

**Érett újszülöttek és koraszülöttek adaptációs zavarai és
késői következményei**

Doktori értekezés

Dr. Vida Gabriella

PTE ETK OEKK Doktori Iskola

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Prof. Dr. Sulyok Endre

2008.

I. TARTALOMJEGYZÉK

I. TARTALOMJEGYZÉK	2
III. BEVEZETÉS.....	4
1. Történeti áttekintés.....	4
2. Adaptációs zavarok anatómiai és biokémiai háttere.....	6
3. Szűrővizsgálatok újszülöttkorban.....	14
IV. CÉLKITŰZÉSEK	19
V. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER	21
VI. EREDMÉNYEK.....	27
1. <i>Asymmetricus dimethylarginine, symmetricus dimethylarginine, L- arginine vizsgálata</i> <i>érett újszülötteknél</i>	27
2. <i>Asymmetricus dimethylarginine, symmetricus dimethylarginine, L-arginine vizsgálata</i> <i>koraszülötteknél</i>	33
3. <i>Érett újszülöttek és koraszülöttek vizsgálati eredményeinek összehasonlítása</i>	38
4. <i>Szűrővizsgálatok (koponya ultrahang, hallás, látás) során elért eredményeink</i>	41
4/1. A korai eltérések prognosztikai értéke.....	41
4/2. A postnatalis 12. hónapos életkorra korrigált, tartósan megmaradó károsodások	43
VII. MEGBESZÉLÉS	44
VIII. SAJÁT EREDMÉNYEK, AJÁNLÁSOK.....	52
IX. IRODALOMJEGYZÉK	54
X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	HIBA! A KÖNYVJELZŐ NEM LÉTEZIK.

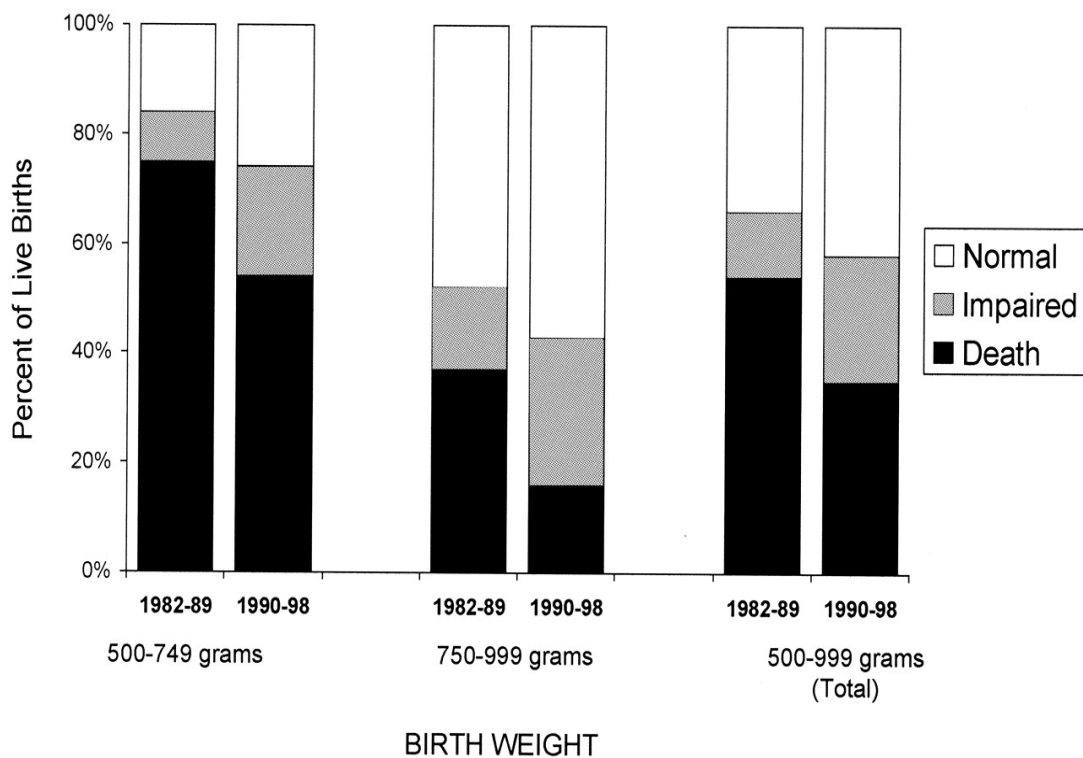
II. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADMA	asymmetricus dimethylarginine
BERA	brainstem evoked response audiometry
BPD	bronchopulmonalis dysplasia
eNOS	endothelialis nitrogén oxid synthase
IVH	intraventricularis haemorrhagia
L-arg	L-arginine
NO	nitrogén monoxid
NOS	nitrogén oxid synthase
PVL	periventricularis leukomalacia
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
ROP	retinopathy of the prematurity
SDMA	symmetricus dimethylarginine
TEOAE	transient evoked otoacoustic emission

III. BEVEZETÉS

1. Történeti áttekintés

Magyarországon az 1970-s években mind az 1000 gramm alatti, mind az 1000-1500 gramm közötti súllyal született koraszülöttek életben maradási esélye igen alacsony volt (0-1 %, illetve 30%). Az 1980-s években a perinatalis intenzív centrumok megalakulását követően lényeges javulás következett be mindkét súlycsoportban. Az 1000 gramm alattiak csaknem 10%-a, az 1000-1500 gramm közöttiek közel 45 %-a túlélte a neonatalis periódust [1]. Hazánkban jelenleg a rendeleti úton meghatározott születési alsó határ, a WHO javaslata alapján, 1998 óta a 24. gestatiós hét. A rendelet bevezetését követően a születésszám csökkenés ellenére az igen alacsony súlyú koraszülöttek száma növekedett. A felületaktív anyag, a surfactant intratrachealis alkalmazása a neonatalis respiratoricus distress kezelésében lényegesen javította a koraszülöttek túlélését hazánkban is [2]. A lélegeztető gépek korszerűsödése, az újabb tudományos eredmények gyakorlatban történő felhasználása, a gyógyító-ápoló személyzet magas szintű képzettsége tovább javította az eredményeket. Az ezredforduló után mindkét súlykategóriában 75-80%-os a túlélés, de sajnos a koraszülöttek 10-20%-a valamilyen súlyos neurológiai deficittel él. Irodalmi adatok is azt támasztják alá, hogy a túlélés javulása mellett, az alacsony gestatiós korú újszülöttek között növekszik a fogyatékkal élő gyermekek aránya a korábbi évekhez viszonyítva, ahogy ez az 1. ábrán is látható [3]. Nehéz áttörni azt a téveszmét, sajnos nem csak a laikusok, hanem még az egészségügyben dolgozók körében is, hogy minden 28. hét alatt született 500-1000 gramm születési súlyú koraszülött halmozottan károsodott lesz.



Wilson-Costello D, et al. Pediatrics. 2005; 115:997

1. ábra

Túlélés és maradandó károsodások az USA-ban (MacDonald Hospital for Women of the University Hospitals of Cleveland) [3].

Az életben maradás csak az első lépcső, meghatározó a későbbi életminőség, amely a szülő, a szűk család, és a „nagy” társadalom számára sokkal fontosabb, mint maga a túlélés.

Manapság már több, korábban meddő házasságból is gyermek születhet az *in vitro* *fertilizáció* rohamos fejlődésével. A különféle anyai okokból sikertelenül befejeződött terhességek sikeres kihordásával (chronicus megbetegedések, immunológiai zavarok, stb.) születnek fokozottan veszélyeztetett, adaptációs zavarokkal küszködő érett újszülöttek és koraszülöttek. Ezeknek a betegeknek a nyomon követéséhez, rehabilitációs programjaik megtervezéséhez az újszülött osztályokon végzett korai szűrővizsgálatok, mint a koponya ultrahang (UH),

szemészeti vizsgálat, objektív hallásvizsgálat, valamint a későbbiekben végzett neurológiai vizsgálat fontos segítség [4].

2. Adaptációs zavarok anatómiai és biokémiai háttere

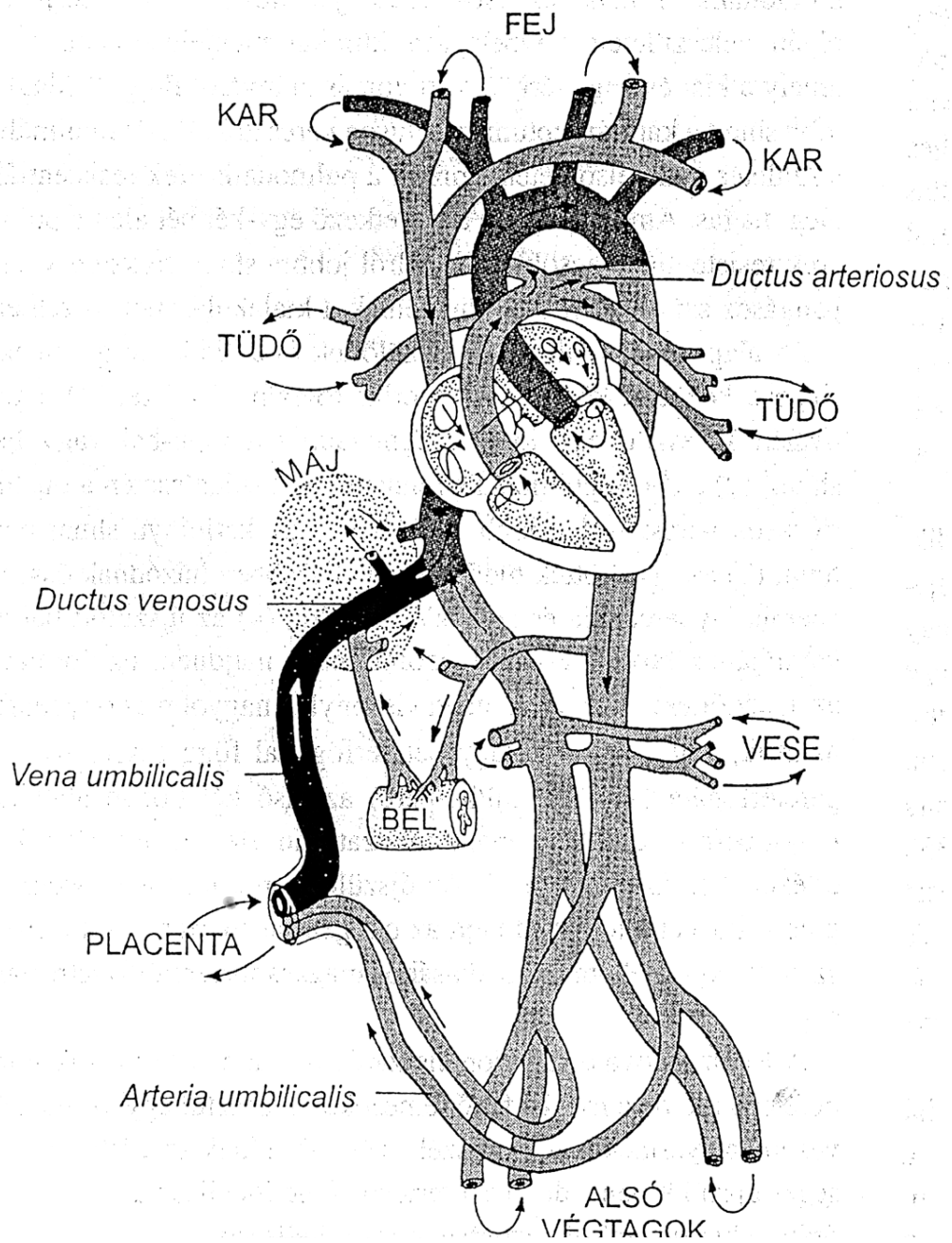
Mi az újszülöttkori adaptáció?

Az újszülöttkori adaptáció a magzati keringési-táplálási-oxigenizálási viszonyok átalakulása, alkalmazkodása a méhen kívüli élethez.

Az intrauterin életben a gázcsere a placentában történik. A pulmonalis vascularis resistencia magas, a felnőttének mintegy 8-10-szerese. A keringő térfogat 10-12%-a halad csak át a magzati tüdőn az intrauterin shunt-keringés miatt (2. ábra).

A megszületést követően a tüdő erek kitágulnak, a pulmonalis vascularis resistencia drámaian csökken a különböző vasoactív ágensek, mint például a nitrogén-monoxid, a prostaglandinok és egyéb metabolitok felszabadulása következtében.

A megszületést követően az újszülött egyik pillanatról a másikra a saját keringésére, légzésére, emésztőrendszerére számíthat csak. Leegyszerűsítve, meg kell önállóan oldania a saját gázcserejét, működtetnie kell a növekedéséhez, fejlődéséhez szükséges anyagcsere folyamatokat. Ezt a gyors átállást, alkalmazkodást a méhen kívüli élethez, az úgynevezett átmeneti keringés időszakában sok tényező megzavarhatja.



2. ábra
Magzati keringés

Mi az adaptációs zavar?

Az adaptációs zavar egy nagy „szemetes kosár”, amiben elfér minden olyan újszülöttkori megbetegedés, amely a normál alkalmazkodási folyamatokat a méhen kívüli élethez megszakíthatja. Az egyik legnagyobb ilyen probléma a koraszülöttség, minden szövődményes állapotával. Komoly adaptációs zavarokat okoznak érett újszülöttnél a különböző nagy fejlődési rendellenességek (tüdő, szív, stb.), intrauterin fertőzések, anyagcsere megbetegedések, császármetszést követő állapot, meconiumspiratio syndroma, postasphyxia, hideg stressz, ellátatlanság, stb.

Mi a háttere?

Az adaptációs zavarok magyarázata a magzati és a felnőtt típusú keringési és biokémiai viszonyok különbözőségében keresendő. Az átmeneti keringés időszaka, ami a 4.-7. életnapig is eltarthat, cardiorespiratoricusan labilis állapot. A funkcionálisan, de nem anatómiaiilag záródott intrauterin shunt-ök többféle tényező hatására újra megnyílhatnak, utánaözva az ilyenkor már kóros, foetalis típusú keringést és anyagcserét. A maradandó károsodások kialakulásában az újszülött/koraszülött adaptációs zavarok lényeges szerepet játszanak.

Fejlődéstani háttér

A 23. gestációs hetet követően a tüdőkbén a saccus terminális szakasz lezárulásával, a II. típusú pneumocyták (surfactant termelés) megjelenésével a tüdő lélegeztethető, alkalmassá válik a túlélésre. A tüdőben az alveolusok érése körülbelül 10 éves korig zajlik, ekkora kialakul a jól fejlett endothel-epithel kapcsolat, az alveolusok, bronchiolus respiratoricusok száma meghatszorozódik a terminusra született újszülöttéhez képest. Ez az elnyújtott fejlődés szerencsés

esetben lehetőséget nyújt a koraszülött tüdőbetegségek progressziójának megszűnése után a normál tüdőfejlődésre. Ismert ugyanakkor az a tény is, hogy a korábban adaptációs zavarokkal küzdő újszülöttek első két életévben történő kórházi újrafelvétele két-háromszorosa egészséges társaikénak, első sorban respiratoricus problémák miatt [5,6].

Az agyban a lebenyek, commissurák, gyrusok intenzív fejlődése, a gerincvelő myelinisatioja szintén a 24. gestációs hét körül indul meg. Érett újszülött cerebruma körülbelül 25%-a a felnőttének, koraszülötté arányosan kisebb.

A myelinisatio a születés körül kezdődik, intenzíven folyik az első két év során körülbelül 30 éves korig.

