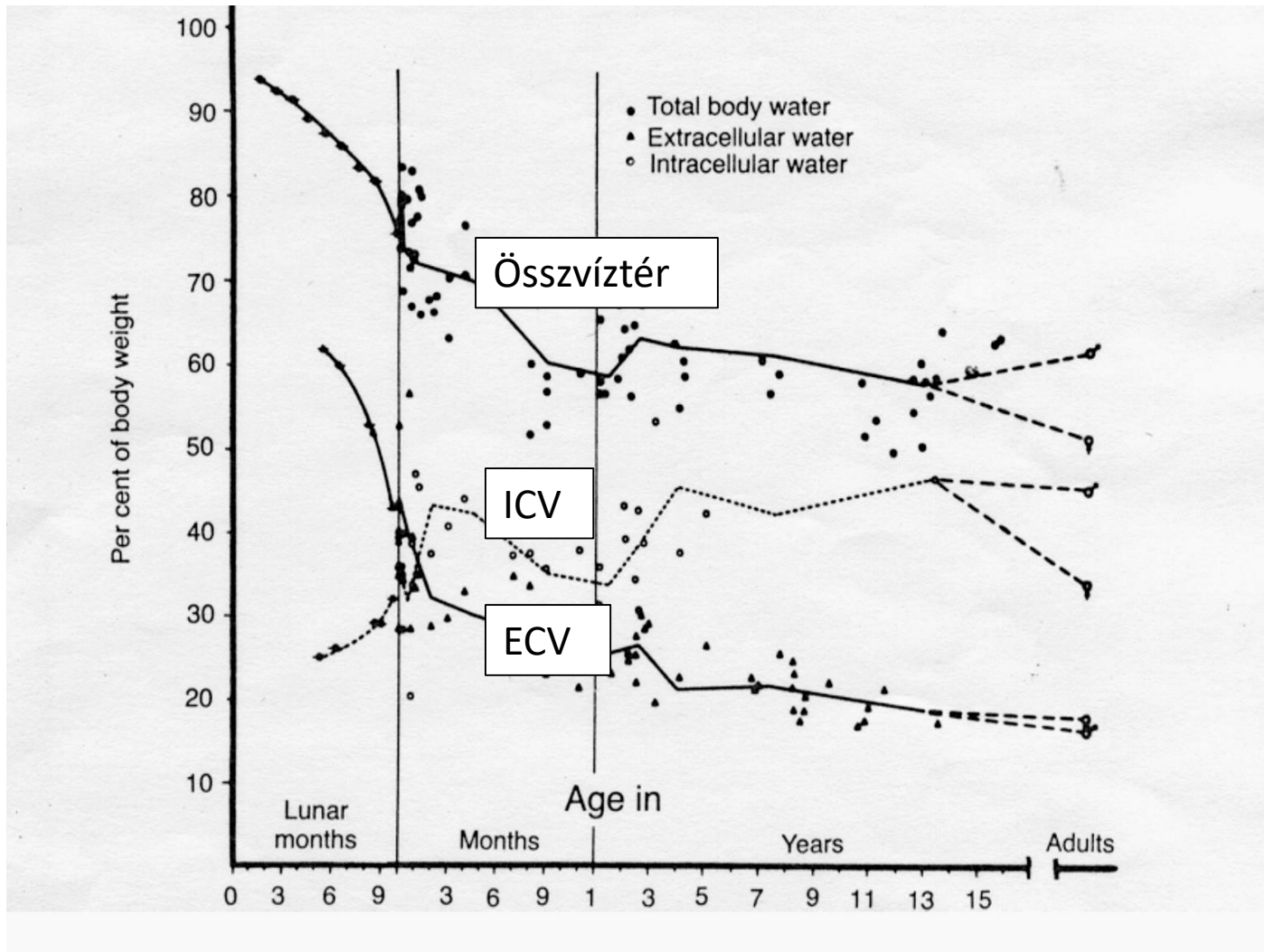
Paradigmaváltás:
Az amnion-folyadék
nem steril.

Az élettani mikrobiom
kialakulását a szülés
természetes módja és a
szoptatás segíti elő



Body water compartments

Friis-Hansen BJ: Pediatrics 1961.



Vízterek a posztnatális adaptációban

- A fötális ECV növekedett
- Mind érett újszülöttek, mind koraszülöttek testtömege jelentősen csökken a születés után (a folyadékterek fiziológiás adaptációja)
- A folyamatot az **ECV izotóniás kontrakciója** eredményezi
- Nátrium (és víz) vesztes a **vesén keresztül**

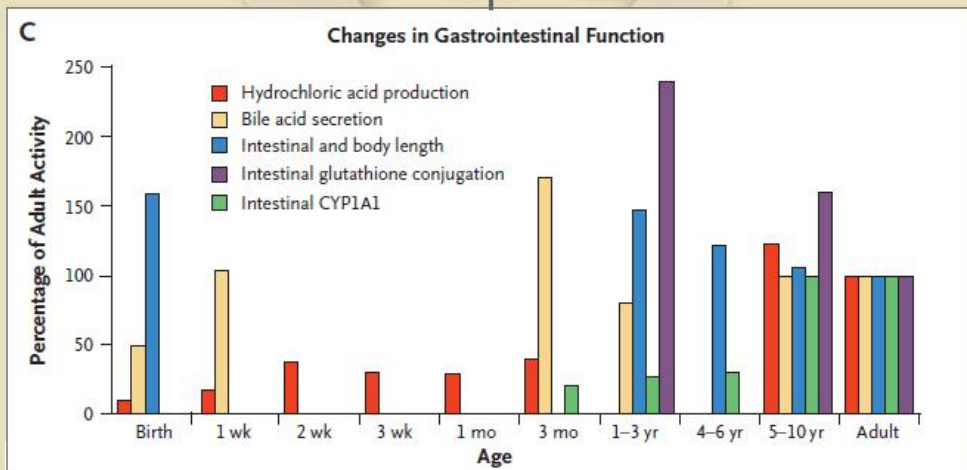
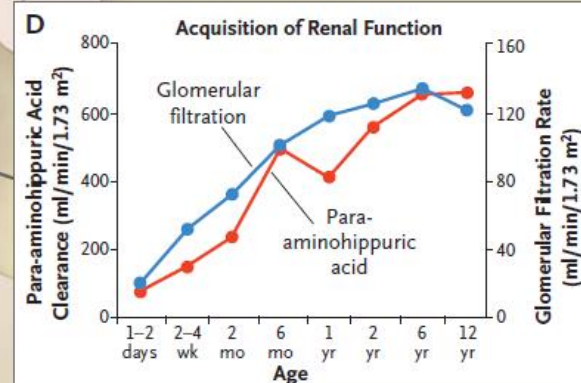
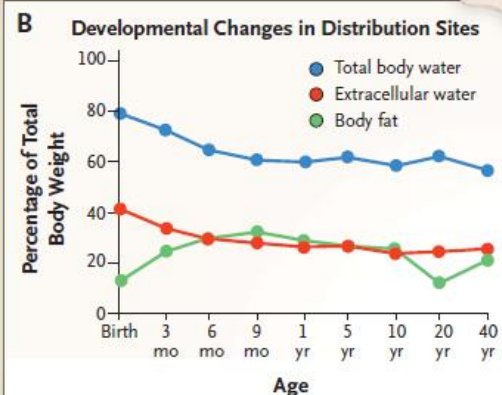
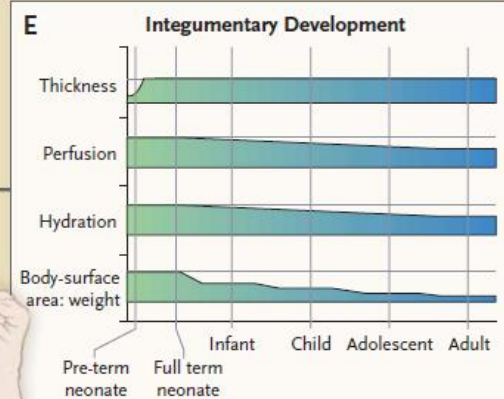
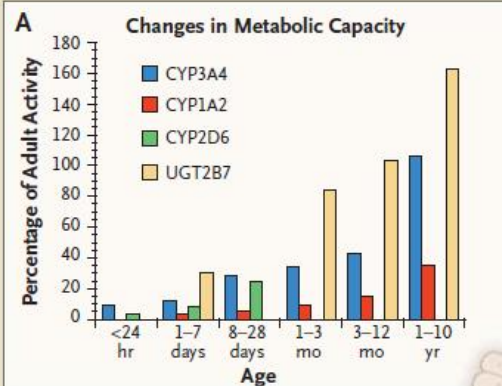
Újszülött fiziológia

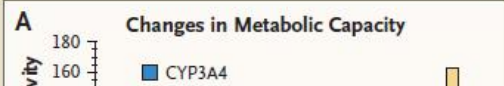
Veseműködés

- Foetalis vizelet szerepe (amnionfolyadék).
- Foetus renális vérátáramlása alacsony.
- GFR minimális.
- Renális érellenállás magas.
- Éretlen tubulusok.

