

## **Új antifungális szerek alkalmazása súlyosan immunhiányos gyermekbetegekben**

Csökkenett immunitású betegek körében gyakrabban fordulnak elő invazív mycosisok. Az utóbbi években ezek kezelésére és megelőzésére új vegyületek jelentek meg. Egyikük a posaconazol triazol típusú, csak orálisan adható, széles spektrumú antimycoticum, mely a Zygomyceták elleni aktivitással is rendelkezik. Ismeretes az azoloknak a gyógyszermetabolizmus enzimeire kifejtett hatása, melynek számos interakció lehet a következménye. A caspofungin az echinocandinok csoportjába tartozó, parenteralisan adható szer, amely *Candida* és *Aspergillus* fajok elleni aktivitással bír, beleértve a flukonazolra, amphotericin-B-re rezisztens izolátumokat is. A vegyületcsoport az azolokénál kevesebb interakcióval rendelkezik, de cyclosporinnal való együttes adásuk figyelmet igényel. A felsorolt vegyületek gyermekgyógyászati felhasználásával kapcsolatban még kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Munkánk célja ezért alkalmazhatóságuk és tolerálhatóságuk vizsgálata volt, különféle rizikócsoportba tartozó gyermekeknél. Retrospektív analízisünkben a Fővárosi Szent László Kórház Gyermek Csontvelő-transzplantációs osztályán 2004 és 2008 között posaconazzal ill. caspofunginnal kezelt gyermekek dokumentációját tekintettük át. Elemzésünk során kitértünk az alapbetegségekre, indikációra, gyógyszerkombinációkra, kimenetelre, toxicitásra és interakciókra, profilaktikus alkalmazás esetén az áttöréses infekciókra, posaconazol esetén a per os alkalmazás problémáira, a gyógyszeradagolás megszüntetésének okára. A kölcsönhatások közül kiemelten vizsgáltuk a cyclosporin vesetoxicitásának esetleges fokozódását.

Összesen 25 beteg 28 kezelési periódusát elemeztük. A diagnózisok megoszlása: 6 ALL, 7 AML, 7 súlyos aplasticus anaemia, 1 Fanconi-anaemia, 2 primer immunhiány, 1 CML, 1 Ewing-sarcoma. Összesen 21 betegnél történt őssejt transzplantáció, 2 betegnél immunszuppresszív terápia, 2 betegnél pedig kemoterápiás kezelés. Posaconazolt 14 epizódban 12 beteg kapott. 8 esetben primer, 6 esetben szekunder profilaxisként. Áttöréses infekció 1 esetben fordult elő (szövetteni feldolgozása folyamatban). A posaconazol adagolás felfüggesztésére 7 ízben volt szükség, 5 esetben a gyógyszereszedést, ill. –felszívódást érintő problémák (hányás, mucositis, rossz compliance), 2 esetben a cyclosporin toxicitásának fokozása miatt. Caspofungint 13 beteg kapott, 14 infekciós epizódban. Ebből 2 eset igazolt, 3 eset valószínű, 3 pedig lehetséges invazív gombafertőzés volt. Ezen túl 6 esetben lázas neutropenia empirikus terápiája volt az indikáció. A caspofungint 9 betegnél kombinációban alkalmazták. A terápia 9 esetben volt sikeres, 2 betegnél eredményezett regressziót, 3 esetben sikertelen volt. 2 betegnél toxikus cyclosporinszintet tapasztaltunk.

A posaconazol jól tolerálható, hatékony szernek tűnik gyermekek antifungális profilaxisára, alkalmazását elsősorban orális kiszáradás korlátozza. A caspofungin önmagában vagy kombinációban alkalmas egyes invazív mycosisok kezelésére, de az eredményeket befolyásolja a beteg immunstátusa. Mindkét vegyület esetében fontos a cyclosporin szintek monitorozása.

Az előadásban szereplő egyik eset ismertetéséről, illetve őssejt transzplantált betegek invazív mycosisainak kezeléséről a témavezető ill. csoportja által megjelentett publikációk:

1. Kriván G, Sinkó J, Nagy IZ et al: Successful combined antifungal salvage therapy with liposomal amphotericin B and caspofungin for invasive *Aspergillus flavus* infection in a child following allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Biomed* 2006;77:Suppl2, 17-21.
2. Sinkó J, Csomor J, Nikolova R et al.: Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey. *Transpl Infect Dis* 2008;10:106-9.

Témavezető: Dr. Kriván Gergely

**Bánusz Rita ÁOK VI.**

SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

### **Funkcionális kimenetel és életminőség vizsgálata juvenilis dermatomyositisben szenvedő betegekben**

A juvenilis dermatomyositis (JDM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák közé tartozó autoimmun betegség. Fő jellemzője a harántcsíkolt izmok immun-mediált gyulladása következtében kialakuló proximális túlsúlyú, szimmetrikus izomgyengeség, illetve típusos bőrelváltozások jelenléte. Munkánk során a funkcionális kimenetelt és a betegek életminőségét vizsgáltuk az idő előrehaladtával.

A vizsgálatban a SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikája által gondozott, definitív JDM-ben szenvedő betegek vettek részt (13 fő, ebből 8 lány és 5 fiú, átlagéletkor 9,3 év), továbbá az életminőség vizsgálatához 53 (28 lány, 25 fiú, átlagéletkor 10,2 év), egészséges, önkéntes kontroll személyt is bevontunk. Az izomerő meghatározása az MMT score (Manual Muscle Testing) és a CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) alapján történt. A betegség aktivitásának megítélésére a globális betegségaktivitás (GDA) orvos és beteg általi vizuális analóg skálán történő értékelését, a Myositis Disease Activity Tool (MDAAT) kérdőívet, valamint a Juvenilis Dermatomyositis Disease Activity Score (DAS) kérdőívet használtuk. A funkcionális képesség felmérésére a Stanford Health Assessment Questionnaire gyermekkori változatának (CHAQ) magyarra fordított és validált változatát, az életminőség vizsgálatához pedig a CHQ-PF50 (Child Health Questionnaire Parent Form 50-item) kérdőívet használtuk.

A fenti paramétereket először a betegség diagnózisának felállításakor, majd 12, illetve 24 hónap elteltével vizsgáltuk. A funkcionális képességet tekintve a CHAQ Disability Index (DI) medián értéke a diagnózis felállításakor 2-nek adódott (0,0-3,0 tartományban), 0,125-nek egy év elteltével, és 0-nak két év elteltével, az idő előrehaladtával szignifikáns javulás volt mérhető. Munkánk során elemeztük, hogy a funkcionális képesség hogyan korrelál a beteg izomerejével, valamint a betegség aktivitást értékelő eljárásokkal. A diagnóziskor a CHAQ DI-vel az összes vizsgált paraméter korrelált (MMT, CMAS, DAS, MDAAT, GDA). Fordított szelekciós stratégiát alkalmazó lineáris regressziós modellel vizsgálva a férfi nem, a respiratoricus érintettség és a cardialis érintettség jelentett kedvezőtlen prognosztikai faktort a funkcionális képesség szempontjából. Az életminőséget tekintve az egészséges gyermekekhez képest a diagnózis felállításakor a CHQ-PF50 szinte minden dimenziójában (fizikai működés, érzelmi szerep korlátozottsága, fizikai szerep korlátozottsága, testi fájdalom, mentális egészség, önértékelés, általános egészség, egészségi állapot változása, szülői hatás, családi aktivitás) szignifikáns eltérés volt látható, míg 24 hónap elteltével az általános egészség és a szülői hatás dimenziókban tapasztaltunk szignifikáns különbséget az egészséges gyermekek csoportjában mért értékekhez képest.

A vizsgált betegekben a diagnózis idején csökkent funkcionális képesség megfelelő terápia alkalmazása mellett rendeződött, de az életminőség bizonyos dimenzióiban a betegség kedvezőtlen hatása a gyógyulás után is észlelhető maradt.