Megszületést követően a neuron szám már nem nő, de a támasztósejtek száma többszöröződik. Ilyenkor 100 billió-50 trillió közötti szinapszis van jelen, ami az első 3 év során 1000 trillióra nő. Ez az abszolút túlkínálat korlátlan lehetőséget nyújt a fejlődő gyermek tanulásához. A korai megtapasztalások néhány hónapos kortól alapvető neuronális összeköttetéseket alakítanak ki a látás, hallás, mozgáskoordináció, tapintás, anyanyelv terén. Van azonban egy úgynevezett kritikus periódus, melynek lezárulása után a kialakult állapot stabilizálódik, akár kedvező, akár kedvezőtlen az. Marad ugyan egy "nyitott ablak" a zene, készségtárgyak, stb. a tanulására. 15 éves korra már 500 trillióra csökken a szinapszisok száma [7,8,9]. A korai években zajló intenzív szinaptizálódást használják ki a hazánkban is jól működő rehabilitációs tréningek.

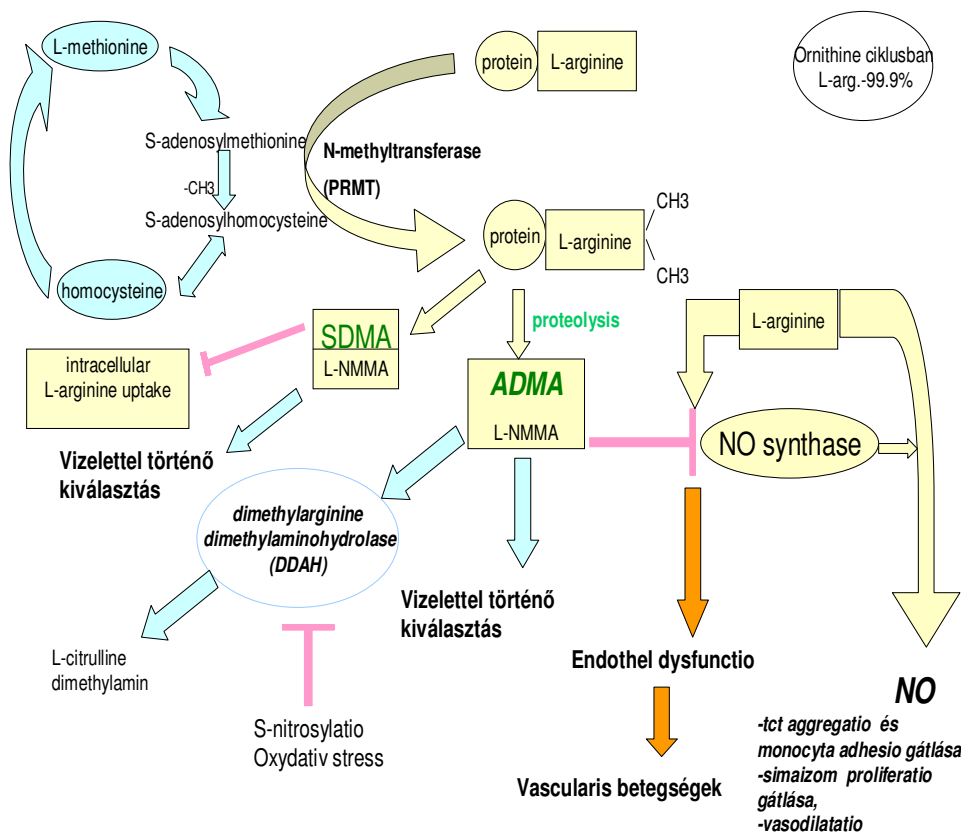
A 23. terhességi héten a szemben a lencsetok vascularisatioja már elkezdődött, de a lencsehólyag felszínén lévő érhálózat (artéria és véna hyaloidea) felszívódása, valamint a palpebrák szétválása az intrauterin hetedik élethónapban zajlik.

A látás érése következtében a harmadik hónapra kialakul a színlátás, a mozgásrészletek észlelése. A szem nagysága a hatodik hónapra a felnőttének 2/3-a lesz. Négy éves korra éri el a felnőttkori vizuális aktivitást.

A külső hallójárat alján lévő hámcsap szintén az intrauterin hatodik-hetedik hónapban kell, hogy feloldódjon, és részt vegyen az ép dobhártya kialakításában [9].

Biokémiai háttere a folyamatnak nagyon szerteágazó.

A folyamat szabályozásában a szülés alatt bekövetkező hormonális-vasoactiv változások alapvető szerepet játszanak.



3.ábra
L-arginine-dimethylarginine-NO metabolizmus

Ebből a számtalan ágensből a nitrogén monoxidot (NO) emelném ki, melynek terápiás hatását használják ki újszülöttkori primer pulmonalis hypertensio kezelésében.

Az 1980-s évektől ismert az a vegyület, amit akkor még endothel-derived relaxing faktorként (EDRF) neveztek el, és annyit tudtak róla, hogy acethylcholin hatására szabadul fel az endothel sejtekből érfal relaxációt okozva. Hamarosan kiderült, hogy ez az anyag a nitrogén monoxid, ami a keletkezési helyéről diffúzióval jut el a környező sejtekbe, féléletideje 10-30 másodperc. A keringésben az oxyhaemoglobin haem részével és oxigén szabad gyökökkel reagál, majd nitritté és nitráttá alakul, így ürül ki a vizelettel [10,11,12].

Az 1990-s években került a kutatók látókörébe a nitrogén oxid synthase (NOS) enzimrendszert gátló asymmetricus dimethylarginine (ADMA). Számos cardiovascularis megbetegedés, mint a hypertonia és az atherosclerosis, ischaemiás szívbetegségek, valamint chronicus vese- és májbetegségek, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, sőt a dohányzás kapcsán leírtak felnőtt emberben emelkedett ADMA szinteket. Terápiás megoldásként próbálkoznak a nitrogén monoxid termelés fokozásával, azaz L-arginine pótlással, illetve a jól ismert glicerín-trinitrát („nitroglicerín”) adásával, valamint az oxidatív stressz redukálására adott C és E vitaminnal és koleszterin szint csökkentő szerekkel a vasoconstrictor-vasodilatator egyensúlyt helyreállítani [12,13,14,15,16].

A nitrogén monoxid endogén szintézisének integritása biztosítja a tüdő erek simaizomzatának relaxációját az izomsejtek cyclicus guanin-mono-phosphat (cGMP) szintézisének fokozásával. Az endothelin/NO tengely regulációjának

hibája az adaptáció súlyos zavarához vezethet. A nitrogén monoxid L-arginine-ből szintetizálódik az NO-synthase enzim segítségével [17].

Jelenleg három izoenzim ismert:

eNOS: minden endothelsejtben megtalálható,
az itt képződő NO gátolja a thrombocytá és leukocytá aggregációt , a simaizom proliferációt,
vasodilatatív hatású,
működéséhez ionizált calciumra van szükség (aktivitását az ionizált calcium szabályozza).

iNOS: indukálható NOS,
macrophagokban, májsejtekben is megtalálható,
működéséhez nem szükséges ionizált calcium jelenléte, az ionizált calcium nincs hatással az enzimre,
a vasopressor kezelésre rosszul reagáló septicus shock kialakulásában játszhat fontos szerepet,
aktiválódást követően 2-4 óra múlva keletkezik nitrogén monoxid, és az enzim 24-48 órán át funkcionál (terápia resistens septicus shock!!!),
induktív ágensek: endotoxin, bradykinin, neuropeptidok, cytokininek, antigén-antitest komplex, histamin.

nNOS: neuronális NOS az idegsejtekben a neurotransmitterként funkcionáló NO képződéséért felel.

A nitrogén monoxid tehát fontos neurotransmitter és vasoactiv metabolit. Szintézise egy semiessentialis aminosavból, a L-arginine-ből (L arg) történik. Ez a folyamat az arginine metabolizmusának mindössze a 0,1 %-t teszi ki egészséges felnőtt emberi szervezetben, hiszen az L-arginine döntő többségében az ammónia elimináció legjelentősebb körforgásában, az ornitin ciklusban kerül felhasználásra [18,19,20].

Az intracelluláris protein arginine methyltransferase (PRMT) enzim hatására a L-arginine metilálódik, majd proteolízist követően ADMA, symmetric dimethylarginine (SDMA), illetve elenyésző mennyiségben L-N-monomethylarginine (L-NMMA) keletkezik [21,22,23].

Az SDMA biológiailag inaktív metabolit, ami gátolja az endothel sejtek L-arginine felvételét. A biológiailag aktív metabolit az ADMA és a L-NMMA, mindkettő a NOS endogén inhibitora, de az ADMA tízszeres koncentrációban van jelen a L-NMMA-hoz képest emberi plazmában, ezért gyakorlatilag csak az ADMA koncentrációjának emelkedése gátolja az NO szintézisét [24].

A dimethylargininek kiürülése bizonyos mennyiségben a vesén keresztül történik. A SDMA csak a vizelettel távozik a szervezetből, az ADMA lebomlási termékei mindössze 10-20%-ban. Az ADMA metabolizálódásáért 80-90%-ban a dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) enzim a felelős. Az enzimnek DDAH1 és DDAH2 típusa ismert. A predomináns izoenzimnek a DDAH2-t tartják. Például az emelkedett ADMA szinteket dohányosoknál a nikotin DDAH2 okozta gátlásával magyarázzák. A DDAH enzim egy oxidatív stresszre érzékeny enzim, ezért az iNOS aktiválódása kapcsán keletkező NO okozta, cystein-274 aktív szakasz S-nitrosylatiója az enzim működését gátolja, így emelkedik az

ADMA koncentráció (negatív feed-back mechanizmus). A homocystein többlet hasonló mechanizmussal csökkenti az enzim működését (3. ábra). Felmerült újabban a NOS és az ornitin ciklusban szerepet játszó arginase enzimek kompetitív küzdelme az argininért, azaz az ureaciklus fokozott működése a károsodott NO szintézishez és endothel dysfunctióhoz vezethet, amihez még hozzájárul az is, hogy az ornitin ciklus poliamin metabolitjai az érfal simaizom növekedését és a kollagén képződést káros irányba befolyásolják [15,16,19,25,26].

3. Szűrővizsgálatok újszülöttkorban

Magyarországon törvényileg szabályozott, kötelező szűrővizsgálati módszerek vannak. Ilyenek bizonyos anyagcsere betegségek szűrése, orthopédiai és hallásszűrés, azaz az otoacusticus emissio (OAE) vizsgálata. Vannak olyan ajánlott szűrővizsgálatok, mint a koponya ultrahang (UH), retinopathia praematurorum (ROP) szűrése, a hallás kiváltott agyi potenciál vizsgálata, a brainstem evoked response audiometry (BERA), amit az igen alacsony súlyú koraszülöttek között szükséges elvégezni [2,3,27,28].

A magzat agykamrái körül egy rendkívül érdekes képlet, az úgynevezett germinalis matrix található a fehérállomány gliasejtjeinek intenzív fejlődése miatt, és körülbelül a 32-34. gestációs hétig fellelhető. A germinalis területek a legsérülékenyebb részei a fejlődő agyállománynak, így a koraszülöttek leginkább a germinalis matrix vérzései és annak kiterjedése miatt lehetnek neurológiailag érintettek.

Ismert, hogy az intracranialis vérzések (IVH) kialakulásának ideje a következőképpen alakul:

1.nap:	50%
2. nap:	25%
3. nap:	15%
intrauterin, vagy a 3. nap után kialakult haemorrhagia:	10 % [29].

Az újszülöttkori agyvérzéseket először Papile osztotta négy stádiumra 1978-ban [30]:

I. stádium: subependymalis terület vérzése,

II. stádium: intraventricularis vérzés kamratágulat nélkül,

III. stádium: intraventricularis vérzés következményes kamratágulattal,

IV. stádium: agyállományi vérzés, amely betör a kamrába, és/vagy agyállományi vérzés kamrai vérzéssel.

A koraszülötteket a cerebralis autoreglatio éretlensége miatt nem csak az intraventricularis haemorrhagia, hanem a periventricularis terület keringészavara, ischaemiája is veszélyezteti. Ez lehet átmeneti, következmények nélküli állapot, de a rövid időn belüli rendeződés elmaradása, vagy a gyakori ismétlődés miatt irreverzibilis károsodás léphet fel. Az ultrahangos vizsgálat során ez a periventricularis területen echodenzitás fokozódásaként látható. Az ischaemia megszűnésével az elváltozás eltűnhet, illetve végső esetben cysticus elfajulás alakulhat ki. A cysticus periventricularis leukomalacia (PVL) rossz prognózisú, elmaradott somatomentális fejlődés várható korai rehabilitációs tréningek ellenére is [31,32,33].

A koraszülött retinopathiát először 1942-ben Terry írta le. A retina vascularisatioja a 16. gestatiós héttől a papillától kiindulva a periphéria felé haladó finom capillaris hálózat formájában kezdődik, és a 32. héten a nasalis oldalon, majd a 40. hétre temporalisan is lezáródik. A koraszülés által megszakított fiziológiás érképződést a későbbiekben pathológiás neovascularisatio váltja fel következményes vérzésekkel, fibroticus hegesedéssel, kezeletlen esetben retina leválással [34].

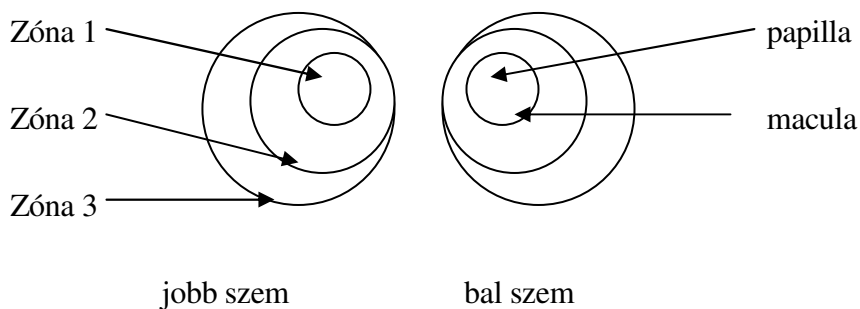
Az intenzív koraszülött ellátás javulásával, az évek előre haladtával a ROP gyakorisága jelentősen növekedett. Az 1000 gramm alatti súlycsoportban 50-90%-ban fordul elő, ezek több, mint 30 %-a, a műtéti indikáció prophylacticus kiterjesztése miatt, transpupillaris dióda laser photocoagulatiót igényel, ami jelenleg az elsőként választandó kezelési eljárás. A korábban alkalmazott retinealis cryotherapia körülbelül 11%-ban eredményezett jó visualis aktivitást, míg a laser terápia több, mint 30%-ban, 9%-37%-uk (átlag:10%) súlyos látássérült a különböző országok adatai alapján, amit napjaink „harmadik epidémiájának” is neveznek. A legrosszabb eredményeket produkáló országok közé a kelet európai országokat is besorolják [35].

Nemzetközi ajánlások alapján az összes 32. gestatiós hét alatti koraszülöttet, illetve 1501 gramm alatti a ROP előfordulási gyakorisága miatt direkt opthalmoscopos vizsgálatnak kell alávetni. A 27. terhességi hét előtt születetteknél az első vizsgálatnak a 30.-31. postconceptionalis héten, 27.-32. hét közöttiekénél, illetve az 1501 gramm alattiaknál a 4.-5. élethét között kell lennie. Hetenkénti kontroll vizsgálatok szükségesek [36].