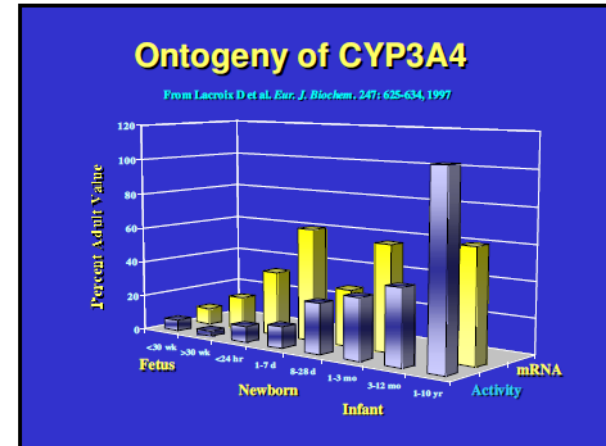
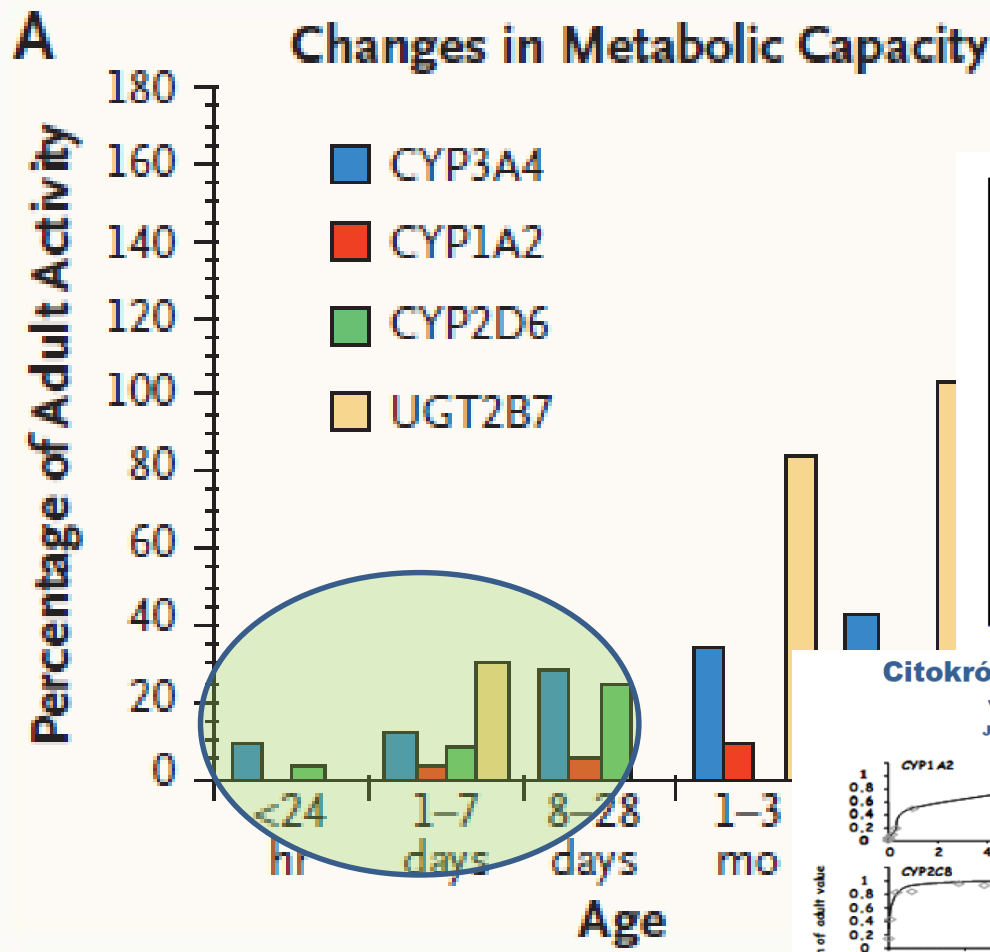
- Vazoaktív hormonok koncentrációja magas.
- Receptoraik alul-reguláltak.
- A hormonok a nephrogenézisben (IGF-1) és az angiogenezisben (Ang II) is szerepet játszanak.

Első vizelet: szülőszobán: 20 %, 24 ó belül: 92 %.
36 órán túli vizelethiány kóros!

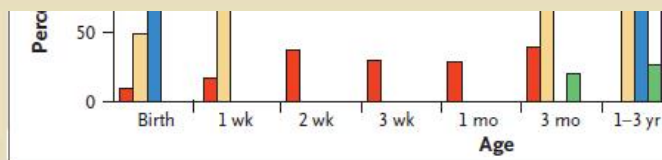
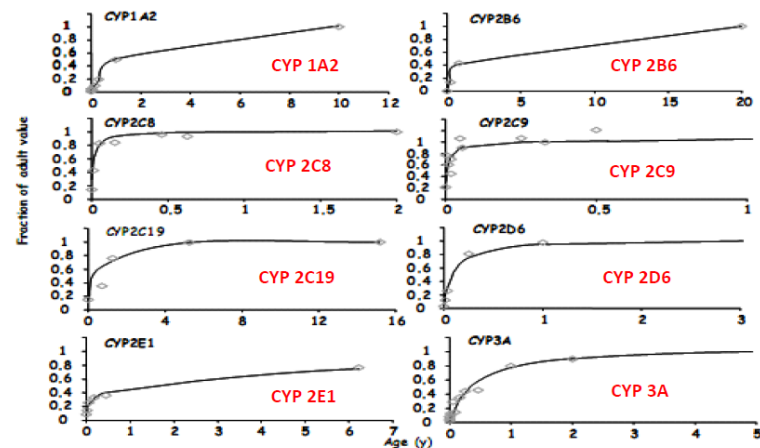


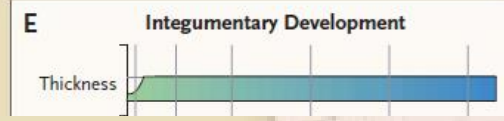
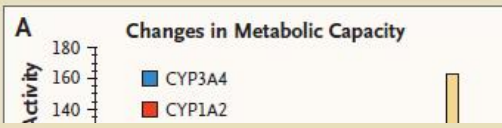