Témavezető: Dr. Ponyi Andrea

**Bence Zsófia ÁOK VI., Jakab Eszter ÁOK VI.**

### **Autológ őssejt-transzplantációs eredmények neuroblasztomában**

*Bevezetés:* A neuroblasztoma (NBL) a leggyakoribb gyermekkori extracraniális szolid tumor (a gyermekkorban fellépő daganatok 8-10%-át tesz ki), hazánkban évente 15-20 eset kerül felismerésre. A hagyományos kemoterápiával kezelt előrehaladott stádiumú betegek túlélése 20% körüli, ezt az autológ csontvelő-átültetés további 10-20%-kal javíthatja.

*Célkitűzés:* Vizsgálatunk célja volt az 1996 és 2007 között neuroblasztoma miatt végzett autológ őssejt-transzplantációk eredményeinek retrospektív értékelése, valamint az esetleges prognosztikai tényezők szerepének felkutatása.

*Betegek és módszerek:* Az 1996. június 1. és 2007. október 31. közötti időszakban Magyarországon (Miskolci Gyermek Egészségügyi Központ és Fővárosi Szent László Kórház) neuroblasztoma miatt elvégzett 54 autológ őssejt-transzplantáció adatainak feldolgozása során az alábbi paramétereket vizsgáltuk: a beteg neme, életkora a diagnóziskor ill. a transzplantációkor, a neuroblasztoma kiindulási helye ill. stádiuma a diagnóziskor, a kapott kemoterápiás protokollok ill. a kondicionáló kezelés gyógyszerei, N-MYC státusz ill. kromoszóma eltérések, a graft típusa ill. mérete, transzplantációs szövődmények, recidívák, túlélési idő, exitus oka.

*Eredmények:* A feldolgozásra került 54 beteg átlagéletkora a diagnóziskor 41,8 hó volt, a legfiatalabb beteg 4 hónapos, a legidősebb 12,7 éves volt. A fiú-lány arány 1:1.45 volt. A transzplantáltak 2%-ának II.stádiumú, 32%-ának III.stádiumú, 60%-ának IV.stádiumú volt a betegsége a diagnózis felállításakor (3 fő esetében nem rendelkezünk információval a stádiumot illetően). Az esetek 52%-ában a tumor a mellékveséből (30% jobb oldal, 22% bal oldal) indult ki, az abdominális illetve mediasztinális megjelenés 40% ill. 2% volt, 2%-ban feji régióra lokalizálódó kiindulást találtunk, a fennmaradó 6% esetében a tumor lokalizáció ismeretlen. A NBL-sok a kemoterápiás kezelésüket az OPEC/OJEC, CADO protokollok szerint kapták. Az autológ őssejt-transzplantációkor a betegek medián életkora 3,9 év volt, a diagnózis és a transzplantáció között eltelt medián idő 10 hó volt. A graft típusa az esetek 20%-ában csontvelő, 80%-ában perifériás őssejt volt. N-MYC státusz meghatározás 25 esetben történt, ezeknek 48%-a pozitív, 52%-a negatív bizonyult. A kromoszóma vizsgálat 7 esetben 1p deléciót, ezekből 5 esetben kiegyensúlyozatlan 17q kromoszóma többletet igazolt. Megtapadást a transzplantációt követő medián 11. napon észleltek. Az átültetés szövődményeként leggyakrabban (57%) mucositis jelentkezett, emellett elvétve pneumonia, haemorrhagiás cystitis lépett fel, az esetek 32%-ában szövődménymentesen zajlott a beavatkozás. Recidívát a betegek 60%-ánál észleltünk. A vizsgálatba bevont betegek 67%-a exitált, 33%-uk él. A halál a transzplantáció után medián 11 hónappal következett be. A halál oka az esetek túlnyomó többségében az alapbetegség progressziója volt.

*Következtetés:* Az autológ őssejt-transzplantáció kis kockázatú beavatkozásnak tekinthető, hiszen amint a fenti adatok is mutatják, a transzplantációval kapcsolatos halálozás (TRM) 0% volt, a betegek túlnyomó többsége az alapbetegség progressziója következtében halt meg. A transzplantációt követő 33%-os túlélés megfelel a nemzetközi eredmények.

**Témavezetők: Dr. Kriván Gergely, Dr. Jakab Zsuzsanna**  
**Beszédes Anna ÁOK VI, Nagy Piroska ÁOK VI**

### **Az MTHFR A1298C polimorfizmus klinikai jelentősége a juvenilis idiopathias arthritis methotrexat kezelésében**

**Bevezetés:** A juvenilis idiopathias arthritis (JIA) a leggyakoribb gyermekkori autoimmun betegség és egyben az egyik leggyakoribb gyermekkori krónikus betegség (prevalenciája 1-4/1000). Az alacsony dózisu, hetente adagolt methotrexat (MTX) a gyermekkori reumatikus betegségek, így a JIA kezelése során is kiterjedten alkalmazott terápia. A MTX egyik fő antimetabolikus hatása a folát ciklus enzimeinek gátlása. A metiléntetrahydrofolát-reduktáz enzim (MTHFR) az 5,10-metiléntetrahydrofolát átalakulását katalizálja 5-metiltetrahydrofoláttá. Az MTHFR gén A1298C polimorfizmusa csökkent MTHFR enzimaktivitással jár. Munkánk során az MTHFR gén A1298C polimorfizmus és a MTX kezelés terápiai hatékonysága, illetve a mellékhatások előfordulási gyakorisága közötti összefüggést vizsgáltuk.

**Betegek és módszerek:** A vizsgálatban 94, az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet által gondozott beteg vett részt. A klinikai adatokat a betegek dokumentációjának retrospektív elemzése alapján állítottuk össze. A terápiai hatékonyságot az aktív (duzzadt/nyomásérzékeny) ízületek száma, a gyulladáshasos laboratóriumi paraméterek és a kezelőorvos által meghatározott globális betegségaktivitás alapján ítéltük meg. Ezen paraméterek változása alapján a betegeket három csoportban soroltuk: 1. MTX kezelés mellett remissziót sikerült elérni, 2. MTX kezelés mellett a tünetek szignifikáns javulását észleltük, 3. MTX kezelésre non-responder betegek. Az előforduló mellékhatások során a gastrointestinalis mellékhatásokat (nausea, vomitus, hasi fájdalom, -dyscomfort), a hepatotoxicitás (májfunkciós enzimértékek meghaladták a normál érték felső határának háromszorosát) és a myelosuppressio jelenlétét (leukopenia, abszolút fehérvérsejtszám <2.5 G/l) vizsgáltuk. A DNS izolálása perifériás vérből történt. A DNS-t fluoreszcens festékkel jelölt primerekkel PCR-rel feldúsítottuk, majd Mbo II restriktációs enzimekkel hasítottuk. Az emésztett termékek detektálása ABI PRISM 310 genetikai analizátoron történt fluoreszcens kapilláris elektroforézis módszerrel. A statisztikai számítások során a chi-négyzet próbát használtuk és a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

**Eredmények:** A 94 betegből az A1298C génszakaszt vizsgálva 59 beteg a vad típusba tartozott (AA), 29 beteg heterozigota (AC) illetve 6 beteg homozigota formában hordozta a polimorfizmust (CC). A terápiai hatékonyság tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a vad típusba tartozó és a ritkább (C) polimorfizmust homozigóta vagy heterozigota formában hordozó betegek csoportja között. A C polimorfizmus hordozása nem jelentett fokozott kockázatot a terápiai sikertelenségre. Ha a remissziót elért betegek arányát vizsgáljuk, akkor a p érték 0,515-nek, (OR: 0,71); ha a kezelésre szignifikáns választ adó betegek arányát vizsgáljuk, akkor a p érték 0,83-nak adódott, (OR: 0,79). Hasonlóképpen a ritkább C allél jelenléte nem társult a terápiai toxicitás fokozott kockázatával (OR: 0,73). Magas arányban, összesen 41 beteg (44%) esetében észleltünk valamilyen, a MTX kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatást. Ugyanakkor sem a gastrointestinalis mellékhatások ( $p=1,0$ ), sem a hepatotoxicitás ( $p=1,0$ ), sem a myelotoxicitás ( $p=0,144$ ) nem fordult elő nagyobb arányban a C polimorfizmus jelenléte esetén.