A retinopathia egyedüli okának eleinte a hyperoxiát tartották. Ma már tudjuk, hogy a rendkívül éretlen retina kóros ér újonnan képződése nem magyarázható csak az

oxigén káros hatásaival, hanem több tényező együttes eredménye. A bacterialis vagy candida sepsis, neonatalis respiratoricus distress syndroma, intraventricularis haemorrhagia, ductus arteriosus persistens, anaemia, polytransfusio, vércsere, az igen alacsony születési súly, nagyfokú éretlenség, ikerterhesség, a fény toxicus hatása, szintén oki tényező lehet [37].

A retinát zónákra osztjuk az elváltozás folyamatának lokalizálása miatt:



A ROP I.-V. stadiumra osztható:

I. stadium: vékony, fehér demarkációs vonal az ereződött és nem ereződött retinaréssz között (árkádképződés),

II. stadium: a demarkációs vonal rózsaszín szegéllyé alakul, ami az üvegtestbe domborodik (sáncképződés),

III. stadium: szegély extraretinalis fibrovascularis proliferatioval,

IV. stadium: kezdődő retinaleválás,

V. stadium: teljes retina ablatio.

Az adott stadium súlyosabbnak értékelendő plusz (+) tünetek fennállása esetén, ami a szegély mögötti tágult vénák és hurkolt arteriolák megjelenését jelenti [34,38].

A rendkívül éretlen 24-26. gestatiós hétre született újszülötteknél a papillát és macula részt is magába foglaló Z1 retinopathia miatt a műtéti megoldás nehezített, a prognózis rendkívül rossz. A ROP-s koraszülöttek nyomon követése még évekig tart. Közöttük gyakrabban fordulnak elő a későbbiekben egyéb szemészeti problémák is, mint a cataracta, glaucoma, microphthalmia, strabismus, myopia [35,37,40].

A korrekt hallásvizsgálat világszerte egyre inkább igény a koraszülöttek kezelése kapcsán. Magyarországon a hallásszűrés kötelező vizsgálat. Az acousticokineticus reflex szubjektív vizsgálómódszer és alkalmatlan az enyhe, vagy közepes halláscsökkenés, illetve az oldalkülönbség megítélésére. A hazánkban is egyre szélesebb körben elterjedt a transient evoked otoacoustic emission (TEOAE), mint objektív hallásvizsgálati módszer [28,41,42].

A hallásvizsgálat az 1980-as években kezdődött eleinte a magas kockázatú csoportba tartozó újszülöttek között BERA vizsgálattal. A TEOAE megjelenésével világszerte elterjedt az újszülöttek univerzális hallásszűrése. A szűrővizsgálat becsült költsége 17 Euro/fő [43].

Az otoacoustic emissio a külső szőrsejtek működése során keletkező hangjelenség, amely az ép hallócsont láncolaton és a dobhártyán keresztül a külső hallójáratba vezetődik. Ez mérhető, frekvencia specifikus információt nyújt a belsőfül működéséről. A vizsgálat még intenzív osztályos körülmények között is jól kivitelezhető, értékelhető. A módszer ál pozitivitása 1,5-4% körüli. Irodalmi adatok szerint újszülött populációban a sensoroneuronális halláscsökkenés 0,3 %.

Intenzív osztályon ápoltak között ez akár 2-15% között is mozoghat. A halláscsökkenés szűrővizsgálat nélküli észlelése 9-30 hónapos korra tehető. A szűrés célja a 3-6 hónapos életkoron belüli diagnózis felállítása, az okok kezelése, illetve hallásjavító készülékkel történő ellátás. Ezáltal elkerülhető a beszédfejlődés késése, a környezettel történő kommunikációs zavarok kialakulása, a szellemi fejlődés zavara [44].

IV. CÉLKITŰZÉSEK

1. Válaszokat kerestünk arra, hogy az ADMA/SDMA/L-arginine rendszerben kimutatható-e változás az adaptáció során.

2. A spontán születés okozta stressz és a császármetszéssel történő születés hatása kimutatható-e az általunk vizsgált vasoactiv ágensek felszabadulásában érett újszülött esetében, normál adaptációt követően.

3. A koraszülöttek és érett újszülöttek adaptációjának különbözősége nyomon követhető-e az ADMA/SDMA/L-arginine rendszerben.

4. A „fetal programming” hipotézis értelmében, valószínűsíthető, hogy nemcsak a dysmaturus újszülötteknél, hanem az immaturus újszülötteknél is hosszú távon olyan anyagcsere folyamatok alakulnak át, amelyek alapját képezhetik a felnőttkori chronicus megbetegedéseknek úgy, mint a cardiovascularis, renalis eltérések, II. típusú diabetes mellitus, hyperlipidaemia. Előrejelezhetőek-e az általunk vizsgált paraméterekkel, a későbbiekben fellépő, felnőttkori cardiovascularis problémák?

5. Évente körülbelül száz 1500 gramm alatti újszülöttet látunk el. Döntő többségüket hazaadásukig ápoljuk. A korai szűrések nyomon követése az első 3-4 élethónapban nálunk történik meg. Az után követések feldolgozása ilyen anyagon lehetőséget ad arra, hogy a megállapítsuk, a korai szűrővizsgálatok prognosztikai értéke mennyire jó a késői károsodások előrejelzésére.

6. Minden neonatalis/perinatalis intenzív centrumnak ismernie kell a saját eredményeit, tudnia kell a mortalitási mutatókon kívül a minőségi túlélés mutatóit is, így lehet korrekt tájékoztatást adni a szülők számára. Az újszülött, koraszülött adaptáció hátterének jobb megismerése segíthet a minél alacsonyabb gestatiós csoportba tartozó újszülöttek túlélésének javításában. Az elérendő cél a 70%-os, illetve e feletti túlélés gestatiós koronként (1. táblázat).

7. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a túlélés javítása mellett hangsúlyt kell fektetni a károsodások korai szűrésére, prognosztikai szerepére, a korai rehabilitáció megkezdésére az életminőség javítása érdekében.

	“fekete”	“szürke”	“fehér”
túlélési arány	< 30%	30-69%	≥70%
gestatiós hét			
USA	<23	23-23.9	≥24
Ukrajna	<28	28-29.9	≥30
Mali	<30	30-33.9	≥34
Pécs, NIC	<24	24-25.9	≥26

Bell professzor engedélyével

1. táblázat:

Túlélési arányok a gestatiós hetek függvényében egyes országokban

(„fekete”: rossz eredmények, „szürke”: elfogadható eredmények, „fehér”: jó eredmények)

V. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

A PTE OEKK ÁOK Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumában 2000. január 1. és 2004. december 31. között 1499 koraszülöttet ápolunk, ez 20%-os koraszülési frekvenciának felel meg, ami az országos átlagnál lényegesen magasabb. Ezt magyarázza, hogy klinikánk regionális centrumként három megye rizikófaktorral terhelt terhes asszonyait látja el. Figyelemreméltó adat, hogy 1998. óta a koraszülési frekvencia az abszolút születésszám csökkenése ellenére klinikánkon jelentősen emelkedett:

1992:	13,1%
1998:	16,8%
2000-2004:	20%

Retrospektíven tekintettük át a 29. hét előtt született 272 újszülött dokumentációját. Közöttük az extrém alacsony gestatiós hétre született, 25. gestatiós hét alattiak aránya 3,2% (48/272) volt (2. táblázat). Az étellel összeegyeztethetetlen fejlődési rendellenességgel, szülésindukciót követően született betegeket anyagunkból kizártuk (10 koraszülött).

Élveszületettek száma: 7499

Koraszülöttek száma: 1499

≤28 gestatiós hét:	272
<28 gestatiós hét:	218
<25 gestatiós hét:	48

37.hét felett (érett):	80%
37. hét alatt (koraszülött):	20%
32. hét alatt (nagyfokban alacsony gest. kor):	6,8%
28. hét alatt (extrém alacsony gest. kor):	2,9%
25. hét alatt (legalacsonyabb gest. kor):	0,6%

2. táblázat.

A koraszülés megoszlása 2000. január 1. és 2004. december 31. között (PTE ÁOK OEKK Szülészeti Klinika NIC)

Gestatiós hét szerinti bontásban összegeztük a koponya ultrahang, retinopathia praematurorum szűrés, otoacusticus emissioval történő hallásszűrés, krónikus tüdőbetegség eredményeit. Ezt követően a fejlődésneurológiai utógondozóba irányított koraszülöttek neurológiai statusát rendszereztük fejlődési kvóciens alapján (Brunet-Lezine-teszt). A szemészeti, audiológiai utógondozás adatait szintén áttekintettük.

Az extrém alacsony gestatiós korú újszülöttek koponya UH vizsgálatát első alkalommal a 3.-7. életnap között végeztük, majd hetente, stabil állapot esetén kéthetente ismételtük. Nyomon követést csak a Papile III.-IV. vérzések esetén tartottunk több hétig szükségesnek, és ezeket tekintettük kórjelzőnek. A

periventricularis leukomalacia (PVL) cysticus formáját jelöltük meg PVL-ként és tekintettük kórosnak.

Minden osztályunkról elbocsátott koraszülöttet, pathológiás újszülöttet a PTE ÁOK OEKK Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet Fejlődésneurológiai Szakambulanciájára irányítottunk. Állapotfelmérést követően a szükséges rehabilitációs gyakorlatokat a szülő elsajátítva, otthon is tudta végezni a megadott útmutatás szerint. Az ultrahang kontrollok gyakoriságát a fejlődésneurológussal konzultálva havonta kéthavonta végeztük indokolt esetben. Szükség szerint természetesen idegsebész konzíliumot kértünk. A szükséges koponya MR, vagy CT vizsgálatok indikációját ő adta meg. A fejlődésneurológus „korrigált” egy éves korban adott ki végleges véleményt a gyermek neurológiai statusáról.

Az első szemészeti vizsgálat nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a 3.-4. élethét között zajlott, ezt követően hetente kontrollálta koraszülött vizsgálatában jártas szemész szakorvos a csecsemőket a megfelelő szemészeti status eléréséig, ami akár egy éves korig is tarthatott. Az argon, illetve dióda laseres photocoagulatiót igénylő ROP II.-t plusz tünetekkel, illetve a ROP III.-t tekintettük kóros állapotnak. Indokolt esetekben szükséges lehetett a laseres műtét ismétlése is. A műtéti beavatkozás intratrachealis narkózisban történt (sevofluran mononarkózisban), ami a bronchopulmonalis dysplasiában szenvedő (BPD) csecsemők esetében is többnyire zavartalanul zajlott.

A hallásvizsgálat, anatómiai okokból 1900-2000 gramm elérése után történt (a külső hallójáratba helyezett műszer mérete miatt). Itt a kiszűrt TEOAE negatív esetek BERA vizsgálatra kerültek, és amennyiben halláscsökkenést mutattunk ki,

audiológiai tréning, illetve hallókészülék használatát javasoltuk. Halláscsökkenés megítélése:

enyhe: 25 dB-ig,

kisfokú: 26-40 dB,

közepes fokú: 41-60 dB,

nagyfokú: 61-80 dB,

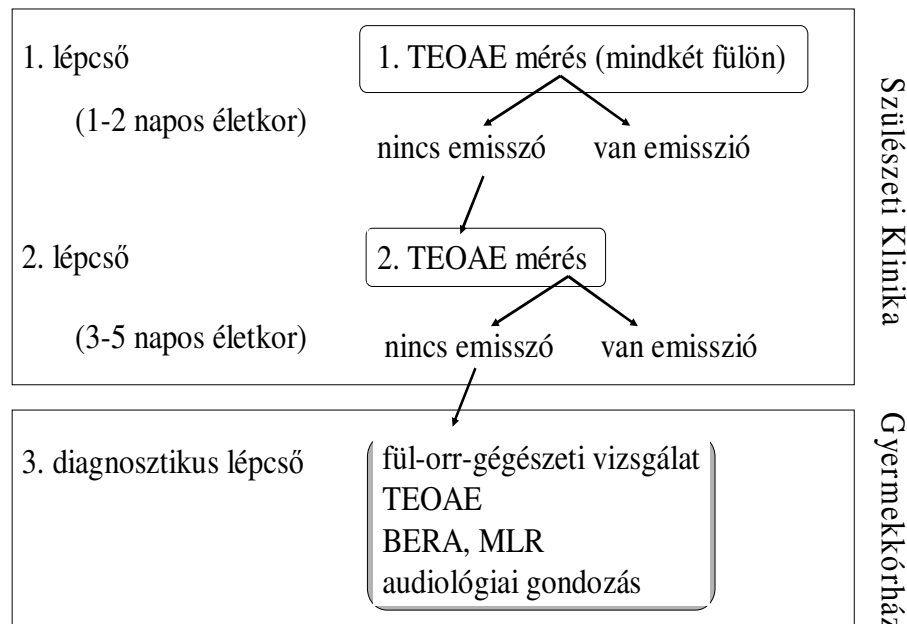
súlyos: 81-90 dB,

csaknem süket: > 90dB,

süket: nincs detektálható hallás.

Hallásjavító készülék 60 dB felett szükséges [5,45].

A vizsgálatokat 3-lépcsős szűrési modell alapján a Baranya Megyei Kórház Kerpel-Fronius Ödön Gyermek-egészségügyi Központ audiológiai munkacsoportja végezte. Az első lépcsőben az élet első 48 óráján belül vizsgáltuk az otoacusticus emissziót számítógépes módszerrel. Sikertelen, vagy bizonytalan emisszió esetén, második lépcsőben ismételt szűrés következett a 3-5. életnap között. Amennyiben változatlanul nem volt emisszió, a Baranya Megyei Kórház Kerpel-Fronius Ödön Gyermek-egészségügyi Központban történtek a harmadik lépcső fül-orr-gégészeti vizsgálatai és indokolt esetben kiváltott agytörzsi potenciál mérése (4. ábra).



4. ábra.

3-lépcsős hallásszűrési modell (Gyermekkorház: Baranya Megyei Kórház Kerpel-Fronius Ödön Gyermek-egészségügyi Központ)

Asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine

szérum szint vizsgálatainkat 10 érett, spontán, hüvelyi úton született, és 10 érett, császármetszéssel született újszülöttön, valamint 20 koraszülöttön vizsgáltuk 2005. július 1. és 2006. november 31. között.

Az érett, spontán, hüvelyi úton született érett újszülöttek gestációs kora $39,4 \pm 0,97$ hét, születési súlya 3330 ± 405 gramm, az érett, császármetszéssel született újszülöttek gestációs kora $39,5 \pm 1,5$ hét, születési súlya 3526 ± 516 gramm volt. A koraszülöttek számított terhességi kora $26,7 \pm 1,6$ hét (tartomány: 24-29 hét), születési súlya $919,5 \pm 235$ gramm (tartomány: 480 -1280 gramm) volt.

Az anyák sem a terhességgel összefüggő, sem chronicus betegségben nem szenvedtek. Az érett gyermeket szülő nők tocolyticus terápiában nem részesültek,

de a koraszülő nőknél a szülést megelőzően béta-mimeticus tocolyst alkalmaztak protokoll szerint. Az érett születéseknél a császármetszés oka minden esetben anyai indok volt (téraránytalanság, előzetes császármetszés az anamnesisben).

Apgar score 1 és 5 perces éretteknél 8 (7-9) és 10 (9-10), koraszülötteknél 7 (3-9) és 8 (7-10) volt. Az érett újszülöttek cardiorespiratoricus adaptációja zavartalanul zajlott. A vizsgálatban részt vett koraszülöttek klinikai jellemzőit a 3. táblázatban részleteztük.