B Percentage of Total

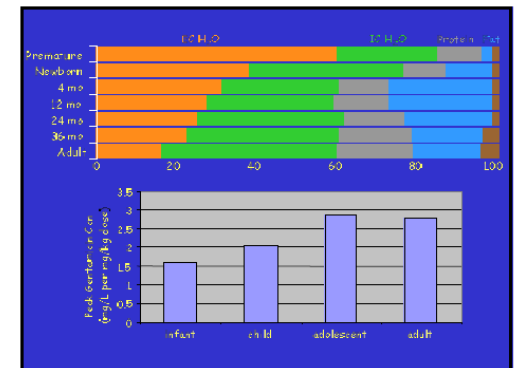
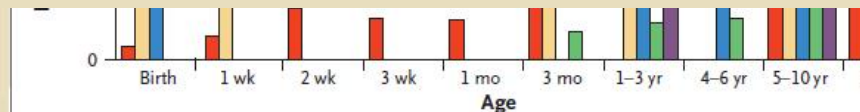
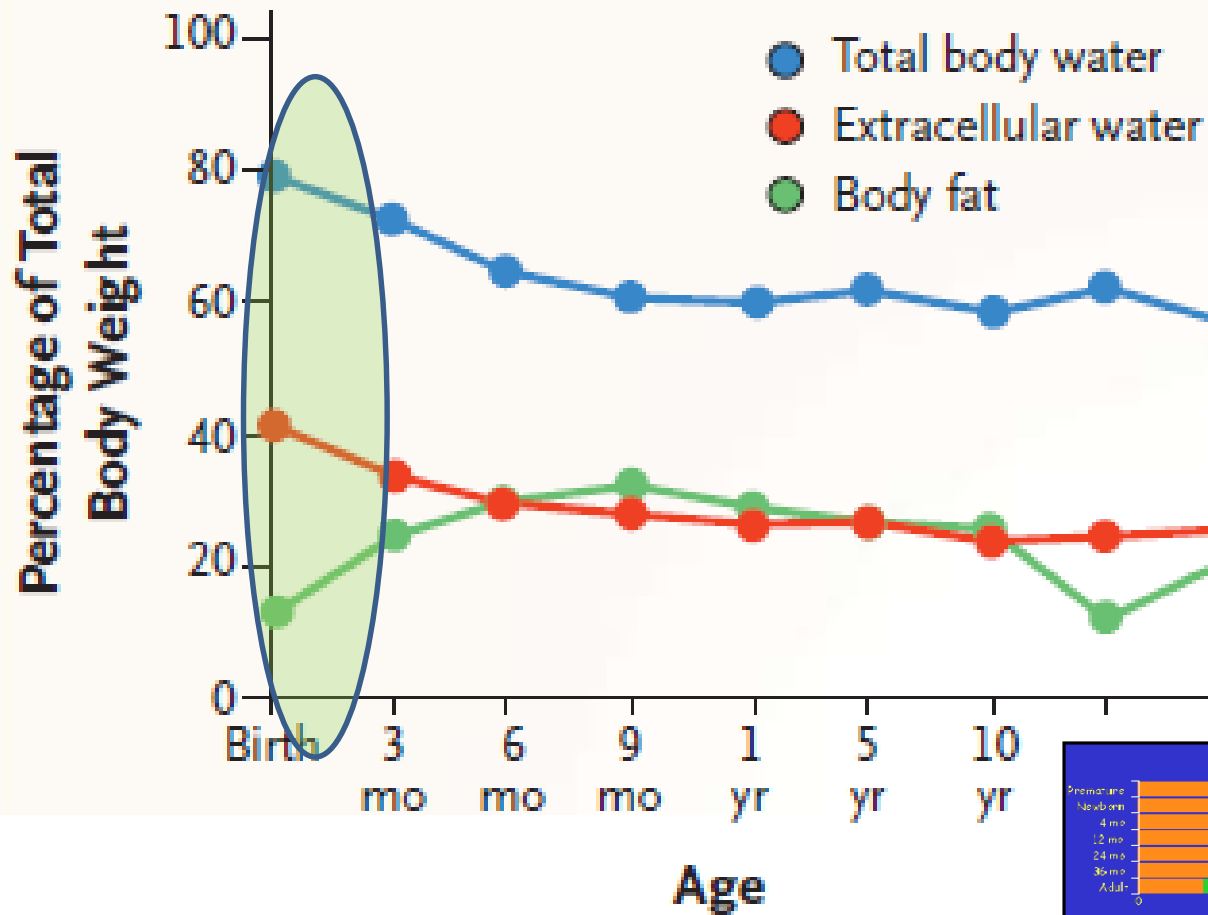


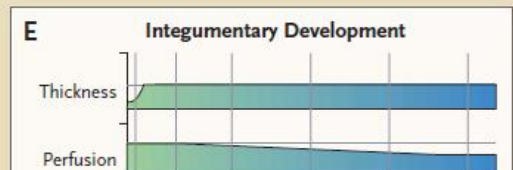
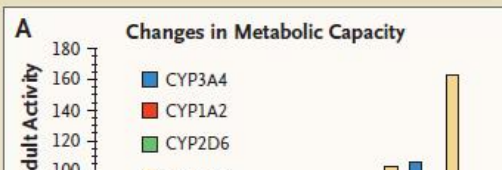
Citokróm expresszió/aktivitás felnőtthez viszonyítva, 0-12 év között
Johnson TN et al. Clin Pharmacokin 45:931-56, 2006



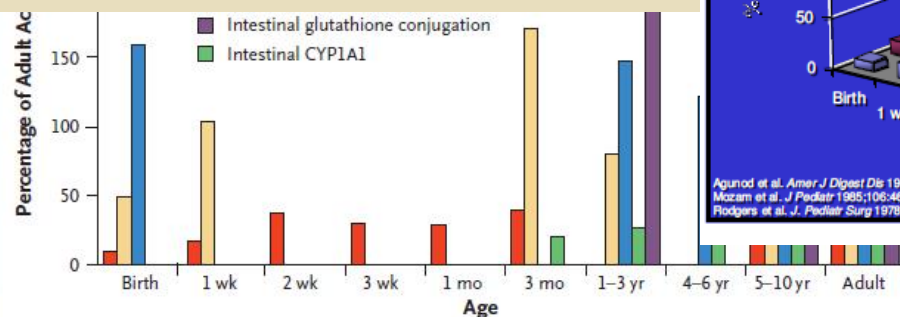
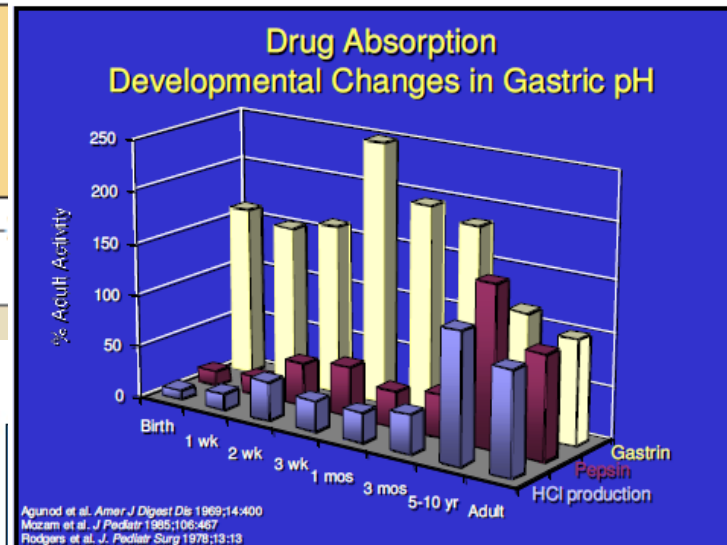
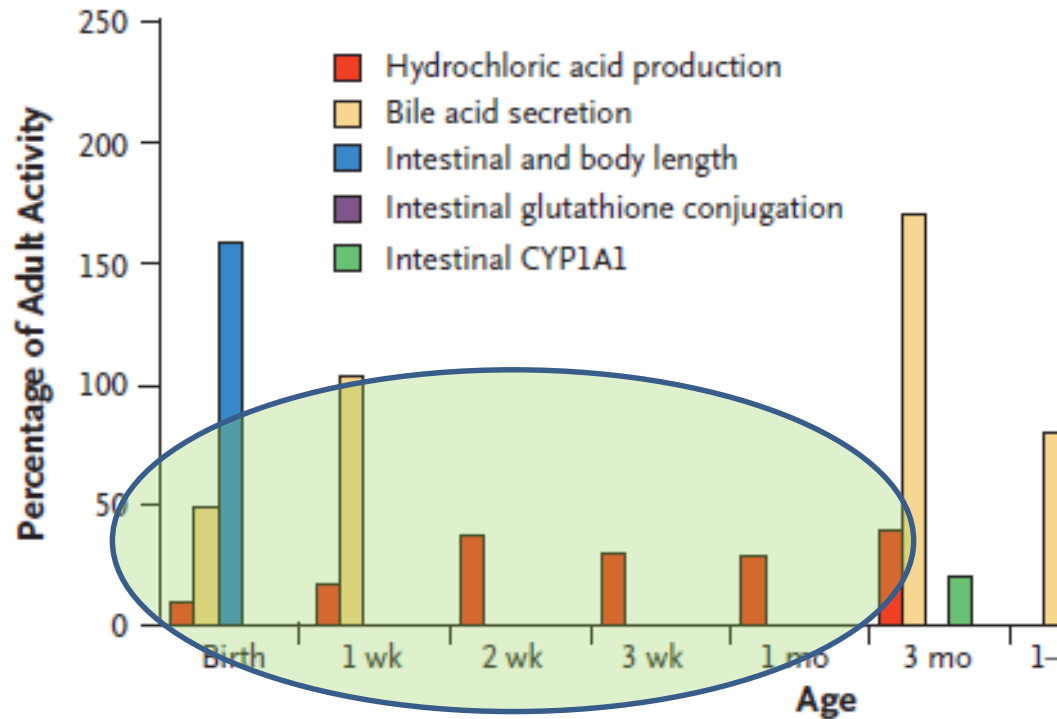