**Következtetés:** Vizsgálatunk során az MTHFR A1298C génpolimorfizmus és a MTX kezelés terápiai hatékonysága és a mellékhatások előfordulási gyakorisága között nem találtunk összefüggést. Eredményeink alapján az MTHFR gén ezen polimorfizmus vizsgálatának klinikai relevanciája a JIA kezelése során alkalmazott MTX terápia esetében megkérdőjelezhető.

**Témavezető:** Dr. Constantin Tamás

**Bodnár Réka, ÁOK, V. évfolyam**

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem Gyógyszerügyi Szervezési Intézet Egyetemi Gyógyszertár<sup>2</sup>

### **Asthma bronchiale életminőségre gyakorolt hatása gyermekkorban**

**Bevezetés:** Asthma a légutak krónikus gyulladáshoz vezető betegsége (GINA 2006), mely meghatározza az asthmás gyermekek és szüleik mindennapjait. A betegség lefolyásának megítélésében egyre fontosabbá válik az objektív légzésfunkciós paraméterek mellett a beteg által szubjektíven megítélt életminőség vizsgálata. **Célkitűzés:** A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Pulmonológiai Osztályán kezelt

7-17 éves asthmás gyermekek és szüleik életminőségének, depresszió előfordulásának vizsgálata az asthma kontroll tükrében. **Módszer:** 2008 márciusától 68 asthmás gyermekkel és szüleikkel töltöttük ki a Juniper-féle betegség-specifikus életminőség kérdőívet. Az asthma kontrollt a GINA alapján állapítottuk meg és légzésfunkciós (FEV<sub>1</sub>, PEF) vizsgálatot is végeztünk. A szülői depressziót Beck skálával mértük. Adatokat az SPSS statisztikai program 11.5. segítségével elemeztük; 95% konfidencia intervallumot határoztunk meg, az eredményeket  $p \leq 0,05$  alatt szignifikánsnak fogadtuk el. **Eredmények:** A páciensek fele kontrollált, 30%-uk részben kontrollált és 20%-uk a nem kontrollált kategóriába került. A szülők, gyermekük életminőségére vonatkozó score értékei a páciens önmaga által megadott értékeihez képest rosszabbnak bizonyultak, ezen két életminőség score között szignifikáns különbség mérhető ( $p=0,001$ ). Az életminőség szignifikánsan ( $p=0,001$ ) eltért az asthma különböző kontrolláltsági stádiumaiban. A légzésfunkciós paraméterek és az életminőség értékek között gyenge korrelációt mértünk ( $r < 0,2$ ). **Következtetés:** Az asthmás gyermekek életminősége, szüleikéhez képest meglepően jónak bizonyult; a szülők szignifikánsan rosszabbnak élik meg gyermekük betegségét. Az optimális asthma management eléréséhez fontos lenne mindkét fél életminőségének a felmérése.

**Témavezetők:** Dr. Németh Ágnes<sup>1</sup> és Dr. Mészáros Ágnes<sup>2</sup>

**Bóta Balázs ÁOK VI., Wéber Gabriella ÁOK V.**

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **Tölcsermellkasos gyermekek légzésfunkciós eltérései minimálisan invazív sebészi terápia előtt és 6 hónapos utánkövetés során**

Bevezetés: A pectus excavatum a leggyakoribb, ismeretlen etiológiájú mellkasfali deformitás. Az érintettek 5-10%-a panaszol fáradékonyságot, csökkent terhelhetőséget, mellkasi fájdalomérzetet és dyspnoét. Az előre modellált fémlemez beültetésével végzett sebészi korrekciót (MIRPE - minimal invasive repair of pectus exavatum) az esetek döntő többségében kozmetikai és pszichológiai indikációval végzik, jóllehet számos esetben mutatható ki a műtét előtt csökkent cardiorespiratoricus funkció, melynek posztoperatív javulását is leírták már néhány tanulmányban. Mindazonáltal a tölcsermellkas, és sebészi korrekciójának respiratoricus rendszerre kifejtett hatása a nemzetközi irodalmi adatok alapján nem egyértelmű. A műtét technikájáról és annak alkalmazhatóságáról korábban már beszámolt a munkacsoport (ld. publikációk).

Célkitűzés: Tölcsermellkas miatt minimálisan invazív műtéten átesett betegeken vizsgáltuk a mellkasfali deformitás súlyossága és a légzésfunkciós eltérések közötti kapcsolatot, valamint a MIRPE műtétet követően a légzésfunkcióban bekövetkezett változásokat.

Beteganyag, alkalmazott módszerek: a SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján 2007 júliusától és 2008 novembere között MIRPE műtéten átesett 29 fiúnál és 12 lánynál (n=41, életkor:  $15,2 \pm 2,38$  év) végeztünk a műtét előtt légzésfunkciós vizsgálatot ( $V_{max'22}$  spirometer készülékkel), valamint kétirányú mellkas röntgen vizsgálatot. A deformitás súlyosságának objektív meghatározására a pectus indexet (PI) használtuk, mely a mellkas deformitásának legmélyebb pontján mért haránt- és sagitalis átmérő (sternum-csigolyatest távolság) hányadosa. A légzésfunkciós paraméterek közül a normál és erőltetett vitálkapacitást (VC, FVC), az erőltetett kilégzési másodperc-térfogatot ( $FEV_1$ ), a Tiffeneau-indexet ( $FEV_1/FVC$ ), a maximális kilégzési áramlásokat (FEF 25-75%, 50%, 75%) és a kilégzési csúcsáramlást (PEF) vetettük egybe a gyermekek PI értékével. 11 fiú és 7 lány (n=18, életkor:  $14,5 \pm 2,48$ ) esetében a műtétet követően átlagosan 6 hónappal (még a mellkasban lévő lemezzel) kontroll légzésfunkciós vizsgálatot végeztünk, a kapott eredményeket összehasonlítottuk a praeoperatív eredményekkel.

Eredmények: PI átlagos értéke:  $4,17 \pm 1,49$ . Szignifikáns korreláció ( $p < 0,05$ ) mutatható ki a PI értékek és a műtét előtt mért FVC ( $r = -,3406$ ;  $p = 0,029$ ),  $FEV_1$  ( $r = -,3236$ ;  $p = 0,039$ ), FEF 25-75% ( $r = -,3121$ ;  $p = 0,047$ ) és VC ( $r = -,4179$ ;  $p = 0,03$ ) értékek között. A prae- és postoperatív légzésfunkciós vizsgálati eredmények összehasonlítása során nem tapasztaltunk romlást egyik paraméterben sem, a VC értékei pedig szignifikáns javulást mutattak ( $p = 0,029$ ; VC preop.:  $95 \pm 16,2$ ; VC postop.:  $100 \pm 16,92$ )

Következtetések: Pectus excavatum esetén a mellkasfali deformitás súlyossága (PI) jól korrelál a respiratoricus funkció károsodásával. Az ideális kozmetikai eredménnyel járó MIRPE típusú műtéti korrekció kedvező funkcionális hatására utal, hogy 6 hónappal a fémlemez beültetését követően a VC szignifikáns javulása tapasztalható és a többi légzésfunkciós paraméterben romlás nem mutatható ki a még bent lévő lemez ellenére.

Publikációk:

Kálmán A: Minimálisan invazív módszerek a gyermek mellkasebészetben  
Gyermekorvos továbbképzés, 2005; 4; 124-8

Témavezető: Dr. Kálmán Attila

**Csordás Katalin, ÁOK V.**

Semmelweis Egyetem, II.sz. Gyermekklinika

### **Methotrexat farmakokinetika gyermekkori non-Hodgkin lymphomákban**

A methotrexat (MTX) gyermekkori malignitásokban széles körben használatos citosztatikum, ugyanakkor a pontos dózis és alkalmazás még nem teljesen meghatározott.

**Célkitűzés:** Különböző dózisú MTX kezelés farmakokinetikai paramétereinek és toxicitásának összehasonlítása a non-Hodgkin lymphomás gyermekek körében 1998-2007 között.