	Esetszám (n=20)	
Gestációs kor, hét, átlag,(SD)	26,7	(1,6)
Születési súly, gramm, átlag, (SD)	919,5	(235,5)
1-min-Apgar, középérték, (tartomány)	7	(3-9)
5-min-Apgar, középérték (tartomány)	8	(7-10)
Leány, n (%)	12	(60%)
Anyai életkor, év, átlag (SD)	27,7	(6,88)
Császármetszés, n (%)	11	(55%)
Lélegeztetés, nap, átlag (SD)	6,6	(5,0)
Bronchopulmonalis dysplasia, n (%)	12	(60%)
Dexamethasone adás, n (%)	10	(50%)
Intrauterin infectio, n (%)	7	(35%)
Késői infectio, n (%)	12	(50%)
Dopamin igény az 1. napon, n (%)	20	(100%)
Dopamin igény a 3. napon, n (%)	15	(75%)
Dopamin igény a 7. napon, n (%)	3	(15%)

3. táblázat

A vizsgálatban részt vett koraszülöttek klinikai paraméterei

Az újszülött köldökzinór artériás és vénás vérplazma mintavételét a köldökzinór ellátása után, közvetlenül a placentalis oldalon végeztük.

A második postnatalis napon a rutin vérvizsgálatok alkalmával vett vénás szérumokat vizsgáltuk. Koraszülötteknél szintén a hetente végzett rutin vérvizsgálatok szérumait használtuk. A mintákat EDTA-s csőbe vettük és 15 perces centrifugálást követően -20°C fokon, feldolgozásig tároltuk. A méréseket a Magdeburgi Egyetemi Klinika Gyógyszertani Intézetében végezték. A méréseket liquid chromatography-electrospray tandem tömegspektrometriás módszerrel végezték, a mérési idő 7 perc volt. A mérési hibaszázalék a sorozatmérések kapcsán kevesebb, mint 8% volt [46].

A statisztikai elemzéseket kétmintás t-próbával (alkalmazási feltételek ellenőrzése Kolgomorov-Smirnov teszttel és F próbával történt), valamint többváltozós lineáris regressziós analízissel végeztük. Az ábrákon a mérési eredményeket a 95%-s megbízhatósági tartományokkal együtt tüntettük fel.

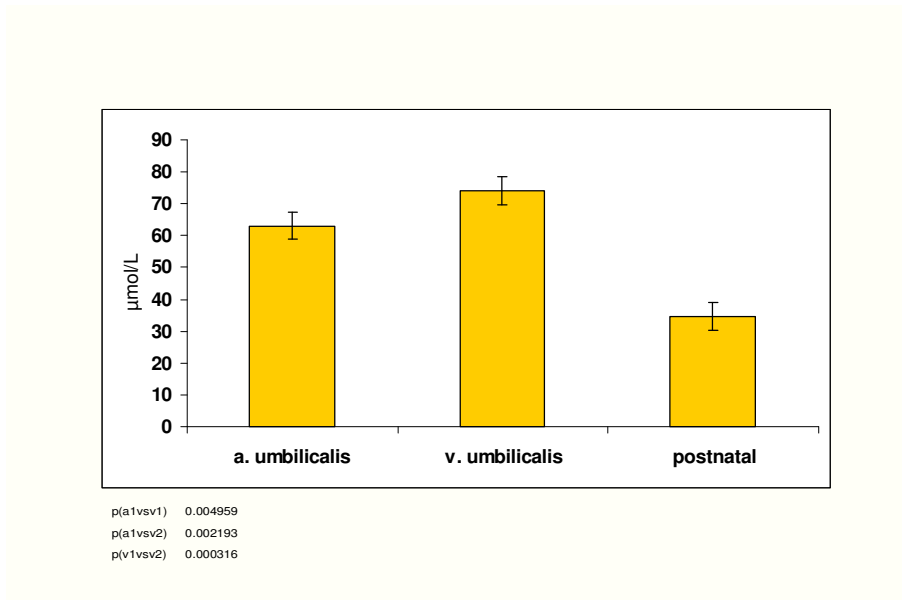
Vizsgálatainkat etikai bizottsági engedély birtokában, a szülők felvilágosítását és írásos beleegyezését követően végeztük.

VI. EREDMÉNYEK

1. Asymmetricus dimethylarginine, symmetricus dimethylarginine, L-arginine vizsgálata érett újszülötteknél

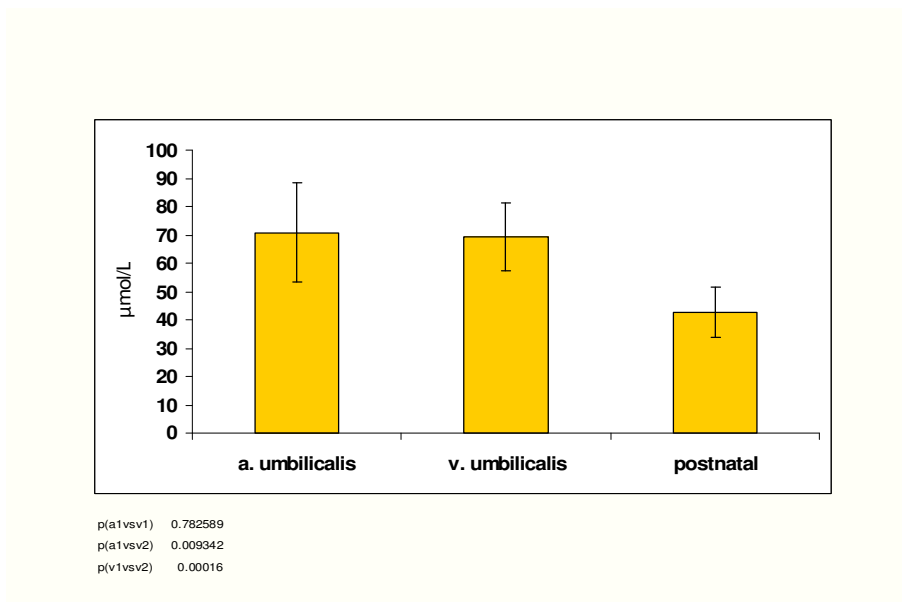
Érett újszülöttekben hüvelyi szülés után veno-arteriosus (V-A) differencia, postnatalisan szignifikáns csökkenés észlelhető az L-arginine szintekben. Császármetszés esetén nincs veno-arteriosus különbség, de a postnatalis csökkenés szignifikáns. Nem mutatható ki szignifikáns különbség a szülés módját

figyelembe véve, sem az umbilicalis értékekben, sem a postnatalis csökkenés mértékében.



5. ábra.

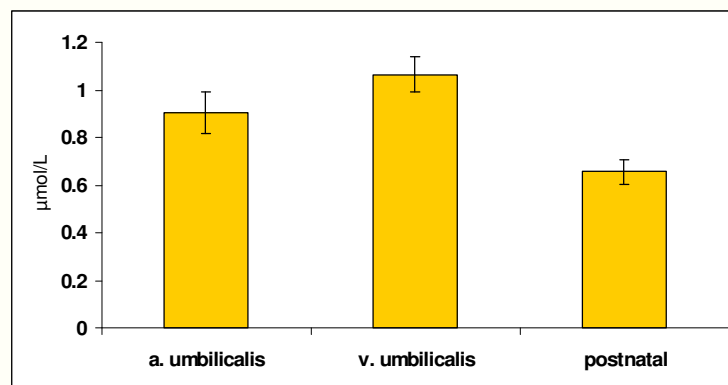
Plazma L-arginine szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, spontán született újszülöttnben



6. ábra.

Plazma L-arginine szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, császármetszéssel született újszülöttnben

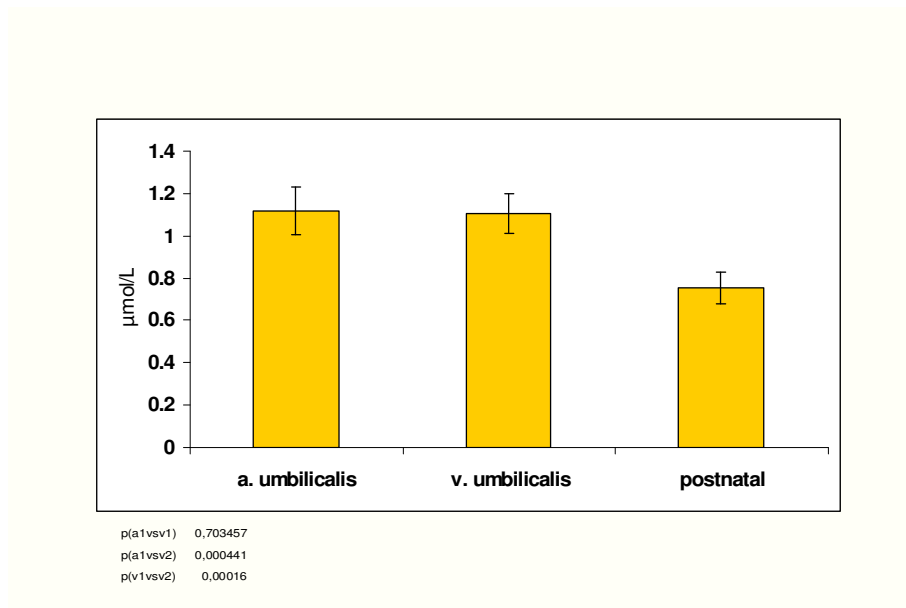
Az ADMA koncentrációk érett újszülöttekben, hüvelyi szülés után szignifikáns veno-arteriosus differenciát mutatnak és postnatalisan szintén szignifikáns a csökkenés. Császármetszés esetén nincs A-V különbség, csak a postnatalis szignifikáns csökkenés detektálható. Sem az umbilicalis értékekben, sem postnatalisan, statisztikailag értékelhető különbséget nem találtunk a szülés módja szerint vizsgálva az ADMA szérumszinteket. A spontán szülés és a császármetszés után vett köldökzsinór artériás szérumszintek között borderline szignifikancia mutatható ki ($p=0,054$). A magzati/újszülött oldalt együttesen vizsgálva, tehát az artéria umbilicalist, mint magzati oldali mintát kumulálva a postnatalisan vett újszülöttkori értékekkel, szignifikánsan alacsonyabb ADMA koncentrációt találunk érett, per vias naturales született újszülötteknél a császármetszéssel világrajöttekkel szemben ($p=0,034$), ahogy ez a 9. ábrán látható.



$p(a1vsv1)$ 0.027
 $p(a1vsv2)$ 0.007
 $p(v1vsv2)$ 0.001

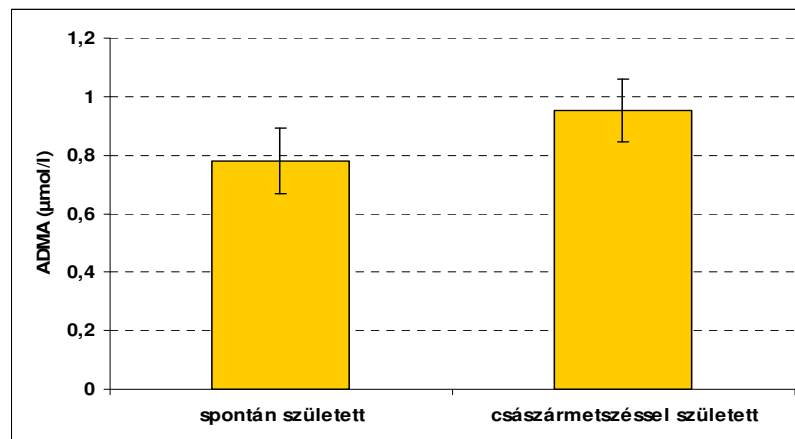
7. ábra.

Plazma ADMA szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, spontán született újszülöttben



8. ábra.

Plazma ADMA szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, császármetszéssel született újszülöttnben

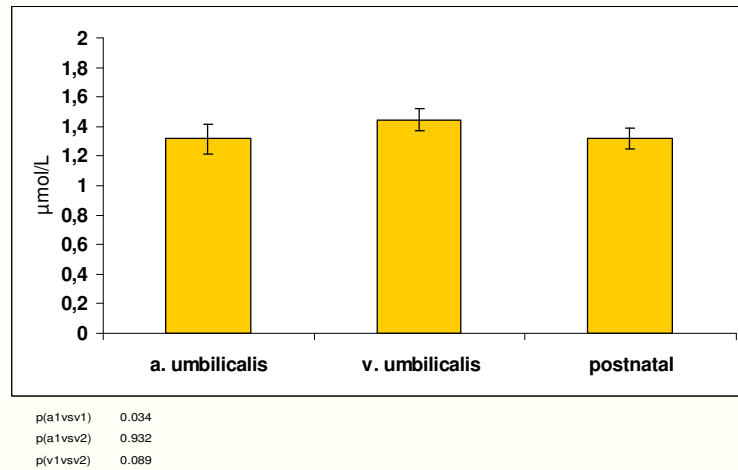


9. ábra.

Plazma ADMA szintek érett újszülöttekben a szülés módjától függően, együttesen vizsgálva a magzati oldalt (a.umb.és postnatalis szérum szintek összesítve)

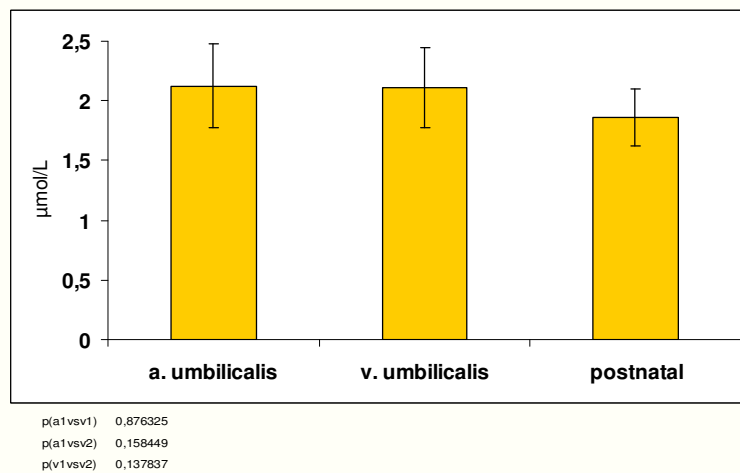
Az SDMA plazma koncentrációkban érett újszülöttekben sem császármetszéssel, sem spontán születés esetén nincs veno-arteriosus különbség, és nem detektálható

postnatalis csökkenés sem. Sectio caesarea után szignifikánsan magasabb SDMA szinteket mértünk a spontán szüléshez viszonyítva.



10.ábra.

Plazma SDMA szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, spontán született újszülöttben



11.ábra.