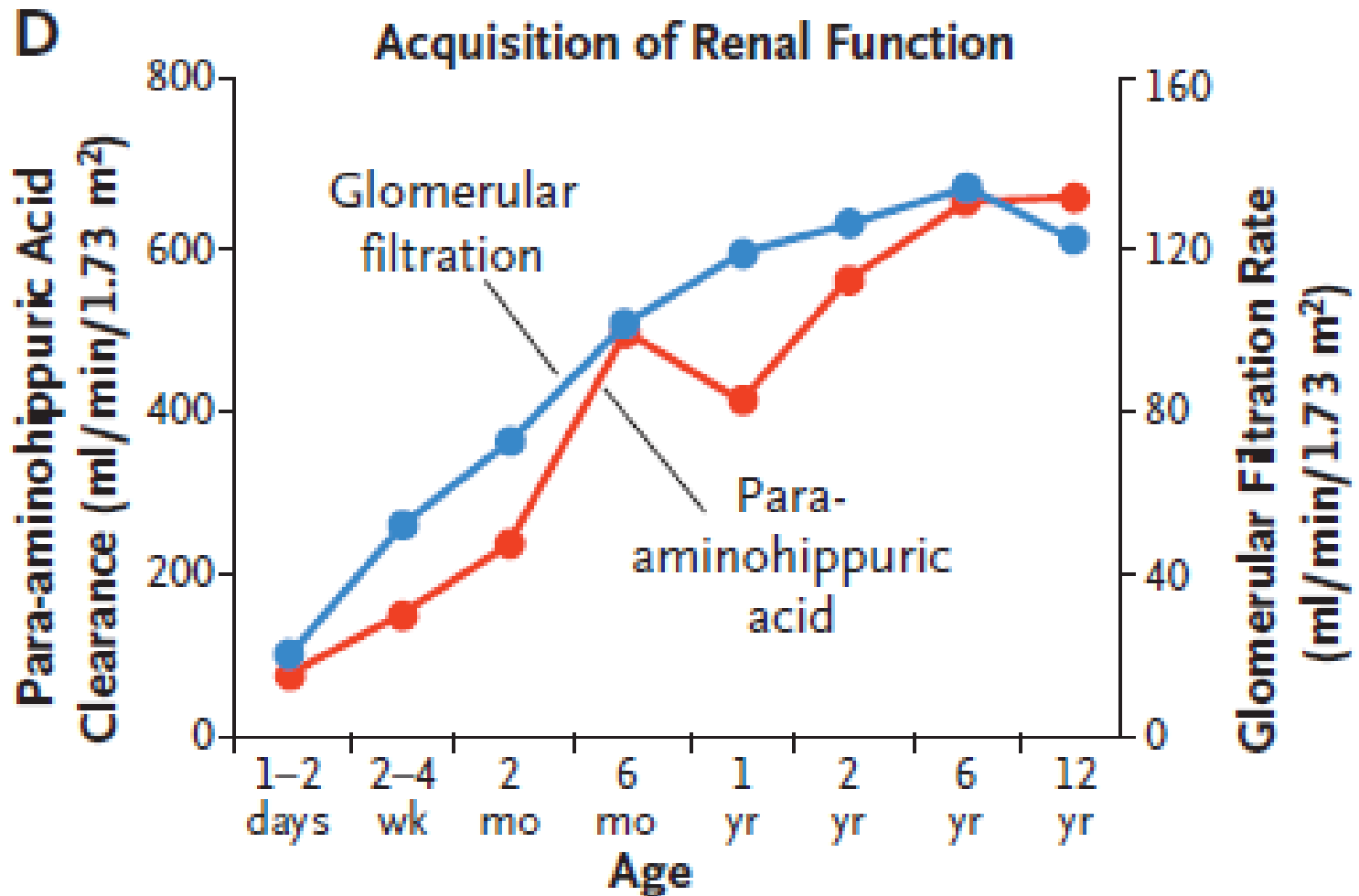
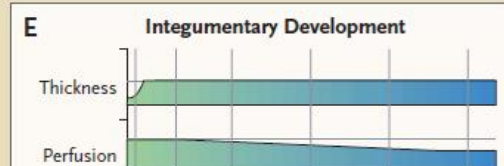
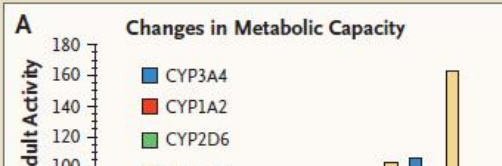
B Developmental Changes in Distribution Sites