**Betegek, módszerek:** NHL-BFM 1995-ös protokoll alapján 5 g/m<sup>2</sup> dózisú MTX (MTX5) kezelésre 16 gyermek, 1 g/m<sup>2</sup> dózisú MTX (MTX1) kezelésre 11 gyermek, 0,5 g/m<sup>2</sup> dózisú MTX (MTX0,5) kezelésre 6 gyermek esetében került sor. A gyermekek átlagéletkora 10,4 év (3,8-17év) volt. Összesen 104 MTX kezelést elemeztünk. A MTX-szintek meghatározását HPLC módszerrel végeztük. Mértük az infúzió beadását követő 24., 36., 48. órában a szérum MTX és 7-OH-MTX szinteket valamint a liquor MTX szintet. Toxicitás szempontjából megvizsgáltuk a kiindulási értékekhez képest az 1. és 2. napon, valamint 1 hét múlva a szérum GPT, GGT, bilirubin, kreatinin, fehérje szintet és a vérképet. Ezen értékek változását megvizsgáltuk az életkor, nem függvényében is.

**Eredmények:** Az 5 g/m<sup>2</sup> dózisú kezeléseket követő MTX és 7-OH-MTX szérum szintek a 24., 36. és 48. órában is szignifikánsan magasabbak voltak mind az 1 g/m<sup>2</sup>-es mind pedig a 0,5 g/m<sup>2</sup>-es kezeléseket követő értékeknél (MTX5 vs. MTX1: 24.h: 93,1+/-50,76 vs. 11,32+/-7,91; 36.h: 1,8+/-0,99 vs. 0,64+/-0,42; 48.h: 0,59+/-0,74 vs. 0,25+/-0,23. Illetve 7-OH-MTX5 vs. 7-OH-MTX1: 24.h: 23,0+/-12,5 vs. 3,7+/-2,1; 36h: 6,8+/-6,3 vs. 1,66+/-1,1; 48.h: 2,8+/-3,3 vs. 0,63+/-0,44). Az alacsonyabb dózisú kezeléseket (MTX1/0,5) összehasonlítva hasonló MTX szérum szinteket mértünk. MTX5 esetén az esetek több mint 30%-ában a szérum MTX koncentráció meghaladta a toxikusnak tartott 100µmol/l értéket. Ezzel szemben a MTX1 és MTX0,5 kezelések 96,5%-ában a kívánt terápiás szintnek tartott 30 µmol/l koncentrációt nem érte el a MTX szérumban mért értéke. Összehasonlítva a kezeléseket követő elhúzódo MTX eliminációt: MTX5 kezeléseket 40%-ában, míg a MTX1 és MTX0,5 kezeléseket mindössze 13-10%-ban fordult elő. A szérumban mért jelentős különbségek ellenére a liquor MTX szintek között nem mutatkozott szignifikáns eltérés (MTX5: 10,6+/-25,6; MTX0,5: 7,3+/-19,1).

Mellékhatásokat vizsgálva a következő eredményeket kaptuk. Az MTX5 kezeléseket esetén szignifikánsan nagyobb arányban következett be szérum összfehérje szint csökkenés (MTX5: 32,7% vs. MTX1/0,5: 16,1%), továbbá hepatotoxicitást jelző GPT enzimaktivitás fokozódás (MTX5: 88%, MTX0,5/1: 29%). Nem jelentkezett azonban különbség a vérkép paramétereit valamint a mucositis kialakulásának arányát vizsgálva. A mellékhatások klinikailag enyhék és reverzibilisek voltak.

Míg a fent említett paraméterek nemek közötti különbségét vizsgálva nem találtunk lényeges eltérést, kor szerint összehasonlítva, a 14 évnél idősebb gyermekekben a 24 órás MTX átlagérték meghaladta a toxikus koncentrációt (24h-ás MTX: 127,14 µmol/l), valamint 100%-ban elhúzódo eliminációt mértünk. Az összfehérje szintek csökkenése az esetek 80%-ában következett be.

**Összefoglalás:** Vizsgálataink során kapott eredményeink alapján a különböző dózisú kezeléseket eltérő szérumszinteket, de hasonló toxicitást eredményeztek, és egyaránt biztonságosnak bizonyultak. A túlélés szempontjából is optimális MTX dózis meghatározásához azonban még további randomizált vizsgálatok szükségesek.

Témavezető: Dr. Kovács Gábor

Publikáció: Közlemény eddig nem jelent meg.

### **Vorikonazol-kezelések eredményessége gyermekkori súlyos gombafertőzésekben**

*Bevezetés:* az elmúlt két évtizedben az invazív gombafertőzések incidenciája együtt emelkedett az immunszupprimált betegek számával, kezelésük máig megoldatlan problémát jelent. Alkalmazkodva a magas kockázatú betegeknél észlelt kórokozó-spektrum változásához, fejlesztették ki a vorikonazol, amely a triazol típusú antifungális szerek harmadik generációjába tartozik és kiemelten hatékony az Aspergillus fajok ellen.

*Célkitűzés:* a vorikonazol-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata a II.számú Gyermekklinika beteganyagában.

*Módszerek:* az EORTC-MSG kritériumoknak megfelelően lehetséges, valószínűsített, illetve bizonyított invazív gombafertőzésekben szenvedő gyermekek részesültek a terápiában, ha intoleranciát mutattak vagy betegségük ellenállónak bizonyult az elsőként választandó, illetve megelőző antifungális szerekkel szemben A gyógyszert intravénásan alkalmaztuk első napon 6 mg/kg, második naptól kezdve 4 mg/kg dózisban. Ahol lehetséges volt, per os kezelésre térünk át, 200 mg, illetve 400 mg/nap dózisban.

Teljes terápiás válasznak a kórokozó sikeres eradikációját, a fertőzésnek tulajdonítható klinikai, radiológiai jelek megszűnését tekintettük; részleges válasznak az ezekben történt javulást; stabilnak minősítettük a fertőzést, ha a fentiekben nem történt érdemi változás; sikertelen válasznak minősítettük, ha a fertőzés súlyosbodott, illetve súlyos mellékhatás lépett fel.

*Eredmények:* 34 gyermek ( 13 leány, 21 fiú) vett részt a vizsgálatban ( 14 hónapostól 18 éves korig), átlagéletkoruk 9,55 év volt. A vizsgált időszak 2003 januárjától (a törzskönyvezés időpontjától) 2007 végéig tartott. A betegek 11,8%-ánál szövettanilag bizonyított volt az invazív gombafertőzés .50,0%-nál szerológiai leletek alapján valószínűsítettnek, 38,2%-ánál radiológiai gyanú alapján lehetségesnek minősítettük.

Alapbetegségként 20 esetben hematológiai malignitás (ALL, AML, Hodgkin-kór), 2 esetben aplaszticus anaemia, 5 esetben szolid tumor, 1 esetben krónikus granulomatosis igazolódott. További 6 esetben intenzív terápiát igénylő gyermek ellátásában volt szükség vorikonazolra. 3 gyermek részesült két alkalommal is a terápiában. 1000 alatti kezdeti abszolút granulocytaszám volt jelen 25 esetben (73,5%); 200mg/dl feletti kezdeti CRP-értéket regisztráltunk 17 esetben (50,0%); 31 esetben (91,2%) volt beültetve centrális kanül.

Kórokozóként 17 esetben szerepeltek Aspergillus fajok, 5 esetben Candida, 1 esetben Cladosporidium fajok. 17 esetben (50%) részesültek megelőző fluconazol, szintén 17 esetben amphotericin-B kezelésben. A vorikonazol-terápia átlagos időtartama 53,5 nap volt (7 - 211). 26 esetben észleltünk részleges vagy teljes terápiás választ (70,2%), 6 esetben bizonyult kérdésesnek a terápiás indikáció, 2 esetben stabil fertőzést és 3 esetben sikertelen választ állapítottunk meg. 16 betegünk hunyt el, 10 esetben az alapbetegség progressziója miatt, 6 esetben többszervi elégtelenség miatt, melynek hátterében álló sepsisben szerepet játszhatott az esetleges invazív gombafertőzés. Mindössze 2 esetben észleltünk mellékhatást (szikralátás, icterus, emelkedett összbilirubin- és transzamináz-szint, aluszékonyság), melyek a gyógyszeradás leállításával rendeződtek.

*Következtetés:* Eredményeink alapján a vorikonazol rendkívül jó hatékonysággal és biztonságosan alkalmazható súlyosan immunszupprimált gyermekek életveszélyes gombafertőzéseiben.