Plazma SDMA szintek köldökzsinór vénában (v1), artériában (a1), peripherialis vénában a 2. postnatalis életnapon (v2) érett, császármetszéssel született újszülöttben

Az érett újszülöttek számszerű, átlag szérum koncentrációit, veno-arteriosus differenciáit, szignifikancia értékeit a 4. táblázat tartalmazza részletezve spontán szülés és császármetszés esetén a köldökzsinór vérekben és a második postnatalis napon.

	szülés módja	L-arginine [μmol/L (átlag±SE)]	ADMA [μmol/L (átlag±SE)]	SDMA [μmol/L (átlag±SE)]
véna umbilicalis	spontán születés	73,89±4,37	1,06±0,08	1,45±0,08
	császármetszés	69,40±6,05	1,10±0,05	2,11±0,17
	<i>p</i> *	0,562	0,661	0,003
arteria umbilicalis	spontán születés	63,03±4,15	0,90±0,09	1,31±0,10
	császármetszés	70,78±9,01	1,11±0,06	2,12±0,18
	<i>p</i> *	0,448	0,054	0,001
postnatalis véna	spontán születés	34,78±2,94	0,66±0,06	1,32±0,05
	császármetszés	42,60±4,59	0,75±0,04	1,86±0,12
	<i>p</i> *	0,232	0,15	0,001
kumulatív magzati/újszülött oldal	spontán születés	48,91±4,36	0,78±0,06	1,32±0,06
	császármetszés	57,47±6,32	0,95±0,05	2,03±0,12
	<i>p</i> *	0,27	0,034	0,00
umbilicalis arteriovenosus differencia	spontán születés	10,86±2,94	0,16±0,06	0,13±0,05
	<i>p</i> #	0,005	0,027	0,034
	császármetszés	-1,38±4,87	-0,02±0,03	-0,01±0,09
postnatalis csökkenés	<i>p</i> #	0,783	0,704	0,876
	spontán születés	-28,25±6,67	-0,25±0,07	0,01±0,08
	<i>p</i> #	0,002	0,007	0,932
	császármetszés	-28,18±8,78	-0,37±0,07	-0,26±0,17
	<i>p</i> #	0,009	<0,001	0,158

*p**: kétmintás *t*-próba; *p*#: egymintás *t*-próba

4. táblázat

Plazma L-arginine, ADMA (asymmetricus dimethylarginine), és SDMA (symmetricus dimethylarginine) koncentrációk [átlag ±SE, μmol/L] köldökzsinór artériás és vénás vérben a valamint peripherialis vénás vérben a második postnatalis életnapon érett újszülöttekben

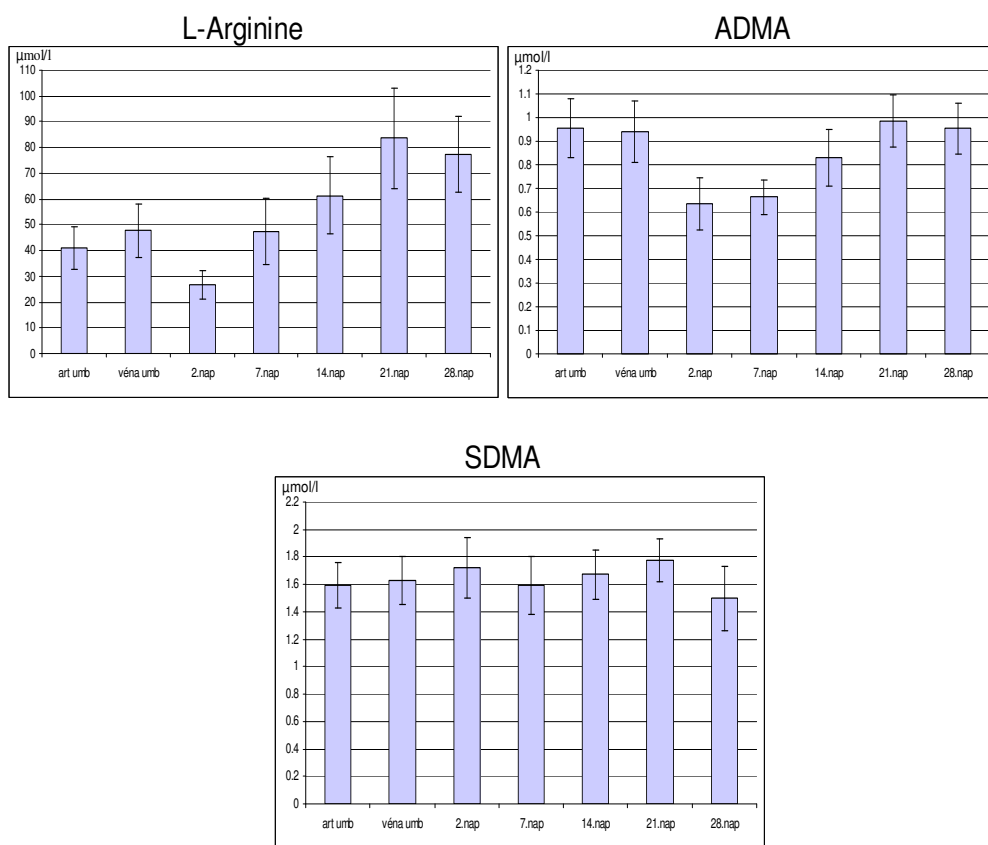
2. Asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine vizsgálata koraszülötteknél

A 12. és a 13. ábrán láthatóak az L-arginine, ADMA, SDMA koncentrációk a vizsgált 20 koraszülött adatai alapján az artéria és véna umbilicalisban, valamint a 2. postnatalis életnaptól a 28. életnapig.

Az artéria umbilicalisban mért L-arginine szint szignifikánsan alacsonyabb ($41,01 \pm 19,11 \mu\text{mol/l}$), mint a vénás köldökvérben ($47,84 \pm 23,60 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$), és a postnatalis második életnapra a köldök szérumokhoz képest erőteljes csökkenés észlelhető ($26,67 \pm 12,14 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Az L-arginine szint szignifikánsan emelkedik a 2. életnaptól a 3. postnatalis hétig ($26,67 \pm 12,14 \rightarrow 83,66 \pm 41,10 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$).

A koraszülött fiúk és lányok között nincs szignifikáns különbség az azonos időben mért értékek között. Császármetszéssel született és spontán, hüvelyi úton született koraszülöttek között nincs szignifikáns különbség az azonos időben mért értékek között. 11 sectio caesareával, 9 spontán, hüvelyi úton született.

Az alacsony esetszám miatt nem vonható le tényleges következtetés koraszülött intrauterin infectio esetében az arginine szintek változásáról, de szignifikánsnak tűnő eltérést nem találtunk. 5 késői, újszülöttkori infectio, 15 intrauterin infectio volt anyagunkban.



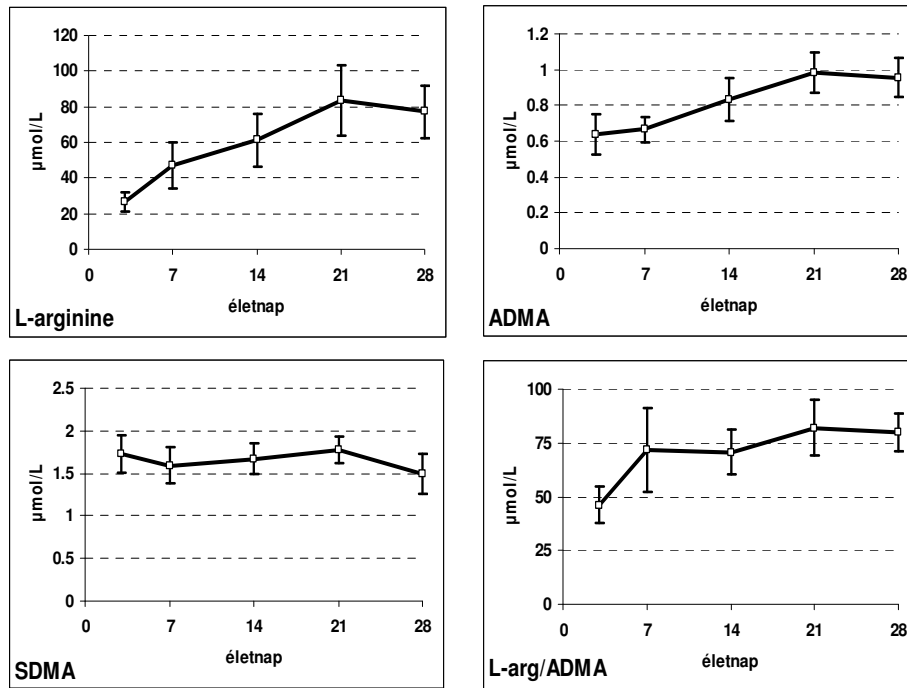
12. ábra

Koraszülöttek L-arginine, ADMA, SDMA koncentrációi a születéstől a 28. postnatalis életnapig

Az ADMA esetében nincs venoarteriosus differencia a köldök erekben (artéria umbilicalis: $0,96 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/l}$, véna umbilicalis: $0,94 \pm 0,30$ $\mu\text{mol/l}$) de a szignifikáns, erőteljes esés a 2. postnatalis életnapra észlelhető ($0,64 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). A 2. életnaptól a 21.-ig az L-argininhez hasonlóan egyenletes emelkedés mérhető ($0,66 \pm 0,16 \rightarrow 0,98 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$).

Nincs szignifikáns fiú/lány különbség a koraszülöttek azonos időben detektált értékei között. Nyolc fiú és tizenkettő lány újszülött volt közöttük. Sectio caesareával és spontán született koraszülöttek között sincs szignifikáns különbség az azonos időben mért értékek között. Az alacsony esetszám miatt nem vonható le

korrekt következtetés de az artéria umbilicalisban intrauterin infectio esetén magasabb az ADMA szint, mint nem méhen belül fertőződött koraszülött esetében ($p=0,08$).



13.ábra

Koraszülöttek L-arginine, ADMA, SDMA koncentrációinak és L-arginine/ADMA arányának időbeli folyamata a 2-28. postnatalis élelnapig

Az SDMA szintekben sem umbilicalis veno-arteriosus különbség (artéria umbilicalis: $1,59\pm 0,39 \mu\text{mol/l}$, véna umbilicalis: $1,63\pm 0,40 \mu\text{mol/l}$), sem postnatalis csökkenés a 2. élelnapra nem észlelhető ($1,72\pm 0,51 \mu\text{mol/l}$). A 3. élethétről az addigi stagnálás után a 4. élethétre szignifikáns csökkenés észlelhető ($1,78\pm 0,33 \rightarrow 1,50\pm 0,43 \mu\text{mol/l}$, $p<0,05$).

Nincs szignifikáns különbség a nemek között az umbilicalis erekben, de az első hét végén, illetve a második hét végén szignifikánsan magasabb a fiúkban mért érték. Császármetszéssel született koraszülöttek és spontán, hüvelyi úton született koraszülöttek között sincs szignifikáns különbség az azonos időben mért értékek között. Az infectio jelenléte nincs hatással a szérumban mért SDMA szintekre.

Együttes hatását vizsgáltuk több, általunk megválasztott klinikai jellemzőnek (nem, születés módja, a gestációs kor, születési súly, dopamin igény, gépi lélegeztetés igénye, Apgar score, anyai életkor, BPD miatti steroid szükséglet, intrauterin, illetve késői fertőzések) az L-arginine, ADMA, SDMA szérumban mért szintek, illetve az arg/ADMA arány változásaira, többváltozós lineáris regressziós analízissel. A postnatalis életkor előrehaladásával emelkednek mind az L-arginine ($p < 0,001$), mind az ADMA szintek ($p < 0,001$). Az L-argininre egyéb általunk vizsgált tényező nincs hatással. Az ADMA szint negatívan korrelál a terhességi korrall ($p = 0,007$), a 3. életnapos dopamin igénnyel ($p = 0,014$), amit nem dóziszfüggően vizsgáltunk ($5-10 \mu\text{g/kg/min}$), valamint a késői, 1. élethét után fellépő infectiókkal ($p = 0,037$). A magasabb születési súly magasabb L-arginine ($p = 0,052$) és ADMA ($p = 0,002$) koncentrációkat eredményez. A 7. életnapos dopamin igény pozitívan korrelál a SDMA szintekkel ($p = 0,035$). Az L-arginine/ADMA arány a postnatalis idő elteltével szintén emelkedik ($p = 0,005$) (5. táblázat).

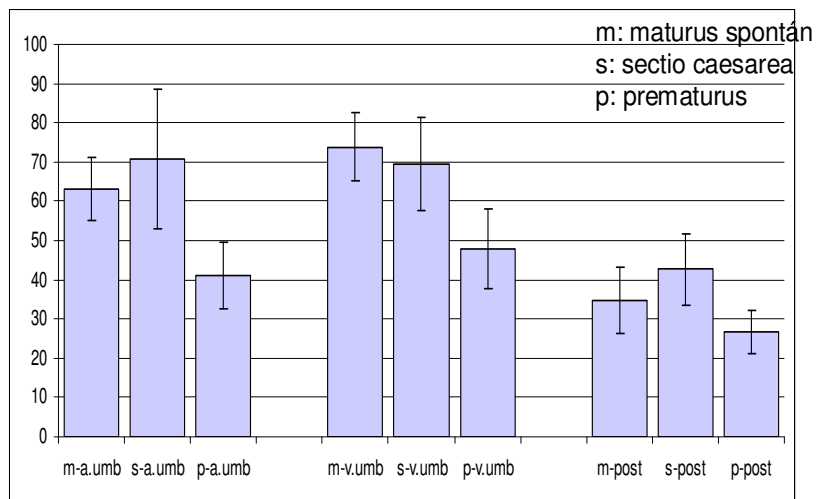
	arginine	ADMA	SDMA	Arg/ADMA
Apgar 1 min	-9.62 [-24.3 ; 5.141] (0.197)	-0.07 [-0.17 ; 0.015] (0.101)	0.154 [-0.02 ; 0.330] (0.086)	-5.10 [-19.8 ; 9.640] (0.492)
Apgar 5 min	10.27 [-10.6 ; 31.16] (0.330)	0.034 [-0.09 ; 0.168] (0.611)	-0.10 [-0.35 ; 0.146] (0.411)	8.518 [-12.3 ; 29.37] (0.418)
Dopamin igény a 3. életnapon	-13.1 [-41.9 ; 15.64] (0.365)	-0.23 [-0.41 ; -0.04] (0.014)	0.330 [-0.01 ; 0.675] (0.060)	2.189 [-26.5 ; 30.94] (0.879)
Dopamin igény a 7. életnapon	8.999 [-35.3 ; 53.35] (0.686)	-0.03 [-0.32 ; 0.245] (0.780)	0.571 [0.040 ; 1.103] (0.035)	20.46 [-23.8 ; 64.75] (0.359)
Női nem	12.91 [-9.00 ; 34.83] (0.243)	0.048 [-0.09 ; 0.189] (0.493)	-0.15 [-0.41 ; 0.108] (0.244)	10.78 [-11.0 ; 32.67] (0.328)
Gestációs kor	-12.8 [-32.4 ; 6.704] (0.194)	-0.17 [-0.30 ; -0.04] (0.007)	-0.19 [-0.42 ; 0.040] (0.104)	3.586 [-15.9 ; 23.11] (0.715)
Születési súly (100g)	85.13 [-0.79 ; 171.0] (0.052)	0.863 [0.311 ; 1.415] (0.002)	0.553 [-0.47 ; 1.583] (0.286)	1.337 [-7.24 ; 9.915] (0.756)
Intrauterin infectio	-11.8 [-31.6 ; 8.003] (0.238)	-0.11 [-0.23 ; 0.017] (0.088)	0.168 [-0.06 ; 0.405] (0.162)	-5.76 [-25.5 ; 14.01] (0.562)
Késői infectio	-13.4 [-51.3 ; 24.44] (0.481)	-0.25 [-0.50 ; -0.01] (0.037)	-0.31 [-0.76 ; 0.138] (0.169)	14.22 [-23.5 ; 52.03] (0.455)
Anyai életkor	1.826 [-1.04 ; 4.698] (0.209)	0.016 [-0.00 ; 0.034] (0.081)	-0.00 [-0.03 ; 0.032] (0.895)	1.029 [-1.83 ; 3.897] (0.476)
Oxigén igény	-7.83 [-41.1 ; 25.47] (0.640)	-0.11 [-0.32 ; 0.098] (0.284)	0.276 [-0.12 ; 0.675] (0.172)	-7.40 [-40.6 ; 25.85] (0.658)
Postnatalis hetek	15.13 [9.742 ; 20.52] (<0.001)	0.118 [0.083 ; 0.153] (<0.001)	-0.02 [-0.09 ; 0.034] (0.359)	7.803 [2.419 ; 13.18] (0.005)
Császármetszés	-0.51 [-42.4 ; 41.38] (0.980)	0.006 [-0.26 ; 0.276] (0.959)	0.303 [-0.19 ; 0.805] (0.232)	-10.3 [-52.1 ; 31.48] (0.623)
Steroid igény (BPD)	-9.03 [-42.2 ; 24.13] (0.588)	-0.12 [-0.33 ; 0.087] (0.244)	-0.24 [-0.64 ; 0.148] (0.216)	1.365 [-31.7 ; 34.48] (0.934)
Gépi lélegeztetés	1.275 [-3.08 ; 5.641] (0.561)	0.001 [-0.02 ; 0.030] (0.887)	0.004 [-0.04 ; 0.056] (0.862)	1.794 [-2.56 ; 6.152] (0.414)

