

Válaszok Prof. Dr. Wikonkál Norbert egyetemi tanár opponensi kérdéseire

Tisztelt Wikonkál Norbert Professzor Úr!

Hálásan köszönöm, hogy elvállalta „A bőrgyógyászat neonatológiai aspektusai” című MTA doktori értekezésem bírálatát, és ilyen gondosan, nagy szakmai alapossággal tekintette át munkámat. Külön köszönöm a klinikai és tudományos tevékenységemet méltató szavait. Több évtized munkájának összegzésekor jóleső és fontos megerősítés számomra ez az elismerés.

Örömmel olvastam, hogy az értekezés értékei között kiemelte a bőrgyógyászat és a neonatológia együttműködését, valamint az eredmények gyakorlati jelentőségét. A dolgozatban bemutatott kutatások kérdései nagyrészt a mindennapi betegellátás során fogalmazódtak meg bennem, és a válaszokat is azzal a szándékkal kerestem, hogy azok az újszülöttek és gyermekek gondozásában hasznosulhassanak.

Köszönöm az elmélyült kérdéseket és a részletes kritikai észrevételeket is. Megválaszolásuk során több olyan szempontot gondolhattam végig, amelyek az eddigi eredmények pontosabb értelmezését és a kutatások folytatását egyaránt segítik. A szakmai együttműködésre és az oktatásra vonatkozó javaslatait külön is köszönöm, ezekben magam is fontos további feladatokat látok.

Megtisztelő számomra, hogy tudományos eredményeimet elfogadta, és sikeres nyilvános védés esetén támogatja az MTA doktora cím odaítélését. Észrevételeit köszönettel fogadom, kérdéseire és megjegyzéseire az alábbiakban válaszolok.

Válaszok a bírálói kérdésekre

1. A jelölt a 23. oldalon részletesen kifejti az infantilis haemangioma kialakulásának a legvalószínűbb okát, a jelenleg tudományosan elfogadott legerősebb hipotézist, miszerint a placenta-embólia hipotézis szerint az IH-sejtek a méhlepényből származnak, míg a szöveti hipoxia endotheliális progenitorsejt- és érproliferációt vált ki; ezt támasztja alá, hogy az IH koraszülöttekben, idősebb anyai életkor és placentaris eltérések esetén gyakoribb. Az lenne a kérdésem, hogy mi a többi hipotézis, vannak-e más alternatív teóriák az infantilis haemangioma kialakulására vonatkozóan? Ezeknek továbbá milyen klinikai relevanciája lehet, milyen beavatkozási lehetőségek rejlenek abban, ha más patogenezis szerint formálódnak ezek a tumorok.

A modern elméletek kialakulása előtt sokáig az a hiedelem élt, hogy a terhesség alatti anyai „benyomások” (pl. eper utáni túlzott vágy, állatvágás látványa, vérrel való érintkezés) okozzák az elváltozást a magzatban. Virchow 1863-ban a szövet progresszív irritációja által kiváltott, újonnan képződő, proliferáló vérereként írta le a haemangiómákat, Laidlaw és Murray pedig 1933-ban filogenetikai eredetet feltételezett (1).

A modern molekuláris módszerek ellenére az infantilis haemangioma kiindulási sejt típusa és elsődleges kóreredete ma sem tisztázott. A jelenlegi ismeretek szerint az IH kialakulásában több, egymást kiegészítő folyamat játszhat szerepet (2). Válaszomban a következő négy fő hipotézist tárgyalom:

- **a szöveti hypoxia elméletét,**
- **a placentaris eredet (endothelsejt-embolizáció) elméletét,**
- **a progenitorsejtek és őssejtek szerepére vonatkozó hipotézist,**
- **a genetikai, VEGF-receptor-jelátviteli hipotézist.**

Ezeket néhány további elmélet egészíti ki. A dolgozatban tárgyalt két mechanizmus, a placentaris embolizáció és a szöveti hypoxia, nem feltétlenül egymás alternatívái, hanem egymásra épülhetnek. Az előbbi a kiindulási sejt eredetére, az utóbbi a proliferációt elindító környezeti jelre adhat magyarázatot (2, 3).