**Témavezető : Dr.Kovács Gábor**



## **A mannóz-kötő lektin szerepe a gyermekkori malignus betegségekhez társult infekciókban**

**Bevezetés:** A gyermekkori malignus betegségek terápiája napjainkban rohamosan fejlődik, az 5 éves túlélés közel 70%. Nagy problémát jelentenek azonban a terápia során tapasztalt mellékhatások, pl. a lázas neutropéniás állapotokat kísérő infekciók.

**Célkitűzés:** Vizsgáltuk az MBL (mannóz kötő lektin) szerepét az egyes gyermekkori malignus betegségek során kialakult lázas állapotokban kifejtett hatását. Feltételeztük - az irodalmi adatok alapján - hogy az MBL génben mutációt hordozó malignus betegségben szenvedő gyermekekben gyakrabban és hosszabb idejű lázas állapotok, illetve fertőzések fordulnak elő, mint a vad típusú MBL génnel rendelkezők esetében.

**Módszer:** A klinika Haemato-onkológiai osztályán kezelt 55 beteg (ALL:31, AML:2, HL:8, NHL:9, histiocytosis:2, osteosarcoma:7; 1986-2003 között születettek; fiú:31, lány:24) 2001-2008 közötti lázas periódusait tanulmányoztuk az MBL genotípusuk függvényében. Kontroll csoportként megvizsgáltuk 53 malignus betegségben nem szenvedő gyermek MBL genotípusát is.

A betegek vérmintáiból először DNS szeparálást végeztünk kisózással. Ezt követően meghatároztuk az MBL alléleket (A: vad típus, B,C,D: alacsonyabb szérumszintekkel járó polimorfizmusok) PCR RFLP és RT-PCR allél diszkrimináció (Taqman) technikával. Szintén mértük az mbl-2 gén promoter régiójának Y/X polimorfizmusát.

A kórlapok és a lázlapok átnézésével kigyűjtöttük a kemoterápiás kezelések során fellépő infekciók és lázas állapotok klinikai (lázás napok száma, antimikrobás napok száma) és laboratóriumi (fehérvérsejtszám, granulocytaszám, CRP) adatait.

### **Eredmények:**

- Az MBL vad genotípusának előfordulási gyakorisága a malignus betegekben 36,4% volt, míg a kontrollcsoportban 45,3%.
- A vad MBL genotípussal rendelkező betegek átlagosan  $3,9 \pm 3,0$  lázas perióduson mentek keresztül a kemoterápiás kezelés alatt, ezzel szemben az MBL polimorfizmust hordozók  $4,7 \pm 4,1$  perióduson. ( $p=0,46$ )
- A lázas napok száma a vad MBL genotípus mellett átlagosan  $4,1 \pm 2,8$  nap volt, míg a polimorfizmust hordozóknál  $4,3 \pm 3,0$  nap. ( $p=0,64$ )
- Az antimikrobás kezelési napok száma a vad típusban:  $5,6 \pm 2,0$  nap vs. polimorfizmust hordozóknál:  $6,3 \pm 3,8$  nap. ( $p=0,19$ )
- Ezen kívül összevetettük az MBL genotípust egyes laboratóriumi paraméterekkel is. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az MBL genotípus és az összfehérvérsejtszám (WBC), granulocytaszám (Neu) és CRP szint között. (WBC átlag: vad típus:  $2,11 \pm 3,36$  G/l vs. polimorfizmus  $3,07 \pm 7,03$  G/l; Neu. átlag:  $0,68 \pm 1,61$  G/l vs.  $0,92 \pm 1,71$  G/l ; CRP átlag:  $71,37 \pm 65,41$  mg/l vs.  $70,89 \pm 77,72$  mg/l)

**Következtetések:** Előzetes eredményeink azt mutatják, hogy az MBL genotípus nem mutat szignifikáns összefüggést az immunszuppresszált betegek lázas periódusainak súlyosságával. Klinikai szempontból azonban indokolt lehet – nagyobb számú beteg adatainak feldolgozásával - a malignus betegségben szenvedő gyermekek MBL szintjének és genotípusának további felmérése, hogy ez alapján következtetni lehessen a neutropeniás lázas állapot rizikójára és prognózisára.

**Témavezető:** Dr. Kovács Gábor

**Farkas M. Kristóf, Velkey Ábel ÁOK IV. évf.**

Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **Aktivált limfociták fiatalkori migrénben**

**Bevezetés:** Korábbi vizsgálatok felvetették, hogy a migrén kialakulásában, illetve a migrénes rohamot megelőző aura fellépésében a szerzett immunitás zavara szerepet játszhat.

**Célkitűzés:** Az aktivált T-limfociták, regulátoros T sejtek és NK/NKT sejt populációk prevalenciájának az elemzése migrénes és nem migrénes serdülők vérében.

**Betegek és módszer:** 14 familiáris hemiplégiás migrénes fiatalt, valamint 24 aurás, és 40 nem aurás beteget vontunk be vizsgálatunkba, akiknél a visszatérő fejfájásnak más szervi oka nem volt igazolható. A rohammentes időszakban gyógyszert nem szedő betegektől vett perifériás vérben áramlási citométerrel határoztuk meg az egyes limfocita-szubpopulációk arányát (aktivációs markereket (CD45, CD25) mutató CD4, CD8 pozitív sejtek arányát és elkötelezettségét a sejtfelszíni CXCR3 és CCR4 markerek alapján). Meghatároztuk továbbá a regulátoros T sejtek (CD4, CD25, CD127 expresszió) és az iNKT, NKT, NK sejtek (CD3, CD161, 6B11 expresszió alapján) arányát. A náluk mért adatokat 16 egészséges alany értékeihez viszonyítottuk.

**Eredmények:** A vizsgált limfocita-szubpopulációk, illetve az ezek gyakoriságát meghatározó regulátoros T sejtek prevalenciája nem különbözött az egyes csoportok között.

**Következtetések:** Eredményeink alapján fiatalkorúaknál a migrén rohammentes időszakában valószínűleg nincs jelen az adaptív immunitás zavara.

Témavezetők: dr. Vásárhelyi Barna, dr. Cseh Áron

**Fábián Katalin ÁOK, V.**

Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Fővárosi Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház

### **Invazív pneumococcus fertőzések gyermekkorban**

A *Streptococcus pneumoniae* olyan súlyos megbetegedésekért felelős, mint a meningitis, pneumonia, sepsis vagy otitis media, és WHO becslés szerint 1millió 5 év alatti gyermek halálát okozza a világban. A pneumococcus hazai viszonylatban évente több ezer gyermeket betegít meg, akik közül 50 –en súlyos, életveszélyes fertőzést kapnak, illetve maradandó károsodást szenvednek. Az invazív pneumococcus fertőzések (IPD) viszonylag ritkák, haemokultúrával detektálhatók. A fejlett országokban az invazív pneumococcus infekciók halálozása 2-6,6 % között van, míg a fejlődő országokban 19% ( Dél-Afrika) és 67% (Mali, Niger) között. A betegség előfordulása jelentős mértékben csökkent azokban az országokban, ahol a pneumococcus védőoltás a nemzeti oltási program része.

Retrospektív vizsgálatunkban 2003 január – 2008 január között 199 pneumoniás és 38 purulens meningitises (összesen 237, 143 fiú és 94 lány) intenzív ellátást igénylő 5 év alatti gyermek körében mértük a pneumococcus fertőzés előfordulását. Az összes pneumonia 15,08%-ában (30, 14 fiú és 16 lány), a purulens meningitisek 57,89%-ában (22, 13 fiú és 9 lány) volt a *Streptococcus pneumoniae*, mint etiológiai tényező igazolható. Az intenzív osztályos ápolás átlagos időtartama ezekben az esetekben 14,98 nap (1-58) volt, a betegek átlag életkora 49,46, 1 hónap és 190 hónap között. Az osztályos halálozás pneumoniák esetében 6,67 % purulens meningitiseknél 18,18 % volt. Magyarországon a 2006 januárjában vezették be multivalens pneumococcus vaccinát, melynek ára 16 ezer forintba kerül. 2007-től a magas rizikójú betegek immunizációjának támogatását megváltoztatták, 2007-ben 30 ezer kisgyermeket (0-2 éves korig) oltottak be. Az IPD betegségek gyakorisága 2006 januárja előtt 5/év/meningitis illetve 8/év/pneumonia volt, a vaccináció bevezetése óta a gyakoriság mindkét esetben több mint felével csökkent (2,33/év/meningitis, 3/év/pneumonia).