5. táblázat

Egyes klinikai állapotok időbeli változásának hatása koraszülöttek L-arginine, ADMA, SDMA szérumszintjeire, és az L-arg/ADMA hányadosra (többváltozós lineáris regressziós analízis: regressziós koefficiensek és 95%-s megbízhatósági tartományok)

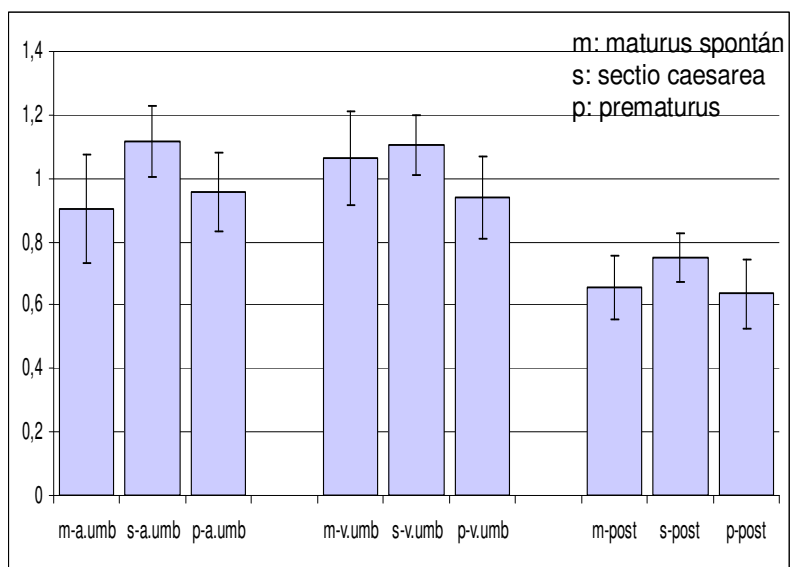
3. Érett újszülöttek és koraszülöttek vizsgálati eredményeinek összehasonlítása

Koraszülöttekben szignifikánsan alacsonyabb a köldök erek L-arginine szintje, mint érett újszülöttekben ($p < 0,05$). Ugyanakkor a koraszülöttek umbilicalis ereiben meghatározott, és az első postnatalisan mért értékek szignifikánsan alacsonyabbak, mint az érett, császármetszéssel született újszülöttek hasonló időpontban detektált szérumban koncentrációi (14. ábra).



14. ábra

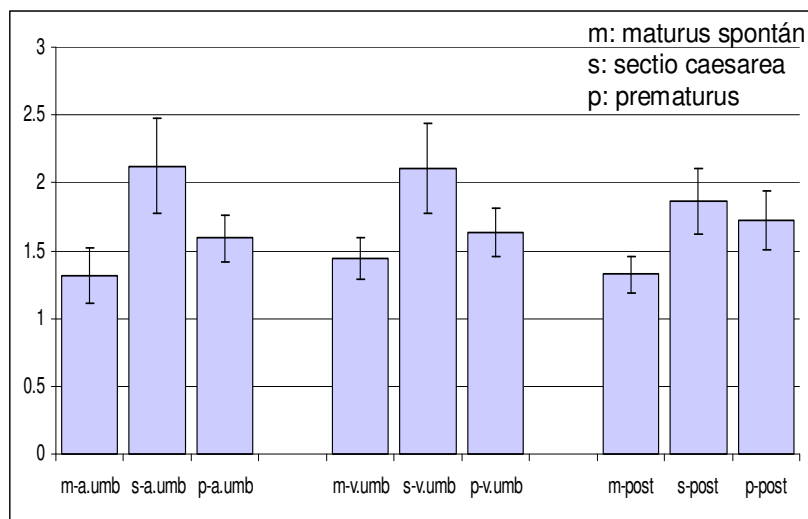
L-arginine szintek az artéria umbilicalisban (a.umb), véna umbilicalisban (v.umb), és a 2. postnatalis (post) életnapon érett, spontán, (m) illetve császármetszéssel (s) született újszülöttekben, és koraszülöttekben (p)



15.ábra

ADMA szintek az artéria umbilicalisban (a.umb), v. umbilicalisban (v.umb), és a 2. postnatalis (post) életnapon érett, spontán (m), illetve császármetszéssel (s) született újszülöttekben, és koraszülöttekben (p)

Spontán, hüvelyi úton és császármetszéssel született érett újszülöttek, valamint a koraszülöttek umbilicalis ADMA szérumszintjei között, illetve a postnatalis mért első értékei között nincs szignifikáns eltérés (15. ábra).



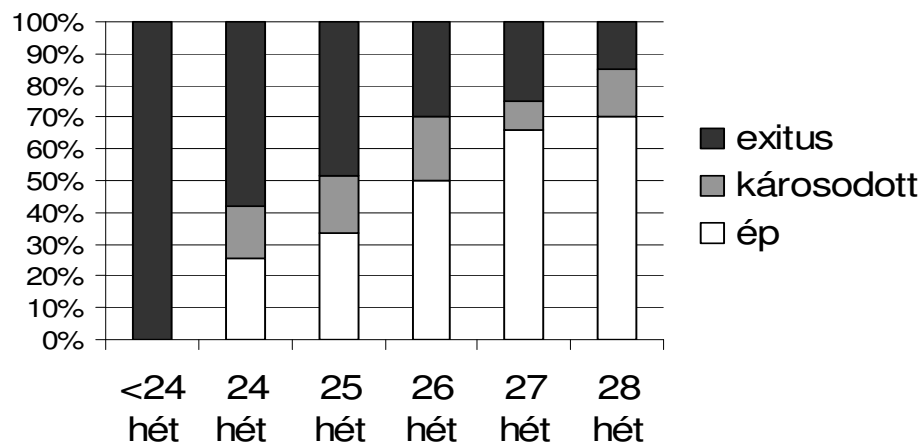
16. ábra

SDMA szintek az artéria umbilicalisban (a.umb), véna umbilicalisban (v.umb), és a 2. postnatalis (post) életnapon érett, spontán (m), illetve császármetszéssel (s) született újszülöttekben, és koraszülöttekben (p)

Sectio caesareával született, érett újszülöttek esetében szignifikánsan magasabb SDMA szinteket mértünk, mint hüvelyi szülés után vagy koraszülöttek esetében. Koraszülöttekben a köldök erekben mért érték szignifikánsan alacsonyabb, mint a császármetszéssel született, érett újszülöttekben, de nincs statisztikailag értékelhető különbség az érett, spontán született gyermekekkel összehasonlítva. A postnatalisan mért első érték az érett, spontán született csecsemők között szignifikánsan alacsonyabb, mint a sectio caesareával világraajött újszülötteknél és a koraszülöttekben (16. ábra)

4. Szűrővizsgálatok (koponya ultrahang, hallás, látás) során elért eredményeink

A 24. gestációs hét alatt 2000. január 1. és 2004. december 31. között öt újszülött született, a mortalitás itt 100% volt (súlyos agyvérzés, illetve tüdővérzés miatt). A 24. héten a túlélés 41,9 %, a károsodás nélkül túlélők aránya 25% volt. Ugrásszerű javulás a 26. héttől látható, itt a túlélők aránya 70%, maradandó károsodás nélkül 54 %. (17. ábra).



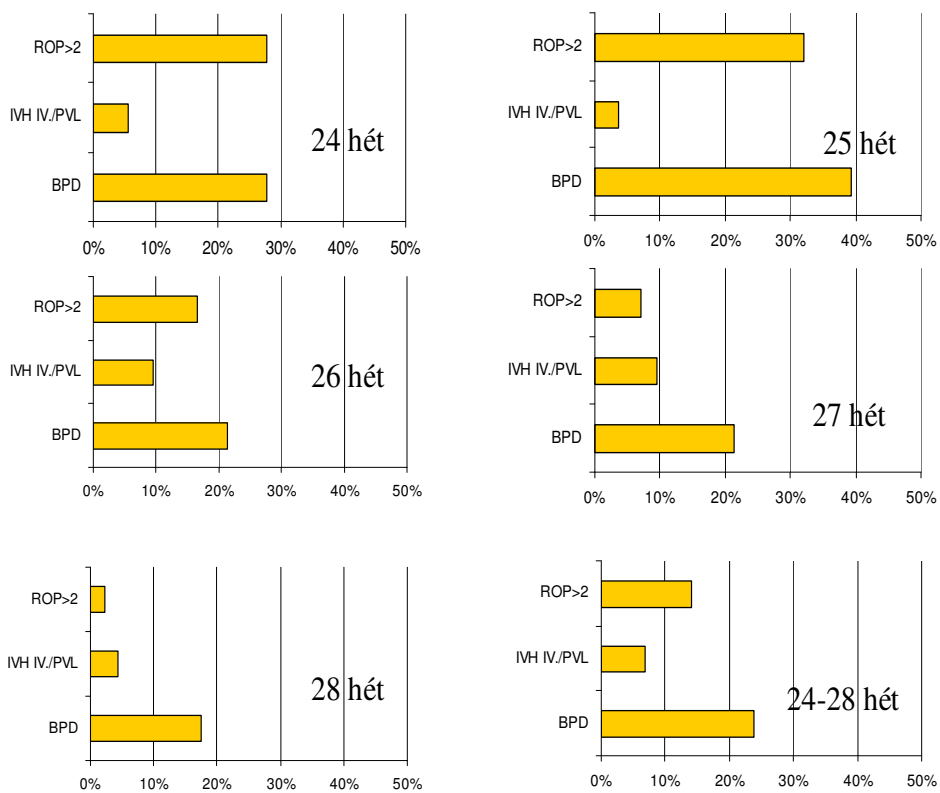
17. ábra

Károsodás/túlélés a gestációs kor függvényében

4/1. A korai eltérések prognosztikai értéke, jelentősége

A korai károsodásokat hetenkénti bontásban retinopathia, súlyos intraventricularis haemorrhagia, bronchopulmonalis dysplasia szerint osztottuk fel. A részletes eredmények a 18. ábrán láthatóak. Kiemeljük, hogy a súlyos retinopathia és bronchopulmonalis dysplasia a 25. hétre született koraszülöttek között, míg az IVH illetve PVL a 26. és 27. gestációs héten a leggyakoribb. Az összesített eredmények alapján a bronchopulmonalis dysplasia a 24-28. gestációs

hét között 24%, az intraventricularis haemorrhagia, illetve cysticus periventricularis leukomalacia 6,8 %, a műtéti megoldást igénylő ROP 14,2 %, melyek a nemzetközi és hazai irodalmi adatoknak megfelelnek [4,46,47,48,49,50,51].

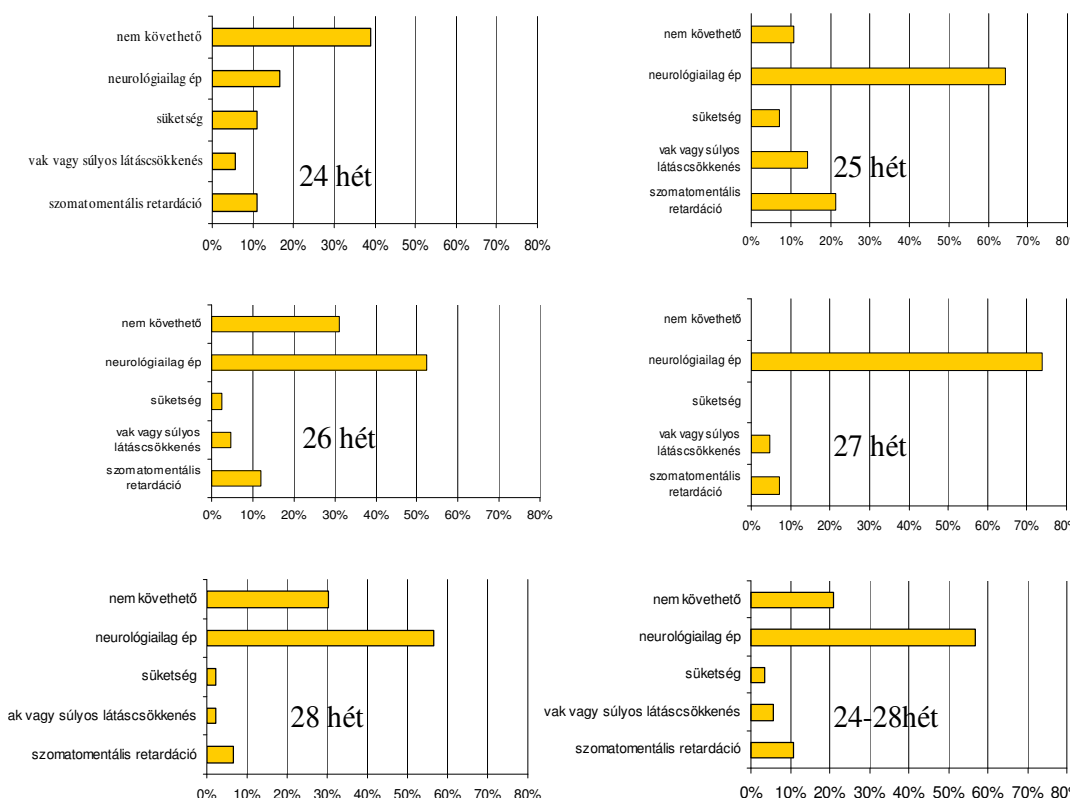


18. ábra

A korai károsodások előfordulása a gestációs kor függvényében

4/2. A postnatalis 12. hónapra korrigált, tartósan megmaradó károsodások

A késői károsodások előfordulási gyakoriságát a 12. hónapra korrigált életkorban a 19. ábrán tüntettük fel. A késői után követés sokszor a szülők szociális háttere miatt nem minden esetben lehetséges, utógondozáson a betegek 79%-a jelent meg. A 25. gestációs hét után a vizsgálatokon megjelent gyermekek több, mint 60 %-a neurológiailag épnek bizonyult. A vizsgált beteganyagban (24-28 gestációs hét) a vak és súlyosan látáscsökkenés, volt koraszülöttek aránya 5,7 %, a hallásjavító készülék viselésére szorulóké 3,4 %, az értelmi- illetve mozgás károsodottaké 11 %. Nyolc gyermek él legalább két különböző károsodással, közülük egy a 28. hétre, a többiek a 26. hétre, vagy annál korábban születettek.



19. ábra

A késői károsodások előfordulása a gestációs kor függvényében

A súlyos halláskárosodás (60 dB felett) elsősorban a 26.-27. gestatiós hét között a leggyakoribb. A hallásjavító készülék viselése mindössze 6 gyermeknél szükséges (2,2%-6/272), a többieknél az audiológiai tréning megfelelő hatásfokú volt (7. táblázat).