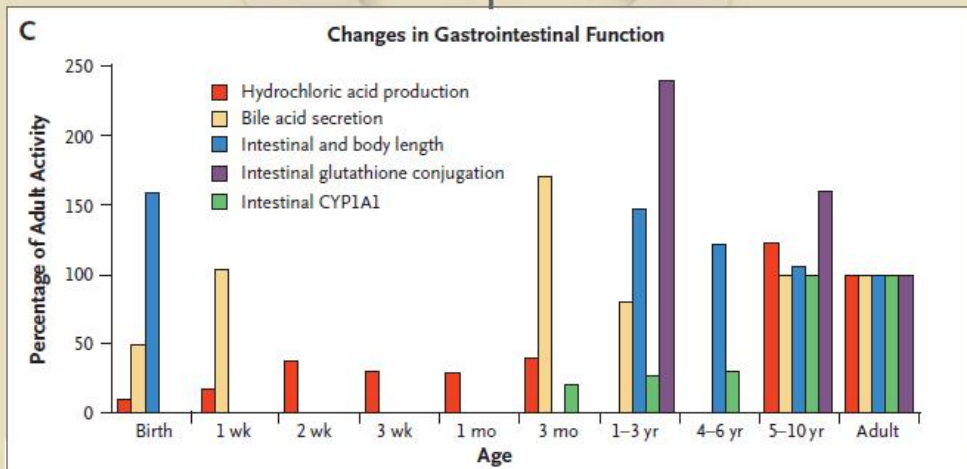
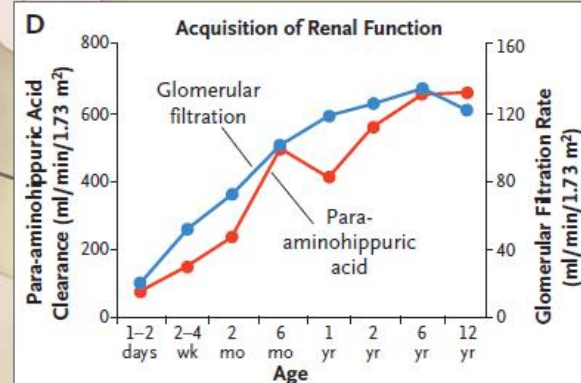
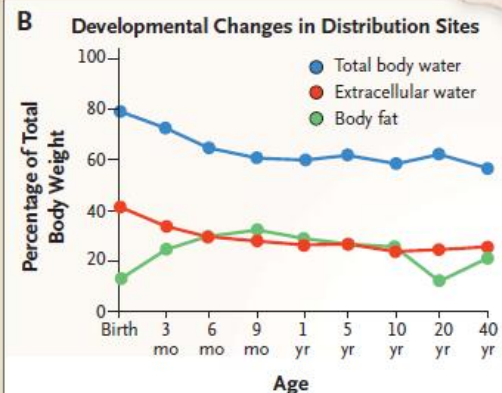
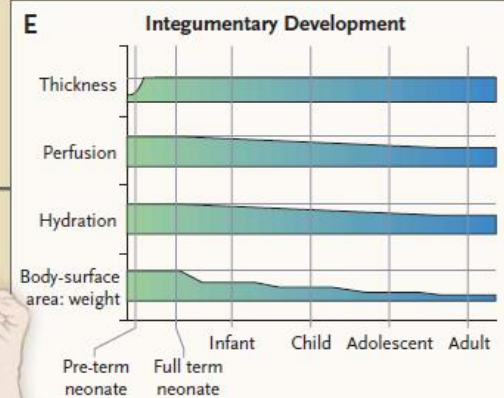
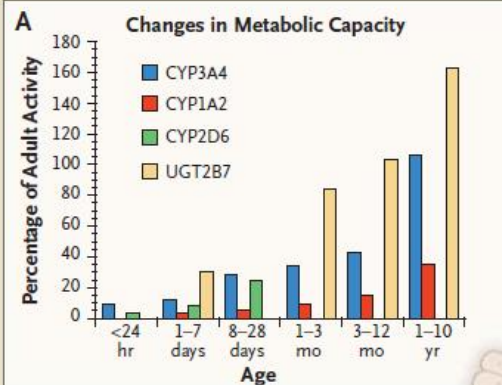




C Changes in Gastrointestinal Function







Egészséges újszülötteknél is fiziológiásan

METABOLIZMUS

- Számos gyógyszer CYP enzim aktivitása kicsi vagy elhanyagolható
- Vesén át ürülő gyógyszer mennyiség limitált
- Nagyon gyorsan változhat a keringés, metabolizált mennyiséget érintheti
- Bőr felszíne, bőr perfúziója nagyobb

FELSZÍVÓDÁS

- Oralis adás esetén sav érzékeny vegyületek felszívódása fokozott
- Bélhám enzimek éretlenek, csökkent felszívódás

MEGOSZLÁS

- Albuminszint alacsony, szabad hormonszint nő
- Vízdékonny anyagok megoszlási térfogata nagyobb, zsírdékonnyaké kicsi
- Vízterek markánsan eltérőek (test zsírtartalom KICSI,
víz-tartalom NAGY)

Egészséges újszülötteknél is fiziológiásan

KIÜRÜLÉS

- Éretlen a glomerulus filtráció
- Éretlen a tubularis funkció
- Alacsony a renális perfúzió
- Ozmotikus grádiens még nincs kialakulva

FEJLŐDÉSTANI JELLEMZŐK

- Egyes receptorok éretlenek, nagyobb dózis szükséges
- Farmakológiai hatás iránt fokozott érzékenység

GENETIKAI MEGHATÁROZOTTSÁG

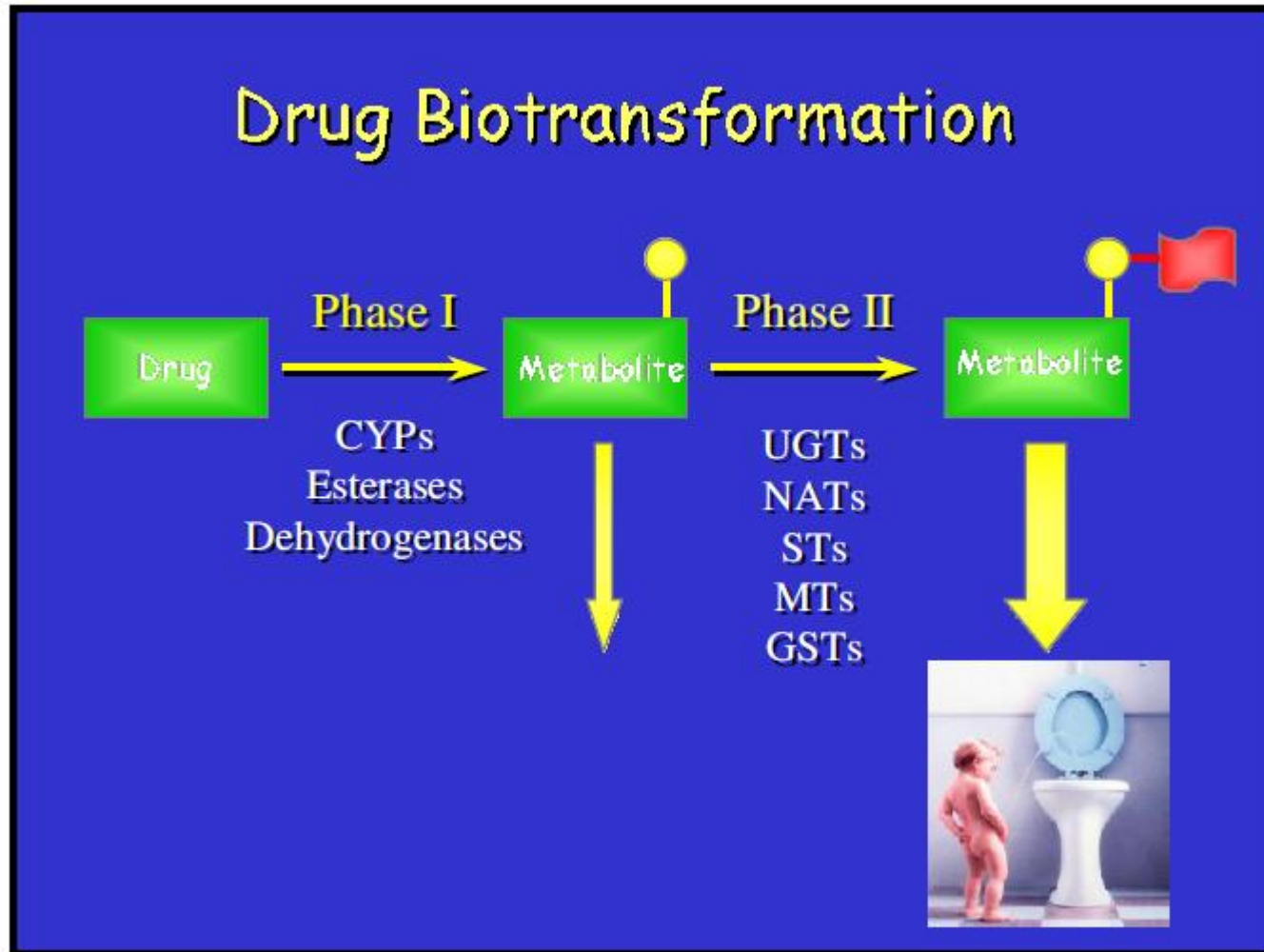
- Gyors- lassú metabolizáló

Éretlen májműködés

- Nincs glikogénraktár
- Endogén toxinok semlegesítése lassabb (bilirubin)
- Akut fázis reakciók kevésbé kifejezettek
- Alvadási faktorok termelődése kisebb mértékű