Tapasztalataink is alátámasztják, hogy az invazív pneumococcus fertőzések előfordulása a konjugált vaccina alkalmazásával csökkenthető, és nem utolsó sorban a költségeket redukálja és a kórházi ápolási napok számát lerövidíti.

témavezető: Dr. Újhelyi Enikő

### **A tápláltsági állapot hatása a betegség lefolyására gyermek intenzív osztályon**

Az utóbbi tíz évben számos, a betegek tápláltsági állapotának és kórházi kezelésének a betegség lefolyására, illetve annak időtartamára gyakorolt hatásáról szóló beszámoló jelent meg a nemzetközi szakirodalomban.

Annak vizsgálatára, hogy a II. számú Gyermekklinika Intenzív Osztályán egy hétnél hosszabb, legalább részlegesen mesterséges táplálásra szoruló gyermek gyógyulási kilátásait hogy befolyásolta tápláltsági állapotuk alakulása, a 2006-os év adatait dolgoztuk fel. Ebben az időszakban az osztályon 114 gyermeket ápoltak. Az egy hétnél hosszabb ideig kezelt és mesterséges táplálásra is szoruló gyermekek száma 28 volt. Ezen felül 7 gyereket ki kellett zárunk a vizsgálatból, az adatok hiányossága miatt. A 28 gyermekből 27 két év alatti volt, a minta homogenitása céljából csak ezek tápláltsági állapotának alakulását vizsgáltuk. Ezen 27 gyermek összesen 518 napot töltött az intenzív osztályon, átlagosan 19-et, a szórás:  $\pm 13,93$ .. A 27 gyermekből 24 gyógyult, 3 haláleset történt. A tápláltsági állapotot antropológiai paraméterekkel, súly, hossz és annak életkor szerinti átlaghoz való viszonyításával határoztuk meg. A tápláltsági állapot változására a kezelési idő alatti testsúlyváltozás százalékát vettük figyelembe. Az ápolás alatti táplálás minősítésére tíznaponként, összesen 86 periódusban vizsgáltuk a gyermekeknek biztosított energia és az életkornak megfelelő számított energia különbségét, 10%-os eltérés a kívánt energia beviteltől minősült szignifikáns eltérésnek. A vizsgálati eredményeket  $\chi^2$  próba segítségével értékeltük.

Testsúly növekedés a kezelés végére (vízretenció kiszűrése után) 9 esetben fordult elő, 16 gyermeknek nem változott, 2-nek csökkent a súlya. A tápláltsági állapot romlását akkor állapítottuk meg, ha a bekerülési testsúly 10%-ot elérő vagy azt meghaladó testsúly csökkenés volt a kezelés során.

Összehasonlítottuk a testsúly változás irányát és a betegség kimenetelét, illetve a szükséges lélegeztetési napok számát. A 27 gyermekből 10 szorult lélegeztetésre ápolása során, az összes lélegeztetési napok száma 119, az átlag 11,9, a szórás  $\pm 10$ . A lélegeztetési napok száma és a testsúlyváltozás között a közepesnél gyengébb kapcsolatot találtunk. A testsúly változás és az intenzíven eltöltött napok száma között nem szignifikáns pozitív korrelációt tapasztaltunk.

Annak ellenére, hogy a vizsgált 86 periódus 63 %-ban a számított energia bevitel nem érte el a szükséges energia bevitelt, az intenzív osztályos táplálás során, összesen egy olyan gyerek volt, aki a felvételkor normális tápláltsági állapotúnak bizonyult és a kezelés végére alultáplálttá vált.

Vizsgálatunkból, a kis esetszámból következő nem szignifikáns eredmények ellenére is kitűnik, hogy az intenzív osztályon ápolat gyermekek tápláltsági állapota összefüggésben van a betegség lefolyásával, a kórházban töltött és a lélegeztetett napok számával is. Ez a vizsgálat is azt erősíti, hogy a tápláltsági állapot alakulása egy fontos, a betegség kimenetelét befolyásoló tényező, különösen intenzív osztályos betegeknél. Ezért kiemelt jelentőségű a tápláltsági állapot paramétereinek pontos regisztrálása, valamint ezek fényében a megfelelő táplálási terv kialakítása.

Témavezető: Dr. Tomsits Erika

**Nagy Szakál Dorottya, Molnár Kriszta ÁOK VI.**

Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata gyermekkori I. típusú diabetes mellitus illetve a betegség coeliakiával való együttes előfordulása esetén**

**Bevezetés:** Az I. típusú diabetes mellitus (1TDM) és a coeliakia (CD), két gyermekkorban is igen gyakori immunmediált kórkép, ahol a betegségek megjelenését befolyásoló tényezők jelentős része ismeretlen. A haptoglobin (Hp) molekula alfa-láncát kódoló gén két allélja (Hp1 és Hp2) három eltérő fenotípusú Hp molekula kialakítását eredményezi (Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2), melyek különböző mértékű antioxidáns, immunmoduláns és scavenger tulajdonságokkal rendelkeznek, így a betegség prevalenciáját és klinikai lefolyását befolyásolhatják.

**Célkitűzés:** Munkánk célja a Hp polimorfizmus megoszlásának vizsgálata 1TDM, és a kórkép coeliakiával történő együttes (1TDM+CD) megjelenése esetén. A gyerekek a budapesti I. sz. Gyermekklinika és a debreceni Gyermekklinika gondozásában állnak.

**Beteganyag:** 79 1TDM és 41 1TDM+CD-s gyermek (átlag életkor: 11,6 év, tartomány 1,5-18 év) szérumból történtek a vizsgálatok. A coeliakiát minden esetben a 1TDM után diagnosztizálták. Kontrollként 384 egészséges önkéntest vontunk be.

**Módszer:** A Hp fenotípusokat SDS-poliakrilamid gél elektroforézissel és immunblottal határoztuk meg, amely egyértelműen azonosítja a genotípust is.

**Eredmény:** 1TDM-ban szenvedő betegekben a Hp 1-1 előfordulása 11,4% (N=9), a Hp 2-1 53,2% (N=42), a Hp 2-2 35,4% (N=28) volt. 1TDM és CD betegség együttes előfordulása esetén a Hp 1-1 előfordulása 12,2% (N=5), a Hp 2-1 36,6% (N=15) illetve a Hp 2-2 51,2% (N=21) volt. A kontroll mintákban a Hp 1-1 előfordulása 11,46% (N=44), a Hp 2-1 46,1% (N=177), a Hp 2-2 42,5% (N=163) volt.

**Összefoglalás:** A Hp 2-2 allél gyakorisága 1TDM+CD betegekben jelentősen magasabb volt a csak diabeteses betegekhez képest. Mivel a Hp 2-2 jelenléte a csökkent IL-10 szintézis (gátló citokin) révén az immunreakciót súlyosbító tényező, ez magyarázhatja a kapott eredményt. A Hp 2-1 allél előfordulási gyakorisága az 1TDM+CD-ben, a tisztán 1TDM-ban és a kontroll populációban közel azonos volt. A Hp 1-1 előfordulása mindkét betegcsoportban alacsony volt, a kontrollal megegyező. Vizsgálataink alapján a Hp 2-2 polimorfizmus dominanciája szerepet játszhat az 1TDM-ben kialakuló CD pathomechanizmusában. Ennek hátterében a Hp fenotípusainak különböző antioxidáns, immunmoduláns és scavenger hatásai állhatnak.

**Témavezető:** Dr. Veres Gábor

**Özse Judit, Stréhn Anita, ÁOK V.**

Semmelweis Egyetem, I.Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **Haptoglobin polymorphismus vizsgálata autoimmun hepatitiszes gyermekekben**

**Bevezetés:** A haptoglobin (Hp) egy antioxidáns tulajdonságú akut fázis fehérje, mely megkötí a toxikus szabad hemoglobint, valamint direkt angiogenetikus, anti-inflammatorikus és immunmoduláns tulajdonságokkal is rendelkezik. Genetikailag két allél kódolja-Hp1 és Hp2-, mely három fő fenotípust (Hp1-1, 2-1, 2-2) határoz meg. Az antioxidáns és immunmoduláns tulajdonságok különböző mértékűek az eltérő fenotípusú Hp molekulák között. Korábbi vizsgálatok igazolták a haptoglobin polymorphismus szerepét immunmediált májbetegségek (mint pl. primer sclerotisalo cholangitis) kialakulásában.