	Halláscsökkenés	Hallásjavító-készülék
24 hét	3	2
25 hét	6	2
26 hét	11	1
27 hét	10	0
28 hét	8	1

7. táblázat

A halláskárosodás előfordulása a vizsgált betegcsoportban

VII. MEGBESZÉLÉS

Egészséges felnőtt emberben, a rendelkezésre álló adatok alapján a következő normál szérumszintek adhatóak meg:

szérumszint L-arginine szint: 40 -100 $\mu\text{mol/l}$,

szérumszint ADMA szint : 0,3 – 0,75 $\mu\text{mol/l}$,

L-arginine/ADMA arány : 50:1, 100:1.

Ismert, hogy a terhes nők ADMA szintje alacsonyabb, mint a nem terhes egészséges asszonyoké. Praeclampsiás terheseknél egyes szerzők emelkedett ADMA szinteket, mások hasonló plazma ADMA koncentrációkat írtak le, mint probléma nélküli gravidáknál. Az azonban tény, hogy a HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) szindrómás terhesek ADMA szintje 2-3-szorosa a nem terhes

nőkének. A köldökszínór szérumban körülbelül négyszeres ADMA szinteket mértek az anya szérumához képest [52,53,54,55,56,]. Ez paradox eredmény, hiszen tudott, hogy a foetoplacentalis keringés vascularis rezisztenciája alacsony az igen magas ADMA koncentrációk ellenére. Ezt a vascularis rezisztenciát a foetoplacentalis keringésben valószínűleg bonyolult feed-back mechanizmus tartja fenn (NO-DDAH-ADMA-NOS) például az S nitrosylatio által [57,58,59].

A köldökszínór vérben emelkedett ADMA, SDMA szinteket mérhetünk. Ennek három oka lehet, vagy a prekursor anyagok túlkínálata, vagy a metabolizmusban résztvevő enzimek elégtelen működése, illetve a vesén keresztül történő csökkent kiválasztódás. A foetoplacentalis keringésben zajló fokozott protein anyagcsere rendkívül intenzív, ezen kívül a kínálathoz képest csökkent mind az enzimatis, mind a renalis elimináció is. A DDAH aktivitás a magzati élet során alacsony, de a születés után gyorsan fokozódik, a vizelettel történő kiválasztódás is a renalis funkciók érési folyamatának eredményeképpen emelkedik. A véna umbilicalisban (lepényi oldal) mérhető, artéria umbilicalishoz (magzati oldal) képest magasabb értékek is arra utalnak, hogy az ADMA főleg a placentalis endothelium által termelődő vegyület. A megszületést követően meginduló enzimatis folyamatok eredményezik a gyors ADMA szintesést érett, jól adaptálódó újszülötteknél [60,61]. A lényegesen emelkedett SDMA szintek, az umbilicalis arteriovenosus differencia hiánya és a postnatalis második napi esés elmaradása, az első életnapokban még éretlen veseműködéssel magyarázható [62,63,64,65], hiszen az SDMA csak renalis úton ürül ki a szervezetből.

A születés alatti emelkedett L-arginine, ADMA szintek szerepet játszhatnak a szülés során a megfelelő cardio-cerebro-vascularis keringés és a normál vérnyomás fenntartásában [61,66].

A császármetszésnél a hiányzó, vagy gyenge vascularis/oxidatív stress miatt nincs V-A differencia az umbilicalis erekben. Irodalmi adat, hogy az immuno-endocrin rendszer aktivitása electiv császármetszést követően csökkent, ami magyarázhatja az ezt követő adaptációs zavarokat újszülöttnél [67,68].

Hypertoniás, hypercholesterinaemiás, diabetes mellitusban szenvedő, chronicus vese és májbeteg, illetve dohányzó felnőttek szérum ADMA szintje szignifikánsan magasabb az egészséges felnőttekéhez viszonyítva [69,70,71,72,73,74,75]. Koraszülöttek között ismert, hogy serdülő és felnőttkor során gyakoribb megbetegedés a hypertensio, illetve egyéb cardiovascularis elváltozás [76,77]. Az ADMA korai markerként előre jelezheti az endothel dysfunctiot. Barker írta le elsőként, ezért is szerepel az irodalomban Barker hipotézisként a chronicus cardiovascularis megbetegedések, 2-s típusú diabetes mellitus, metabolicus syndroma foetalis eredetét. Eszerint alacsony születési súlyú (dysmaturus) újszülöttek között felnőtt korban gyakoribbak a cardiovascularis típusú megbetegedések. Ennek magyarázata lehet, hogy az intrauterin táplálási zavar a szervi struktúrák elégtelen fejlődését, vascularisatioját, endokrinológiai zavarokat, csökkent nephron számot eredményezhet [78,79,80,81,82,83].

Az oxidatív stressz jelenléte és káros hatása az igen alacsony súlyú koraszülöttek között ismert (ROP, BPD). Az ADMA szinteket kísérletes adatok alapján az oxidatív stressz a DDAH enzimrendszer gátlásán keresztül emeli [57,59,67,81], és növeli a methyltransferase aktivitását. Ezzel is magyarázható az első élethónapban az 1250 gramm alatti, mechanikus légzéstámogatást, oxigén tartós supplementatioját igénylő koraszülöttek emelkedett ADMA és L-arginine/ADMA aránya.

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer (RAAS) aktivitása a terhesség alatt fokozódik, ami mégsem vezet terhességi hypertensiohoz, sőt a vérnyomás alacsonyabb normál terhesség alatt, mint nem terhes, egészséges nők között. Ez nyilvánvalóan a vasodilatativ hatások túlsúlyával magyarázható. Az Angiotensin-I metabolizmusa során képződik egy új vegyület, az Angiotensin-(1-7), amely vasodilatator hatású. Az ADMA szérumszintek szintén alacsonyabbak normál terhesség alatt, és a terhesség előrehaladása során lassan emelkednek csak [84,85]. Megszületést követően az újszülött hormonális rendszerei aktiválódnak, fokozott működésük ismert, minek eredményeképpen mind az ADMA, mind a RAAS aktivitása a 3.-4. élethét körül éri el maximumát. Az L-arginine-ADMA rendszer és a RAAS közötti összefüggés azzal is valószínűsíthető, hogy angiotensin konvertáló enzim (ACE) gátló gyógyszerekkel az ADMA rendszer befolyásolható. Feltételezhető a két rendszer kapcsolata a normál értónus fenntartásában, vagy eltolódása esetén az endothel dysfunciók kialakításában [86,87].

Vizsgáltuk a nem, intrauterin infectio, szülés módjának hatását koraszülöttek L-arginine, ADMA, SDMA szérumszintjére, illetve az L-arg/ADMA arány változását. A rendelkezésre álló, igen kevés, hasonló nemzetközi irodalmi adatokat magunk is megerősítettük, miszerint sem a nemek között nincs különbség, sem a szülés módja nem befolyásolja koraszülöttek, illetve érett újszülöttek L-arginine és ADMA szintjét a megszületés után [55,56]. A felnőttekre vonatkozó vizsgálatok akut gyulladáshoz vezető folyamatokban csökkenő L-arginine/ADMA arányt és L-arginine szinteket, következményes NO túlprodukciónak sugallnak [88,89]. Koraszülöttek intrauterin infectioja esetén, ugyan alacsony az esetszám, de a magzati oldalon (a.umbilicalis) emelkedett ADMA koncentrációt detektáltunk (borderline szignifikancia). A késői infectiók tekintetében szignifikáns eltérést nem találtunk.

Kérdés, hogy az elhúzódó ADMA, L-arginine szérumszint csökkenés előre jelezheti-e ezeket a felnőttkori megbetegedéseket alacsony súlyú koraszülöttekben. Ez a felvetés további kérdéseket, vizsgálatokat von maga után. Ismert, hogy az életkor előre haladtával, a fiatal felnőtt korig az ADMA szérumszintje csökken, ami jelzi az L-arginine/nitrogén monoxid tengely átalakulását [90]. Felnőtt, chronicus vesebetegségben szenvedő, erythropoetin kezelésben részesülő populációban, magasabb ADMA koncentrációkat mértek. Ennek oka, hogy a DDAH enzim működését az erythropoetin gátolhatja [91].

A terhes gondozás célja a koraszülések számának visszaszorítása. A progresszív betegellátás keretében a fenyegető koraszülés esetén indokolt az anyát olyan intézetbe szállítani, ahol nemcsak a terhes nő, hanem a megszületett, éretlen újszülött is magas szintű ellátást kap a neonatalis intenzív centrumban. Az intrauterin történő szállítás előnyös a magzat és a koraszülő anya számára is, amihez napjainkban már nem fér kétség [92]. A születésszám csökkenés ellenére az igen alacsony súlyú, úgynevezett mikro-koraszülöttek száma növekedett országszerte. Ezeknek az újszülötteknek a túlélését 1998. óta sikerült lényegesen javítani a perinatalis intenzív centrumok megalapításával, de ezzel arányosan nőtt a károsodásokkal túlélők aránya, nemcsak nálunk, hanem világszerte is. Ma már az igazi feladat nem csak az életben tartás, hanem a későbbi életminőségnek az életélhetőségének megteremtése.

A szűrővizsgálatok célja a korai károsodások időben történő kiemelése, korszerű kezelése, a szülők felvilágosítása a kezelési lehetőségekről, és annak várható eredményeiről [93]. Vohr és munkatársai, nagy beteganyagban végzett vizsgálatai

alapján elmondható, hogy az igazolt súlyos agyvérzéseket követően, 5 éves korban elvégzett után vizsgálatok 60%-ban semmilyen fokú neurológiai érintettséget nem mutatnak ki, ugyanakkor IVH nélkül is 24%-ban nem zárható ki bizonyos fokú károsodás [94]:

	IVH nélkül	IVH I-II	IVH III-IV
neurológiai kórjel nincs	76%	84%	60%
károsodás nem zárható ki	24%	16%	16%
károsodás igazolt	0%	0%	24%

A továbbiakban lényeges a szülőkkel megértetni, elfogadtatni, hogy a rendszeres, komplex koraszülött utógondozás nem nyűg, felesleges utaztatás, hanem hozzásegítheti gyermeküket a lehető legjobb fizikális és szellemi állapot eléréséhez.

A vakok számának növekedéséért a koraszülött populációban az igen nagyfokú éretlenségből adódó retinealis fejletlenség, az artéria hyaloidea persistens, az éretlen üvegtest, a zóna 1 retinopathia tehető felelőssé. Ennek kezelésére terápiás lehetőségeink jelenleg is korlátozottak. Klinikánkon az elmúlt években a vak, illetve súlyosan látáscsökkenő koraszülöttek aránya csökkent. Korábbi vizsgálataink szerint, amit 1999-2000. között végeztünk még 9,2% volt a súlyos, maradandó látáscsökkenés (1000 gramm alattiak esetén 15,1%) [4]. A cryopexiás kezelést felváltotta az argon laser, majd újabban a dióda laser, amivel a photocoagulatio eredményessége javítható. A műtéti indikáció kiterjesztése, időpontjának előbbre hozása, a ROP II. prophylacticus kezelése hozzájárult a látássérültek arányának csökkentéséhez.

Az időben elkezdett audiológiai tréning, szükség esetén hallókészülék viselése biztosíthatja a környezettel történő normális kontaktusfelvételt, valamint a megfelelő beszédfejlődést. Az elkésett diagnózis miatti hátrányok, a későn kezdett kezelés jelentős anyagi terhet róhatnak a társadalomra, pszichés terhet a betegre és családjára. Tévesen a gyermeket értelmileg fogyatékosnak minősíthetik a kommunikációs zavar, elkent beszéd miatt. Az újszülött osztályon végzett objektív hallásszűrés ennek megelőzésére a legjobb és a leggazdaságosabb megoldás.

Világszerte probléma a 25. gestatiós korú újszülöttek kezelési költségeinek biztosítása, ennek a magas összegnek a társadalmi elfogadtatása [95]. Irodalmi adat, hogy ezek a gyermekek az első hazabocsátást követően az első két életévben 2-3 alkalommal kerülnek ismét kórházba, többnyire a náluk gyakrabban előforduló hernia inguinalis sebészi megoldása, illetve súlyosbodó respiratoricus tüneteik miatt átlag 3-10 napos időtartamra, ami szintén anyagi terhet ró az egészségügyre. El kell fogadtatni a társadalom tagjaival, hogy ezek a mikrokoraszülöttek megfelelő ellátás biztosítását követően teljes életet élhetnek, nem felesleges pénz pazarlás az ellátásuk [91,94].

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az igen alacsony gestatiós korú koraszülöttek életkilátásai a terhességi kor előre haladásával fokozatosan javulnak [48,96,97,98]. Fontos ismerni minden neonatalis centrumnak a saját túlélési adatait, hogy a szülők olyan kérdéseire, miszerint túléli-e az újszülött az éretlenséget, és ha igen, milyen károsodások maradhatnak vissza, pontos választ tudjunk adni. Érdeemes tájékoztatni a szülőt arról is, hogy koraszülött gyermekének milyen vizsgálatokon kell részt venni, milyen rehabilitációs lehetőségeik vannak. Nemzetközi felmérések alapján azokban az intézetekben,

ahol magasabb a betegforgalom, nagy tapasztalattal, kiépített szűrési rendszer áll rendelkezésre, az 1500 gramm alatti koraszülöttek életben maradási esélyei, későbbi életminőségük szignifikánsan jobb, mint a kisebb centrumokban [5].

Fontosnak tartjuk, hogy a koraszülött ellátás, kezelés olyan intenzív centrumokban történjen, ahol a szükséges technikai eszközök rendelkezésre állnak, az éves betegforgalom lehetővé teszi a személyzet szakmai rutinjának megszerzését, és magas szintű továbbképzését, a tudományos eredmények gyakorlati alkalmazását. Kihangsúlyozzuk, hogy az igen éretlen mikrokoraszülöttek megszületése lehetőleg neonatalis intenzív centrummal rendelkező szülészeti intézményben kell, hogy történjen, elkerülve a szállítási, akut ellátási traumát, csak így lehet javítani a túlélést és elérni a magasabb életminőséget.

Az életben maradt koraszülöttek későbbi életkilátásai és társadalmi beilleszkedése függ az olyan maradandó károsodásoktól, mint a látáscsökkenés, halláskárosodás, somatomentális fejlődés zavarai, krónikus tüdőbetegség. A korai koponya ultrahang vizsgálattal, szemészeti szűréssel, otoacusticus emissio mérésével jól prognosztizálhatóak a maradandó károsodások, így lehetővé válik a korai kezelés.

VIII. SAJÁT EREDMÉNYEK, AJÁNLÁSOK

1. Köldökzsinór vérben mért ADMA szérumszintek értékei, eddig saját közleményünkben is beleértve négy esetben kerültek közlésre és érhetőek el a nemzetközi irodalomban [53,55,56,61]. Artéria umbilicalisra vonatkozó adatok még kevésbé találhatók, holott a köldök artéria szérumszintjei tükrözik a magzati oldalt. A köldök erekben, valamint a korai postnatalis időszakban történt méréseinkkel a normál újszülött adaptációhoz alapadatokat szolgáltatunk.

2. Megállapítható, hogy a spontán, per vias naturales születés és császármetszéssel történő születés esetében nincs szignifikáns különbség szérumszintek között érett, valamint koraszülött újszülöttek esetében. A köldök erekben szignifikánsan emelkedett ADMA/L-arginine szérumszintek mérhetőek és a harmadik életnapra történő postnatalis csökkenés statisztikailag kimutatható. A szérumszintek érett, császármetszéssel született újszülöttek esetén magasabbak, mint az érett, spontán, hüvelyi úton született gyermekek, illetve koraszülöttek esetében.