Éretlen metabolizmus

- Fá
- A
- Va
- M
- e
- Éi
- (p



nat,

ek

Gasztrointesztinális éretlenség következményei

Kevese

- Savé

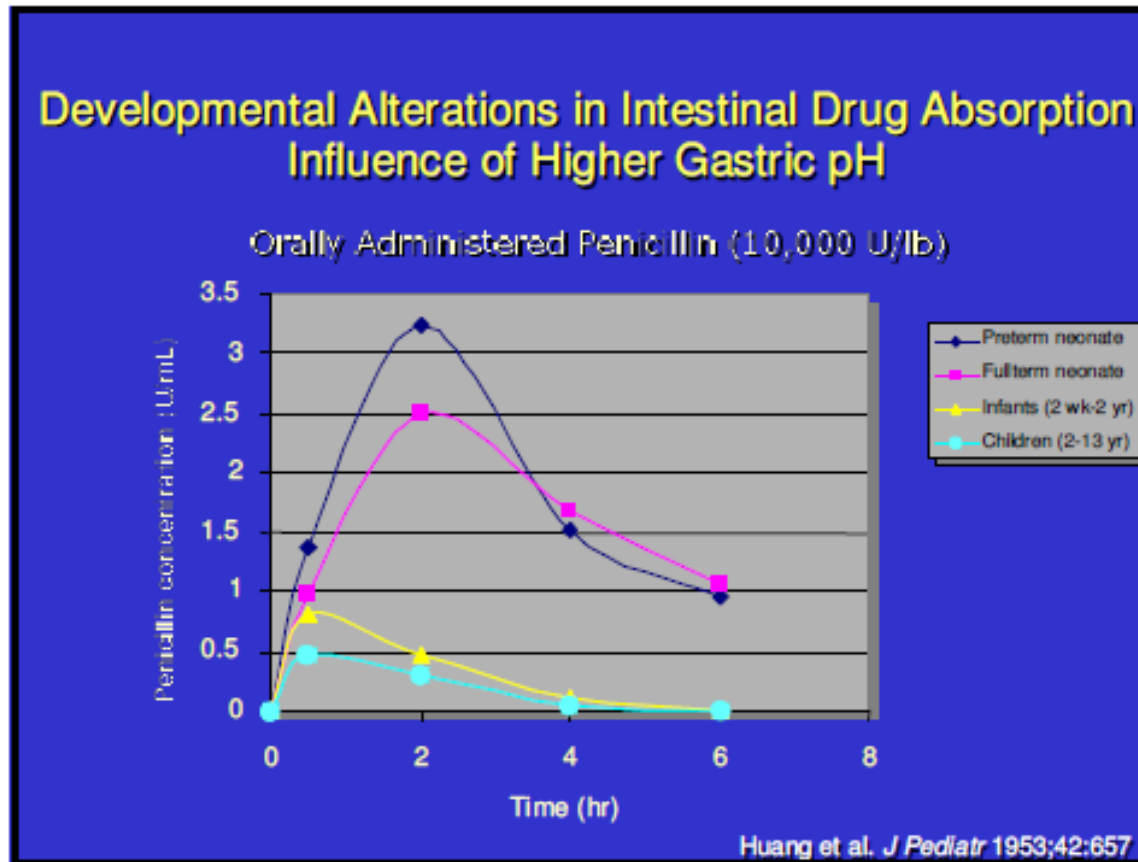
- Gyer
könn

Lassab

- Hoss

Nincse

- Ross



enicillin)

n)

Vízterek és fehérjeszintek hatásai

- Vízoldékony gyógyszerekből nagyobb adag kellhet

	Koraszülött	Újszülött	Egy éves	Felnőtt
Teljes test víztartalom (%)	85	80	60	60
Intracellularis víz (%)	25	35	35	40
Extracellularis víz (%)	60	45	25	20

- Ráadásul: bilirubin is fehérjéhez kötődik, leszoríthatja a gyógyszert (pl. fenitoint vagy koffeint).

Veseműködés éretlensége

Életkor	1 nap	1 hét	3 hónap	6 hónap	12 hónap	2 év
GFR (felnőtt érték%-a)	15%	25%	50%	60%	80%	100%

Elektrolitzavarok kockázata

Kreatininszint nem alkalmas a GFR becslésére (tubulusokban aktív szekréció; nincs izomtömeg)

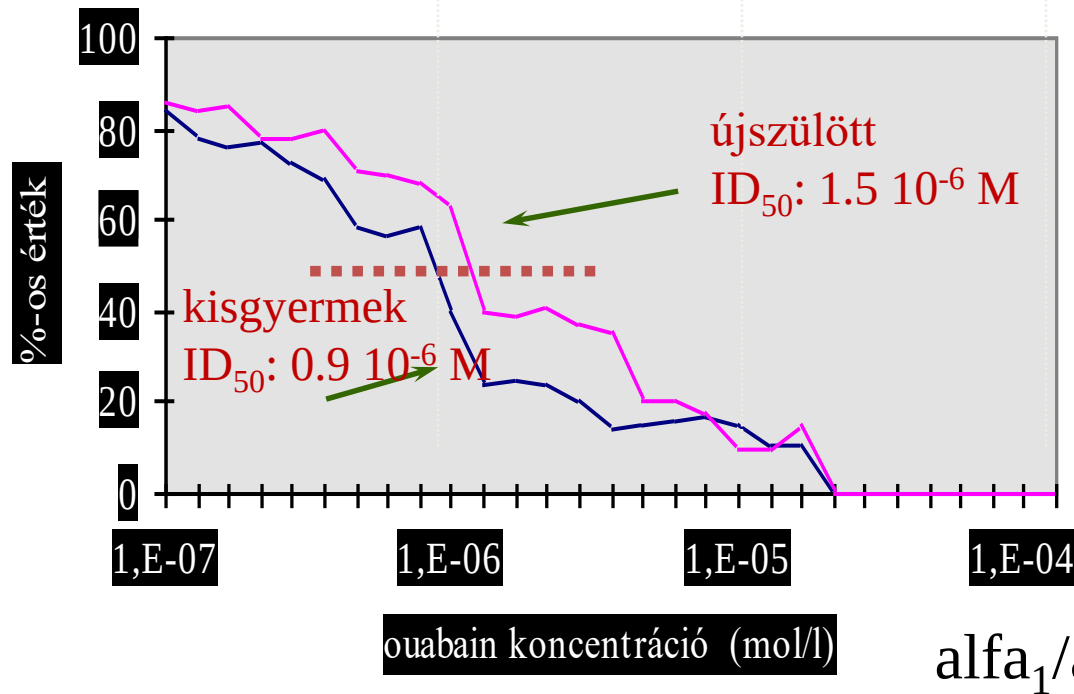
Megjegyzés: kreatininszint meghatározás problémái!

[Aminoglikozidok, cefalosporinok hatása nyúlik]

Receptor-éretlenség

A vörösvérsejt membrán Na^+/K^+ -ATPáz digoxinnal szembeni rezisztenciájának meghatározása