**Célkitűzés:** Hp polymorphismus vizsgálata I. típusú autoimmun hepatitiszes (AIH) gyermekekben és összevetése felnőtt I. típusú AIH-s betegekkel és kontroll populációval.

**Beteganyag és módszer:** 8 klinikánkon gondozott I. típusú AIH-s gyermek (átlagéletkor: 18,8 év, tartomány: 12-27 év, fiú:lány: 5:3) szérumból történtek a Hp polymorphismus vizsgálatok. A betegség diagnózisától átlagosan 8,8 év telt el (tartomány: 3 év-14 év). A Hp fenotípusok nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid gélelektroforézissel és immunoblottal lettek meghatározva, melyek a betegek genotípusát is egyértelműen azonosítják. Az eredményeket 384 egészséges magyar kontrollhoz, valamint 103 I. típusú AIH-s felnőtt beteg mintáihoz viszonyítottuk.

**Eredmények:** A vizsgált gyermek AIH populációban a Hp 1-1 fenotípus előfordulása (25%) nagyobb volt mind a felnőtt I. típusú AIH-s betegeknél (12,6%), mind a kontroll populációban (11,5%) észleltekhöz képest, ugyanakkor a Hp 2-2 fenotípus előfordulási gyakorisága ritkább volt (12,5%) az AIH-s felnőttekhez (39,8%) és a kontroll populációhoz (42,4%) képest. A Hp 2-1 fenotípus előfordulási gyakorisága betegeink között jóval gyakoribb volt (62,5%), mint a felnőtt AIH betegek (47,6%), illetve a kontrollokban észlelthez (46,1%) viszonyítva.

**Következtetések:** Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy gyermekkori I. típusú AIH esetében a haptoglobin polymorphismus eltérő mintázatot mutat, mint felnőttekben. A Hp2-1 fenotípus gyakoribb előfordulása arra utalhat, hogy a gyermekkori kezdődő AIH pathogenezisében a szabadgyökök kisebb szerepet játszanak.

Témavezető: Dr. Dezsőfi Antal

**Prokopp Tamás ÁOK V.**

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **A gyermekonkológiai ellátásban használatos tartós centrális vénás kanülok ápolásának szövődményei, különös tekintettel a szepszis előfordulására**

Kérdésfelvetés: A gyermekonkológiában alkalmazott tartós centrális vénás kanülok (továbbiakban: CVC) használatának szövődményei lehetnek: szepszis, kanültrombózis, a kanül végén trombus, kanülmegtörtetés és kicsúszás, illetve a dob feletti bőr nekrozisa. A Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján (továbbiakban klinika) alkalmazott protokollokat a nemzetközi ajánlások figyelembevételével alakították ki. Vizsgálatom célja, a klinikán kezelt onkológiai betegeknél a CVC használatával összefüggő szövődmények felmérése, különös tekintettel a katéter használatával összefüggő infekciókra. További cél, hogy az eredmények összehasonlíthatóak legyenek a nemzetközi statisztikákkal.

Alkalmazott módszerek: A klinika sebészetén 2006. január 1. és 2008. szeptember 1. között beültetett CVC-ök használatának szövődményeit vizsgáltam a behelyezéstől a kanül eltávolításáig, de minimum 4 hónapig. Vizsgálatomat 2008. december 31-ével zárom. Az adott időszak bakteriológiai jelentéseit felhasználva vizsgálom a szepszisek gyakoriságát, a kórokozók megoszlását és a terápias következményeket.

Eredmények: Az adott időszakban 164 betegnél összesen behelyezett 186 CVC ápolását vizsgáltam, összesen 44.648 ápolási napon keresztül. 94 kanül fertőzésmentes volt a vizsgált időszakban. 92 kanünel összesen 150 pozitív hemokultúrával járó szepszist találtam. A fertőzések 48,54 %-áért Coagulas Negativ Staphylococcus; 6,43%-áért Micrococcus subspeciesek; 6,43%-áért Escherichia coli; 5,26%-áért Staphylococcus aureus; 4,68%-áért alfa-haemolizáló Streptococcus; 4,09%-áért Enterobacter subspeciesek; 3,51%-áért Pseudomonas aeruginosa felelős, továbbá 21,05%-ban egyéb, ritkán előforduló kórokozókat identifikáltunk. A vizsgálati időszakban 13 (7,14%) kanül került eltávolításra súlyos, elhúzódó sepsis miatt. Ezen kanülok eredményeit az előadásban részletezem. Ugyanakkor a szeptikus szövődmények döntő része antibiotikus kezeléssel uralható volt. 51 kanünel 1 szeptikus epizód; 30-nál 2; 6-nál 3; 4-nél 4 és 1 esetben 5 szeptikus infekciót kezeltek célzott antibiotikummal.

Levonható következtetések:

A kanülok gondozása közben felmerülő szeptikus szövődmények nem jelentik feltétlenül a CVC-ök eltávolítását. Sőt a szepszisek gyakoriságát figyelembe véve a kanül mellett előforduló infekciók döntő része konzervatívan jól kezelhető.

A témában eddig publikált eredmények:

A CVC behelyezés sebészi szövődményeiről a 2008-as TDK konferencián adtam elő, ahol első helyezést értem el.

Témavezető: Dr. Jenővári Zoltán

### **Két csontanyagcserevizsgáló módszer összehasonlítása akut lymphoid leukémiával kezelt gyermekeknél**

*Bevezető:* Az akut lymphoid leukémia (ALL) az egyik leggyakoribb gyermekkori malignitás. Az új betegek száma évente körülbelül 50-70, többségük 3 és 6 év közötti. Napjainkban a kór hozzávetőlegesen 80 %-ban gyógyítható, de nem mindegy, hogy milyen életminőséggel. A kezelés során a nem kívánt mellékhatások kivédése és számos betegség megelőzése is igen fontossá vált. Ezek közé tartoznak az alapbetegség és a terápia, különösen a szteroid kezelés csontrendszerre gyakorolt következményei, melyek közül kiemelném az osteopeniát és ennek súlyos patológiás törésekhez vezető formáját.

*Kérdésseltevés:* Arra kerestünk választ, hogy a gyermekek csontanyagcsereje a betegség és a kezelés következményeként változik-e, illetve a csont ásványianyagtartalmát mérő DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) mellett a QUS (*quantitative ultrasonography*) alkalmas-e ennek követésére.

*Betegek:* Vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáin 1977 és 2008 között 81 ALL miatt gondozott beteget vontunk be. Az értékelésnél kizártuk azokat a gyermekeket, akiknél az ALL secunder tumorként lépett fel, így hetvennégy 1 és 17 év közötti beteg adatait dolgoztuk fel, melyek között 29 lány és 45 fiú volt, átlagéletkoruk 6,59 év. A betegeket a kemoterápia előtt, a kezelés alatt, közvetlenül utána, majd 1, 2, 3, 4, 5 és 6 évvel a terápia befejezése után vizsgáltuk. Az adatok értékelésénél figyelembe vettük antropometriai adataikat, kémiai labor paramétereiket és csontmarkereiket is.

*Módszerek:* A csont ásványianyagtartalmát LUNAR DPX-L DXA és Achilles InSight QUS készülékkel vizsgáltuk. A DEXA-val teljes test (T-BMD) és lumbális (L-BMD) értékeket mértünk, ebből számoltuk ki a korhoz és nemhez viszonyított standard deviációt, a z-score-t. A sarokcsonton mérő ultrahang készülékkel, amely viszonylag új eljárás, az ultrahang sebességét mértük a csonton belül, a SOS-t [m/s], valamint a frekvenciafüggő ultrahanggyengülést, a BUA-t [dB/MHz].