3. A pathologicus módon adaptálódó, igen alacsony súlyú koraszülött ADMA, SDMA, L-arginine eredményei az L-arginine-NO rendszer fokozott aktivitását tükrözik az első három élethét során. Mindezt magyarázza, az ebben a gestációs korban szükséges tartós gépi lélegeztetés, többlet oxigén igény, késői fertőzések fellépése, BPD kialakulása. Az első három életnapban történő csökkenés után emelkedő L-arginine, ADMA szérumszintek láthatóak, majd a 4. élethéten, az addigi tendencia megáll, a koraszülött állapotának javulását tükrözve. Az SDMA szérumszintek csak lassan süllyednek a normál tartományba, ami az éretlen, koraszülött veseműködésre utal.

4. A tartósan magas szérum ADMA értékek, mint az endothel dysfunctio markerei és mediátorai, koraszülöttek esetén a cardiovascularis rendszer állapotát tükrözik, ezért valószínűsíthető, hogy előre jelezhetik a felnőttkori cardiovascularis megbetegedések fellépését.
5. Klinikánkon 1991. óta végezzük, az országban az elsők között a rendszeres újszülött, koraszülött koponya UH szűrővizsgálatokat. Jó kapcsolatot alakítottunk ki a fejlődésneurológus és az idegsebész konzulens orvos kollégákkal. Az érintett koraszülöttek, illetve újszülöttek team munkában történő nyomon követése jó eredményeket hozott a későbbi életminőség alakulásában.
6. Saját mortalitási/morbiditási eredményeink feldolgozásával ajánlásokat tehetünk, az ellátási-szűrési csoportban résztvevő kollégák, valamint osztályunk dolgozói számára az újszülöttek minél jobb minőségű ellátása érdekében. Megállapítható, hogy a koraszülött ellátásban részvevő orvosok, szakdolgozók között a közös „hang” megtalálása, a kommunikáció az egyik leghatékonyabb gyógyító eszköz.
7. A minőségi túlélés javítása érdekében a koponya UH szűrővizsgálatot, az otoacusticus emissiot, mint hallásszűrő vizsgálatot az országban az elsők között vezettük be. A retinopathia szűrése és műtéti megoldása ma már rutinszerűen, a klinikán történik, ezzel a szállítási traumát sikerül kiküszöbölni, a súlyos látássérültek számát csökkenteni. A rehabilitációs tréningek korai, már klinikán történő elkezdése is hozzájárul a minél jobb mozgásfejlődés kialakulásához. Az alapok megtanítása a szülők számára lehetőséget és magabiztosságot ad a hazaadás utáni korai fejlesztés időben történő megkezdéséhez.

IX. IRODALOMJEGYZÉK

1. Véghelyi P., Kerpel-Fronius Ö.: Az újszülött. Szerk.: Véghelyi Péter. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1986. pp.23-69, 391-409.
2. Ertl T.: Koraszülöttek neonatalis ellátása. Orv. Hetil., 1999; 140:1611-8.
3. Wilson-Costello, D., Friedman, H., Minich, N. és mtsai: Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. Pediatrics, 2005; 115:997-03.
4. Vida G., Szabó I., Vincze O. és mtsai: Szűrővizsgálatok jelentősége Neonatalis Intenzív Centrumban. Magy. Nőorv. L., 2002; 65:341-64.
5. Bartels, D. B., Wypij, D., Wenzlaff, P. és mtsai: Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. Pediatrics, 2006; 117:2206-14.
6. Doyle, L. W., Ford, G., Davis, N.: Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. Semin. Neonatol., 2003; 8:137-45.
7. Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G. B. és mtsai: Early experience alters brain function and structure. Pediatrics, 2004; 113: 846-57.
8. Goswami, U.: A quick primer on brain development. Br. J. Educ. Psychol., 2004; 74:3-4.
9. Sadler, T. W.: Langman Orvosi embryológia. (hetedik kiadás) Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest. 1999, 243-251, 358-75.
10. Moncada S, Higgs A: The l-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-12.
11. Rees DD, Palmer RM, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 3375-8.
12. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 1989; 2: 997-1000.

13. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
14. Förstermann U, Closs E, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kleinert H: Nitric oxide synthase isoenzymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121-31.
15. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Komoto M, Ogawa T, Cooke JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-5.
16. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P: Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deaminases. *Biochem J* 1999; 343: 209-14.
17. Ádám V. szerkesztésében.: *Orvosi Biokémia*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest. 2004.
18. Böger RH: The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-33.
19. Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM: Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003; 107: 1195-1201.
20. Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro L.J. The L-arginine paradox: importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther Therap* 2007; doi:10.1016/j.pharmthera.2007.03.002

21. Böger RH, Ron ES. L-arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005;10(1):14-23
22. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:977-83
23. McBride AE, Silver PA. State of the arg: protein methylation at arginine comes of age. 2001; *Cell* 106:5-8
24. Leiper JM, Vallance P. The Synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:33-7
25. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports* 2006;58:159-78.
26. Durante W, Johnson F, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(9): 906-11.
27. Vincze O., Pytel J., Ertl T. és mtsai.: Universalis újszülöttkori objektív hallásszűrés kezdeti tapasztalatai. *Fül-orr-gége gyógy.* 1998; 44:77-84
28. Az Országos Szemészeti Intézet módszertani útmutatója a ROP-ról. *Egészségügyi közlöny* 10.szám 1636-7.
29. Asha Puri: IVH/PHV Management and Prophylaxis Rationale document for CSMC. *ClinicalGuidelines*, <http://www.neonatology.org/syllabus/ivh.management.html>
30. Papil L.A.: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study infants with birth weights less than 1500 gm. *J. Pediatr.* 1978; 92: 529-34.
31. Wood, N.S., Marlov, N., Costeole, K. és mtsai: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N. Eng. J. Med.*, 2000; 343:378-84.

32. Vohr BR., Wright LL., Dusick AM., et al. : Neurodevelopmental and functional outcomes extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 1993-1994. *Pediatrics*. 2000; 05:1216-26.
33. Hayakawa F., Okumura A., Kato T., et al.: Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal elektroencephalography. *Pediatrics* 1999;104:1077-81.
34. Stopfkuchen, Queisser-Luft, Simbruner: *Neonatologia, Gyógyítás és ápolás*. Golden Book Kiadó Kft., Budapest. 1998.
35. Gilbert C: Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.
36. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR: UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):71-4.
37. Seibert-V., Linderkamp O.: Risk factors in retinopathy. *Multivariate statistical analysis*. *Ophthalmologica* 2000; 214:131-5.
38. Clark D, Mandal K.: Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008 ;84 (2):95-9.
39. Darlow, B. A., Hutchinson, J. L., Henderson Smart, D. J. és mtsai: Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*, 2005; 115:990-6.
40. Pytel J., Büki B.: Moving time window analysis of transiently evoked otoacoustic emissions. *Clin. Otolaryngol*. 1995; 20:439–42.

41. Paludetti G., Ottaviani F., Fetoni AR., et al.: Transient evoked otoacoustic emissions in new-borns: normative data. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1999; 47:235-41.
42. Cao-Nguyen MH, Kos MI, Guyot JP: Benefits and costs of universal hearing screening programme. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(10):1591-5.
43. Headley GM., Campbell DE., Gravel JS.: Effects of Neonatal Test Environment on Recording Transient- Evoked Otoacoustic Emissions. *Pediatrics.* 2000; 105: 1279-85.
44. Lima, G. M. L., Marba, S. T. M., Santos, M. F. C.: Hearing screening in a neonatal intensive care unit. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2006; 82:110-4.
45. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM: Simultaneous detection of arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and citrullin in human plasma and urine applying liquid chromatography-mass spectrometry with very straightforward sample preparation. *J Chromatogr B* 2003; 798: 231-9.
46. Emsley HCA., Wardle SP., Sims DG., et al.: Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants , 1990-4 compared with 1984-9. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 1998;78: F99-F104.
47. Bancalari, E.: Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2006; 82:2-3.

48. Görbe É., Jeager J., Harmath Á. és mtsai: Az igen kissúlyú újszülöttek respirációs szövődményeinek túlélésének és az intracraniális vérzés előfordulási gyakoriságának változása az elmúlt 15 év során. *Magy. Nőorv. L.*, 2006; 69: 421-6.
49. Indredavik, M. S., Vik, T., Heyerdahl, S. és mtsai: Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2004; 83, 445-50.
50. Sizun, J., Westrup, B. and Network Coordination Committee: Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Arch. Dis. Fetal neonatal Ed.*, 2004; 89:384-9.
51. Perlman, J. M.: Neurobehavioral deficit sin premature graduates of intensive care-potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics*, 2001; 108:1339-84.
52. Holden DP, Fickling SA, Whitley G., Nussey SS: Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 551-6.
53. Maeda T, Yoshimura T, Okamura H: Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *J Soc Gynecol Invest.* 2003; 10:2-4.
54. Siroen MP, Teerlink T, Bolte AC, van Elburg RM, Richir MC, Nijveldt RJ, van der Hoven B, van Leeuwen PA.:No compensatory upregulation of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(1):7-13.

55. Mittermayer F, Prusa A-R, Pollak A, Wolzt M: Umbilical vein plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine are increased in male but not female neonates delivered preterm: A pilot study. *Early Hum Develop* 2006; 82:421-4.
56. Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, Nishijima K, Kotsuji F, Kawakami H, Ohta N, Sekine K, Nagasaka H, Mayumi M.: Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism*. 2008;57(2):215-20.
57. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13527-32.
58. Hong L, Fast W.: Inhibition of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 by S-nitroso-L-homocysteine and hydrogen peroxide. Analysis, quantification, and implications for hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem*. 2007; 282(48):34684-92.
59. Tran CT, Leiper JM, Vallance P.: The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl*. 2003;4(4):33-40.
60. Van Den Berg A, Siroen MPC, Teerlink T, Van Leeuwen PAM, Fetter WPF, Van Elburg RM: Fetal concentrations of dimethylarginines in preeclampsia. *Pediatr Res*. 2003; 54: 597-618.
61. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology*. 2007; 92: 8-13.

62. Guignard JP, Drukker A.: Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics*. 1999;103(4):e49.
63. Keller RL, Tacy TA, Fields S, Ofenstein JP, Aranda JV, Clyman RI.: Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (l-NMMA) and indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns. *Pediatr Res*. 2005 Dec;58(6):1216-21.
64. Nyul Z, Vajda Z, Vida G, Sulyok E, Frokiaer J, Nielsen S.: Urinary aquaporin-2 excretion in preterm and full-term neonates. *Biol Neonate*. 2002;82(1):17-21.
65. Drukker A, Guignard JP.: Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):175-82.
66. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB.: Plasma L-arginine concentration, oxygenation index, and systemic blood pressure in premature infants. *Crit Care Med*. 1998 Jul;26(7):1271-6.
67. Lumbers ER, Reid GC.: Effects of vaginal delivery and caesarian section on plasma renin activity and angiotensin II levels in human umbilical cord blood. *Biol Neonate*. 1977;31(1-2):127-33.
68. Zanardo V, Soldà G, Trevisanuto D.: Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):52-3.
69. Siroen MP, Teerlink T, Nijveldt RJ, Prins HA, Richir MC, van Leeuwen PA.: The clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:203-28.

70. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1999-02.
71. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, Voswinckel R, Haredza P, Klepetko W, Aigner C, Fink L, Muyal JP, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT.: Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005 Jul;19(9):1175-7.
72. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP.: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 2002 20;106(8):987-92
73. Gokce N.: L-arginine and hypertension. *J Nutr.* 2004;134(10 Suppl):2807S-2811S;
74. Sugai M, Ohta A, Ogata Y, Nakanishi M, Ueno S, Kawata T, Saito N, Tanaka Y.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the aqueous humor of diabetic patients. *Endocr J.* 2007;54(2):303-9.
75. Maas R, Dentz L, Schwedhelm E, Thoms W, Kuss O, Hiltmeyer N, Haddad M, Klöss T, Standl T, Böger RH.: Elevated plasma concentrations of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine predict adverse events in patients undergoing noncardiac surgery: *Crit Care Med.* 2007; 5(8):1876-81.

76. Hack M.: Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(2):127-37.
77. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM.: Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension.* 2006;47(3):502-8.
78. Barker DJP.: In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998;95: 115-28.
79. Barker DJP, Eriksson J.G, Forsen T, Osmond C.:Fetal origins of adult disease:Strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
80. Barker DJP:Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:114-5.
81. Barker DJP.: The developmental origins of adult disease.*J Am Coll Nutr* 2004; 23:588-95.
82. Barker DJP, Bagby SP, Hanson MA.: Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 2:700-7.
83. Szitányi P, Janda J, Poledne R: Intrauterine undernutrition and programming as a new risk of cardiovascular disease in later life. *Physiol Res.* 2003;52(4):389-95.
84. Valdés G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, Merrill DC, Ferrario CM, Sarao R, Penninger J, Brosnihan KB.: Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies.*Placenta.* 2006;27(2-3):200-7.

85. Brosnihan KB, Neves LA, Anton L, Joyner J, Valdes G, Merrill DC.: Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res.*2004;37(8):1255-62.
86. Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba IF, Győry E, Ertl T, Varga F.: Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 1979;13:817-20.
87. Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba IF, Varga L, Varga F.: Relationship between the postnatal development of the renin-angiotensin-aldosterone system and electrolyte and acid-base status of the NaCl supplemented premature infants. In: Spitzer A (ed) *The kidney during development; Morphology and function.* Masson Publishing, New York, pp273-81.
88. Luiking YC, Poeze M, Dejong CH, Ramsay G, Deutz NE.: Sepsis: an arginine deficiency state? *Crit Care Med.* 2004;32(10):2135-45.
89. Mittermayer F, Namiranian K, Pleiner J, Schaller G, Wolzt M.: Acute *Escherichia coli* endotoxaemia decreases the plasma l-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio in humans. *Clin Sci (Lond).* 2004;106(6):577-81.-
90. Lücke T, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Tsikas D, Das AM.: Developmental changes in the L-arginine/nitric oxide pathway from infancy to adulthood: plasma asymmetric dimethylarginine levels decrease with age. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(11):1525-30.
91. Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Postel SC, Täger M, Bode-Böger SM.: Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):892-8.

92. Papp Zoltán szerkesztésében: Szülészeti-nőgyógyászati protokoll. Golden Book Kiadó Kft., Budapest. 1999.
93. Vida G, Sárkány I, Funke S, Gyarmati J, Storcz J, Gaál V, Vincze O, Ertl T: Extrém alacsony gestációs korú koraszülöttek életkilátásai. Orv Hetil. 2007;148(48):2279-84.
94. Vohr BR., Garcia-Coll C., Flanagan P., et al.: Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual, cognitive, and neurologic status of low birth weight infants at 5 years of age. J. Pediatr. 1992; 121:280-85.
95. Schmitt, S. K., LaShika, S. Ciaran, S. P.: Costs of newborn care in California: A population-based study. Pediatrics, 2006, 117, 154-60.
96. Agustines LA., Lin YG., Rumney PJ., et al. : Outcomes of extremely low-birth-weight infants between 500 and 750 g. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 182:1113-6.
97. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M.: Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. Pediatrics. 2007;119(1):37-45.
98. Bartels DB, Poets CF: The Search for Objective Criteria at the Limit of Viability. Neonatology. 2007;93(3):193-6.