100%= összes ATPáz aktivitás



újszülött	$p < 0.01$	kisgyerek
4.14 ± 0.21		2.02 ± 0.16

Perinatális adaptáció a 21.században

https://www.youtube.com/watch?v=tOJfdgYay_Y

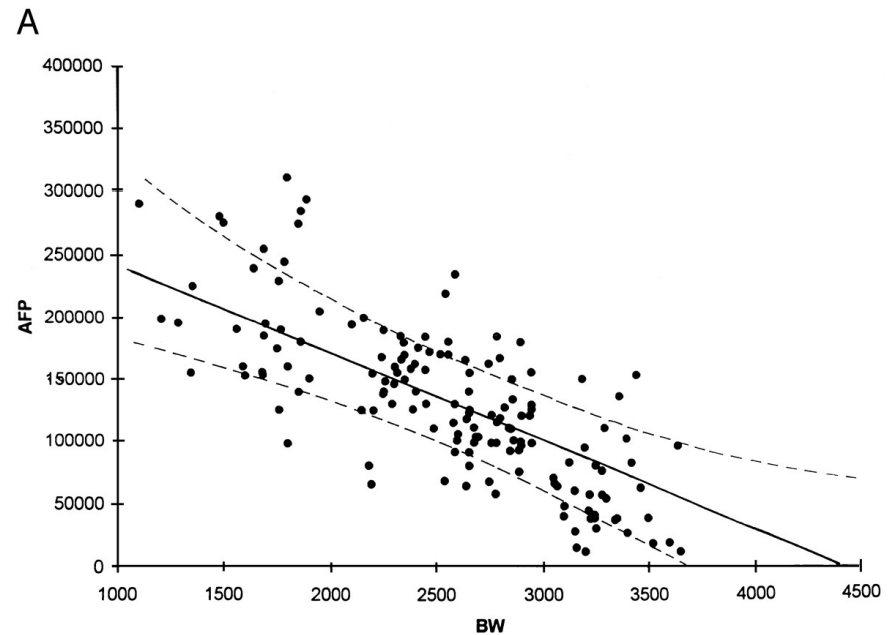
Újszülötteknél a laboreredményekre hatással lehet:

- Magzati korra jellemző anyagok előfordulnak
 - Alfa fötoprotein (magzat albuminja)
 - Fetalis hemoglobin
 - NRBC
- Anyai vérből placentán keresztül jelen vannak
 - Gyógyszerek (pl. antibiotikum, szülés alatt adott gyógyszerek)
 - Antitestek
 - Hormonok (ösztrogén)
- Születés kori stressz
 - Szisztémás gyulladásos válaszreakció ('FIRS' vs. SIRS)
 - stresszhormonok
- Perinatális adaptáció folyamata
 - Bilirubin

AFP-szintek újzsülöttben

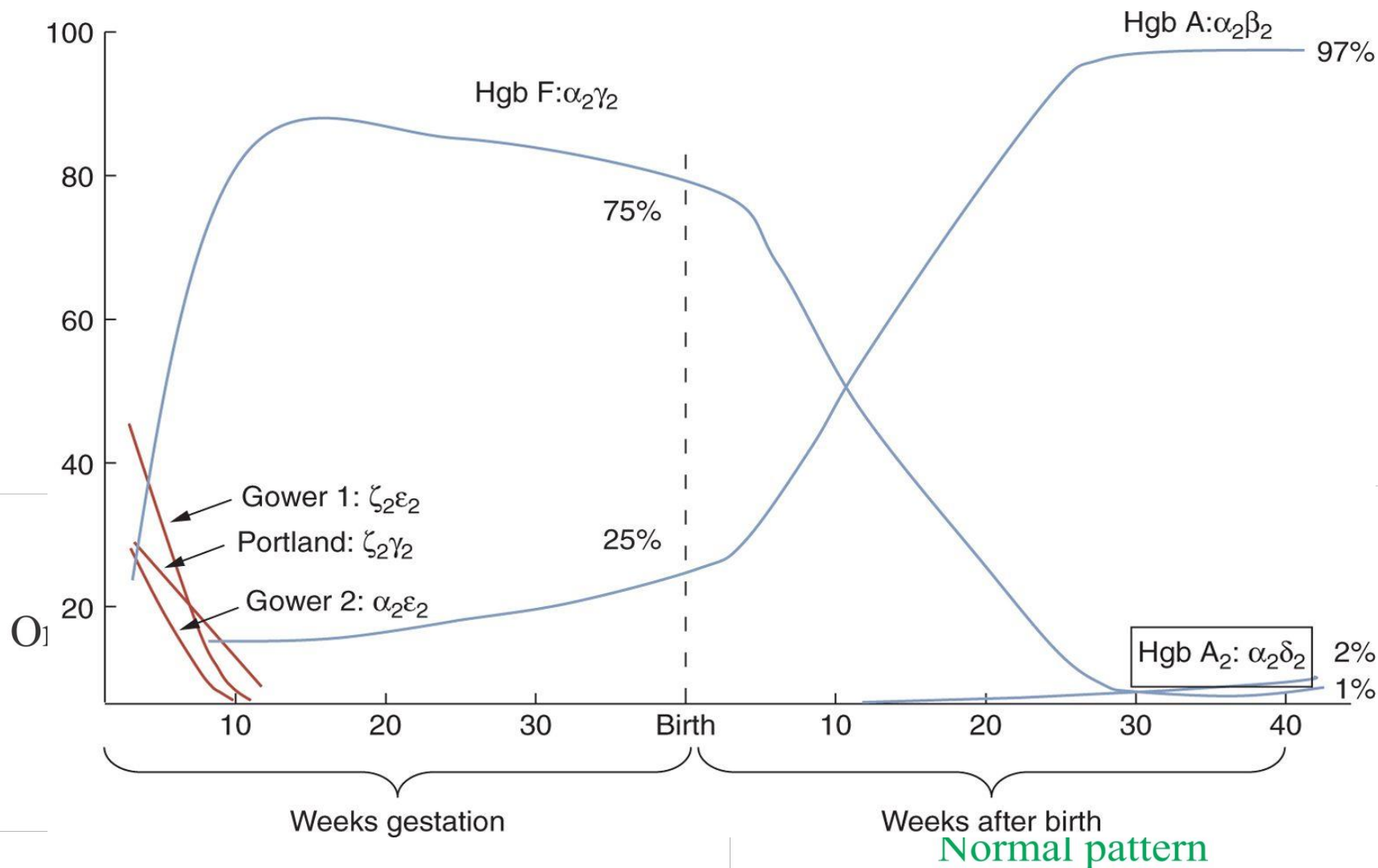
Meghatározó:

- Érettség
- testtömeg
- Postnatalis kor

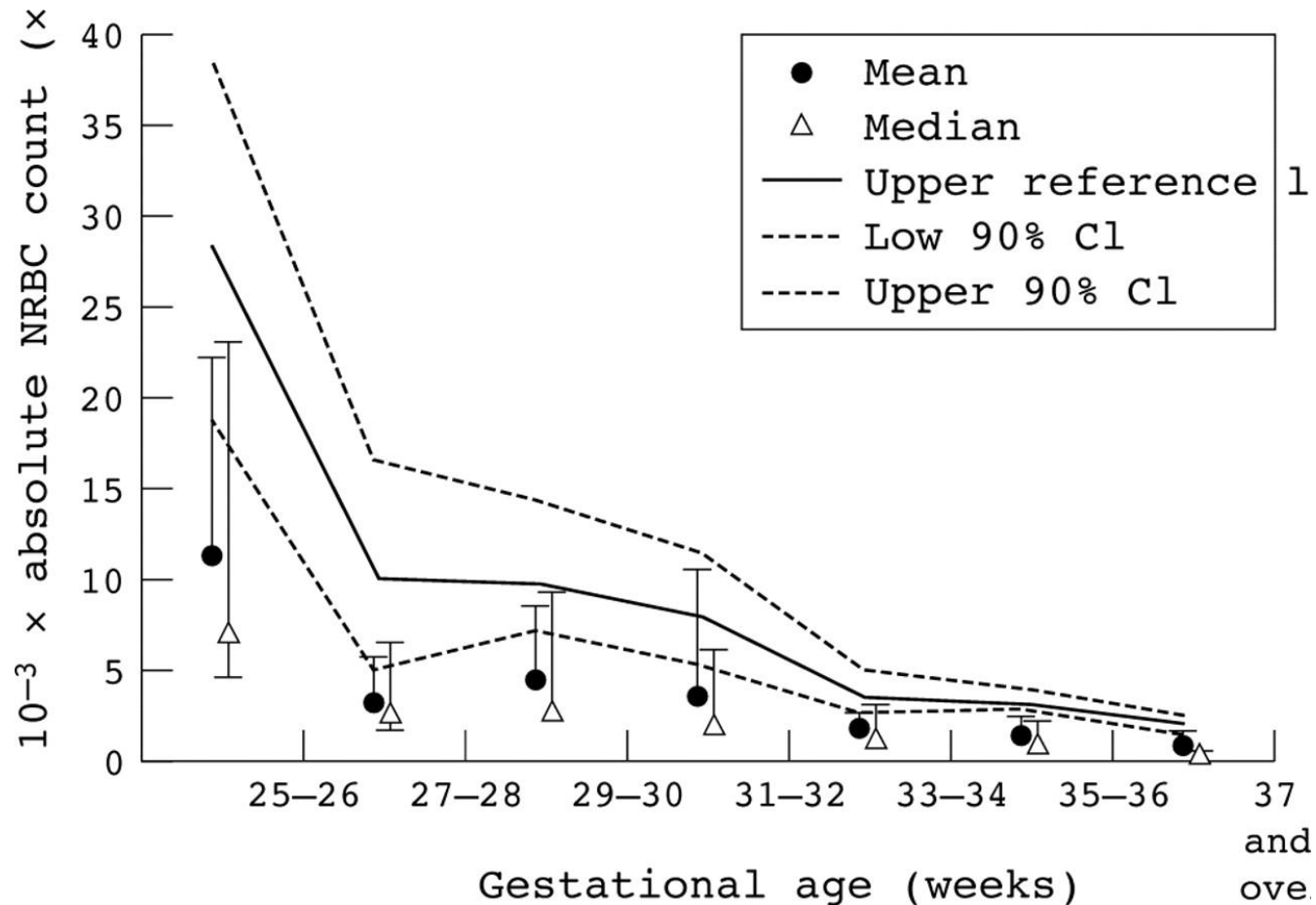


Age (days)	AFP mean (ng/ml)	AFP 95.5% interval (ng/ml)	Half-life (days)
0	41,687	9,120–190,546	
1	36,391	7,943–165,959	
2	31,769	6,950–144,544	
3	27,733	6,026–125,893	
4	24,210	5,297–109,648	
5	21,135	4,624–96,605	5.1
6	18,450	4,037–84,334	
7	16,107	3,524–73,621	
8–14	9,333	1,480–58,887	
15–21	3,631	575–22,910	
22–28	1,396	316–6,310	
29–45	417	30–5,754	14
46–60	178	16–1,995	
61–90	80	6–1,045	28
91–120	36	3–417	
121–150	20	2–216	42
151–180	13	1.25–129	
181–720	8	0.8–87	No correlation

HbF arány az újszülötteknél



Magvas vörösvértest-szám



ÉS HA EZ NEM LENNE ELÉG:

- Referencia tartományra vonatkozó ismeretek korlátozottak (maximum: köldökzsinór-vér)
- Kor / betegségsspecifikus referencia csoportok hiánya
- A változások gyorsabbak, mint a TAT idő (hagyományos laborvizsgálat lehetőségei korlátozottak) – POCT jelentősége nő
- KEVÉS MINTA

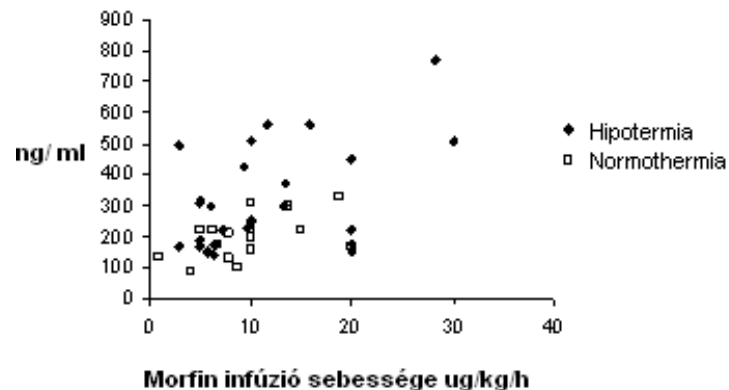
Koraszülötteknél (akik ráadásul még betegek is):

FENTIEK MELLETT

- + FOKOZOTT ÉRETLENSÉG
- + ALAPBETEGSÉG ÉS SZÖVŐDMÉNYEK (PL. GYULLADÁS)
MÓDOSÍTÓ HATÁSA
- + ANYA KEZELÉSE (PRENATÁLIS SZTEROID ADÁSA)
- + GYÓGYSZERINTERAKCIÓK, KEZELÉSEL KAPCSOLATOS
INTERAKCIÓK

Kezelés hatása

- Prenatalis szteroid adása: emelheti egyes enzimek expresszióját, aktivitását, ezáltal befolyásolhat egyes paraméterek. Nincsenek jól karakterizált vizsgálatok (rutinszerűen adják)
- Gyógyszerinterakciók
- Egyéb terápia hatása



Ezért igencsak korlátozott a labortól kért vizsgálatok köre

- Vércukor (amennyiben a POCT eredményt nem hiszik el – cave C-vitamin)
- Ionok (amennyiben nem POCT készül)
- Vértkép
- CRP
- Bilirubin
- Kreatinin (!)
- hemokultúra

Laborértékek referenciatartománya újszülöttekben

VALUE	CORD	1-12 HR	12-24 HR	24-48 HR	48-72 HR	3-10 D
Na (mEq/L)	147 (126-166)	143 (124- 156)	145 (132- 159)	148 (134- 160)	149 (139- 162)	
K (mEq/L)	7.8 (5.6-12)	6.4 (5.3-7.3)	6.3 (5.3-8.9)	6.0 (5.2-7.3)	5.9 (5.0-7.7)	
Cl (mEq/L)	103 (98-110)	101 (80- 111)	103 (87- 114)	102 (92- 114)	103 (93- 112)	

Laborértékek referenciatartománya újszülöttekben

VALUE	CORD	1-12 HR	12-24 HR	24-48 HR	48-72 HR	3-10 D
Hb (g/L)	168		184		178	170
Hct (%)	53		58		55	54
MCV	107		108		99	98
Retic (%)	3-7		3-7		1-3	0-1
WCC x 10 ⁹ /L	18.1 (9-30)	22.8 (13- 38)	18.9 (9.4-34)			12.2 (5-21)
Neutro x 10 ⁹ /L	11.1 (6-26)	15.5 (6-28)	11.5 (5-21)			5.5 (1.5-10)
Lymph x 10 ⁹ /L	5.5 (2-11)	5.5 (2-11)	5.8 (2-11.5)			5.0 (2-17)
Mono x 10 ⁹ /L	1.1	1.2	1.1			1.1
Eosin x 10 ⁹ /L	0.4	0.5	0.5			0.5
Platelets (10 ³ /mm ³)	150-350	150-350	150-350	150-350	150-350	150-350

Laborértékek referenciatartománya koraszülöttekben

VALUE	27 WEEKS	29 WEEKS	31 WEEKS	33 WEEKS	35 WEEKS
Alb (g/L)	21-33	23-34	22-35	22-35	22-36
ALP (IU/L)	35-604	119-465	112-450	110-398	113-360
Creat (micromol/L) day 2	0.08-0.16	0.07-0.14	0.07-0.14	0.05-0.13	0.05-0.13
Creat (micromol/L) day 7	0.05 -0.11	0.04-0.12	0.04-0.12	0.02-0.11	0.02-0.11
Creat (micromol/L) day 14	0.04-0.10	0.04-0.10	0.04-0.10	0.02-0.09	0.02-0.09

Koraszülöttek : kihívások a laborosnak

- Terápiás szintektől markánsan eltérő értékek
- Kevés minta (70 ml/ttkg vér)
- Rossz minőségű minta (hemolízis)
- Icterus
- Speciális mintafeldolgozás

Megjegyzendő

- Perinatális adaptáció: szervrendszerek funkciójának dinamikus változása
- Újszülötteknél éretlen a metabolizmus, exkréció
- Koraszülötteknél még éretlenebb
- Vízterek, fehérjekötés eltér a felnőttektől
- Kevés adat
- Nagy metodikai kihívás a kevés és rossz minőségű minta feldolgozása