*Eredmények:* 100 DEXA-val mért adatot vetettünk össze 67 QUS-el mért adattal. A kezelés előtti T-BMD z-score értékek átlaga 0,23 (+/-1,52 SD), L-BMD z-score értékek átlaga: -0,68 (+/- 2,16 SD), kezelés alatt 0,01 (+/-2,00 SD) ill. -0,83 (+/-1,85 SD), a kezelés után -0,51 (+/- 1,47 SD) és -1,07 (+/-1,78 SD), a terápiát követő években ez az érték folyamatosan növekedik, kezelés után 4 évvel pedig 0,58 (+/-0,69 SD) és 0,03 (+/-1,08 SD). A BUA szintek átlaga a kezelés után a legkisebb: 77,55 (+/-30,24 SD), kezelés előtt 92,2 (+/-12,75 SD), a 4 éves kontroll során 108,9 (+/-18,9 SD). Az SOS szintekben nem találtunk érdemleges változást. A két mérési technika összehasonlításakor a DEXA-val mért T-BMD-vel és L-BMD-vel az ultrahangos módszerrel mért BUA értéke korrelál, míg az SOS-szel való összefüggés gyengébb mértékű.

*Következtetések:* A QUS a DEXA-t nem helyettesítheti, mivel perifériás csontot mér, viszont nagyon jól alkalmazható kiegészítő módszerként - a csont ásványianyagtartalmát jellemző BUA és a csont minőséget jellemző SOS értéket figyelembe véve. A kezelés előtt és közvetlenül utána az ALL-es gyermekek csontsűrűsége alacsonyabb az egészséges kortársaikhoz képest, majd a terápia befejezését követő években megközelíti a normál értéket. A kezelés káros hatásainak megelőzése érdekében különösen fontos a csontelváltozásokra irányuló figyelem.

Témavezetőimnek a leírtakkal kapcsolatban nem jelent meg cikkük.

Témavezetők: Dr. Kovács Gábor, Dr. Hosszú Éva



### **Infliximab terápia hatékonyságának vizsgálata Crohn-beteg gyermekekben**

**Bevezetés:** A gyermekkorban kialakuló Crohn-betegség (CB) incidenciája növekszik. Prospektív hazai adatok alapján a gyermekkori CB incidenciája  $3,8/10^5$ . A kórkép kezelése nem megoldott, terápia rezisztens, súlyos esetekben esélyt jelent az anti-TNF alfa terápia/ infliximab (IFX), mely 2007 márciusa óta Magyarországon is elérhető.

**Célkitűzés:** Az IFX terápia hatékonyságát, mellékhatásait vizsgáltuk terápia rezisztens CB gyermekekben. Felmértük továbbá a betegség aktivitását jelző mutatók (PCDAI: Pediatric Crohn Disease Activity Index, Perianal Activity Index) megbízhatóságát a terápia hatékonyságának megítélésére. Ezen kívül elemeztük az IFX adását követően az életminőség (Quality of Life) esetleges javulását is. Utóbbi megítélésére a kanadai IMPACT-III kérdőív magyar verzióját használtuk fel.

**Beteganyag és Módszer:** Hazánkban az IFX hivatalos bevezetése óta 18 CB-ben szenvedő gyermek részesült IFX kezelésben. Közülük 10 gyermek az I.sz. Gyermekklinikán kapta a kezelést, vizsgálatunk erre a populációra irányult. Átlagéletkoruk 13,4 év (tartomány: 11,0-17,6 év, 5 fiú és 5 lány) volt. A betegek túlnyomó többsége (7/10) a gyulladós csoportba tartozott, egynél súlyos perianalis fekély, kettőnél pedig perianalis fistula látszott. A kezelés során protokoll szerint 5mg/tskg infliximab infúziót adtunk a 0., 2. és 6. héten. Kedvező terápiás válasznál 2 havonta fenntartó kezelést alkalmaztunk. A gyógyszer hatékonyságának vizsgálatára meghatároztuk az aktivitási indexet (PCDAI), a fistula indexet a kezelés előtt és az indukciós kezelés után. Vizsgáltuk továbbá a gyermekek antivirális- és autoimmun antitest pozitivitását. Fontosnak tartottuk a betegek életminőség változásának felmérését, melyre hazánkban először validáltuk az IMPACT-III kérdőívet.

**Eredmények:** A 0. héten mért kiindulási PCDAI átlaga a 10 gyermekben 29,25 (tartomány 20-45). A kezelést követően a 6. héten mért PCDAI átlaga 12,75 (tartomány 0-25). Ennek alapján az átlagos PCDAI javulás 16,5. Ha különválasztjuk a gyulladós és a perianalis betegeket, akkor az előbbi csoportban az átlagos kiindulási érték 32,5-ről 9,64-re csökkent (javulás átlaga:22,86). A perianalis betegeknél a PCDAI javulása elenyésző volt (1,67), annak ellenére, hogy összességében a 6 fistulából 3 zárult és az egyik betegnél a 7 cm-es perianalis fekély markánsan javult. Antivirális antitest pozitivitást 3/7 esetben (EBV, CMV), autoimmun antitest pozitivitást (simaizom ellenes) 2/6 esetben mutattunk ki. A terápia mellékhatásaként akut reakciót nem észleltünk, egy fistulás betegnél jelentkezett dermatitis.

**Konklúzió:** A vizsgálatban részt vett terápia rezisztens, súlyos CB betegek jelentős részénél javulást tapasztalunk az IFX kezelés hatására. A gyulladós csoportba tartozó betegek terápiás sikerének megítélésére a PCDAI aktivitási index megfelelőnek bizonyult. Ezzel ellentétben a perianalis formában a szinte jelentéktelen PCDAI változás mellett jelentős klinikai és életminőségbeli javulást láttunk. Eredményeink alapján a fistulás forma megítélésre a PCDAI nem alkalmazható, továbbá az index nem mindig korrelált a beteg szubjektív állapotával, illetve az életminőségével. Akut mellékhatást nem észleltünk, egy esetben fordult elő IFX kezeléssel talán kapcsolatba hozható dermatitis.

Témavezető: Dr. Veres Gábor

**Velkey Ábel, Farkas Kristóf ÁOK IV. évf.**

Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### **Hematokézia: allergiás bélgyulladás csecsemőkben?**

**Bevezetés:** A hematokézia (HK, véres széklet) egészséges gyermekeket érintő tünet, ami az anyai diéta korrekciójával többnyire megszüntethető. Az esetek kis hányada diétára nem reagál, és ezekben az esetekben a patomechanizmus döntően nem tisztázott.

**Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja volt, hogy csecsemőkori diéta-rezisztens HK betegeknél vizsgáljuk a limfociták lehetséges szerepét a HK kialakulásában.

**Betegek és módszer:** 10, retrospektív módon diéta-rezisztens HK-s, és 10 egészséges csecsemő esetében határoztuk meg a perifériás vérben a Th1 (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, GM-CSF, IFN-g, MCP-1, MIP-1b, TNF-a) és Th2 citokinek (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, G-CSF) szintjét. Vizsgáltuk továbbá az egyes limfocita-szubpopulációkat (aktivációs markereket (CD45, CD25, CD69, CD62L, HLADR) mutató CD4, CD8 pozitív sejtek arányát és elkötelezettségét a sejtfelszíni CXCR3 és CCR4 markerek alapján). Mértük az iNKT/NKT/NK sejtek arányát is (CD3, 6B11, CD161 markerek). A méréseket HK-ban a diéta megkezdése előtt vett vérmintákban végeztük.

**Eredmények:** A HK esetén a Th2-es citokinek szintje nagyobb ( $p=0,02$ ) és a Th1/Th2 sejtek aránya kisebb a kontrollokéhoz képest ( $p=0,007$ ). A naív-memória/aktivált limfociták aránya kontrollokéhoz képest nagyobb ( $p=0,022$ ). A HK-csoportban az iNKT és a NKT sejtek prevalenciája is nagyobb volt, mint a kontroll csoportban ( $p=0,008$ ).

**Következtetések:** Eredményeink alapján csecsemőkori diéta-rezisztens HK-ban a limfociták Th2 irányban elkötelezettek. Ez azt jelezheti, hogy ennek a betegségnek a hátterében allergiás típusú immunválasz van jelen.

Témavezetők: dr. Vásárhelyi Barna, dr. Cseh Áron