A ma alkalmazott kezelések (propranolol, timolol, kortikoszteroid) klinikai alkalmazását nem ezek az elméletek alapozták meg. A propranolol hatását például véletlenül fedezték fel, hatásmechanizmusát csak ezt követően kezdték el vizsgálni (4). Az elméletek klinikai relevanciája ezért elsősorban abban áll, hogy segítenek megmagyarázni a meglévő terápiák hatását, irányt mutatnak a célzottabb kezelések fejlesztéséhez (2).

A szöveti hypoxia elmélete

A hipotézis szerint a méhen belüli vagy a perinatális hypoxia a HIF-1 α (hypoxia-által indukálható faktor-1 α) stabilizációján keresztül fokozza a VEGF-A expresszióját, és ezzel az endothelsejtek proliferációja felé billenti a pro- és antiangiogén faktorok egyensúlyát (5, 6).

Az elméletet több klinikai és szövettani megfigyelés támogatja:

- Az IH gyakoribb koraszülöttekben, alacsony születési súly, placentaris eltérések és idősebb anyai életkor esetén (5).
- A GLUT1-et kódoló gén a HIF-1 α egyik célgénje, a GLUT1 fehérje pedig az IH diagnosztikus immunhisztokémiai markere (6).
- A PHACE-szindrómához társuló szegmentális haemangiómák kialakulásában felmerült a displasiás artériák okozta regionális hypoperfusio szerepe, de az oksági kapcsolat nem tisztázott (7).
- A leányok körében megfigyelt gyakoribb előfordulás hátterében az ösztrogén és a hypoxia szinergikus, endothel-proliferációt fokozó hatását is feltételezik (8).

Klinikai relevancia. A propranolol és a timolol hatásmechanizmusa részben ehhez a tengelyhez is kapcsolódhat. *Storch és Hoeger* modellje szerint a β -blokkolók feltételezett hatása három fázisra bontható (9):

- **Korai hatás (1–3 nap):** vasoconstrictio a nitrogén-monoxid-felszabadulás csökkenése révén; klinikailag ez a hatás a lézió elhalványodásában nyilvánul meg.
- **Középtávú hatás:** a proliferáció mérséklődése a proangiogén mediátorok (VEGF, bFGF, MMP-2/9) expressziójának és mennyiségének csökkentésével.
- **Hosszú távú hatás:** apoptózis indukciója a proliferáló endothelsejtekben.

Ezen mechanizmusok klinikai jelentősége nem minden részletében tisztázott; több kísérletben a betegekben elérhető plazmaszintet meghaladó gyógyszerkoncentrációt alkalmaztak (2). Későbbi vizsgálatok a HIF-1 α -függő VEGF-expresszió gátlását is leírták (4). Újabb preklinikai vizsgálatok szerint a racém propranolol csekély béta-blokkoló aktivitású R(+)-enantiomerje is gátolja a HemSC-k endothel-differenciálódását és az új erek képződését. Ez a hatás a SOX18 transzkripció faktor gátlásán keresztül, a béta-receptortól függetlenül érvényesül (2). Mindez arra utal, hogy a propranolol hatása nem kizárólag a hypoxiához kapcsolódó VEGF-jelátvitelen keresztül érvényesül.

A placentáris eredet elmélete

A hipotézis szerint a placenta mikrosérülései nyomán placentaris eredetű sejtek juthatnak a magzati keringésbe. A szövetekben megtelepedve a születésig nyugalmi állapotban maradhatnak, és a postnatalis környezetben kezdenek proliferálni; ezt a folyamatot azonban közvetlenül nem igazolták (2, 3, 10).

Az elméletet elsősorban molekuláris megfigyelések támasztják alá. Az IHH-endothelsejtek olyan markerkombinációt expresszálnak, amely a placenta mikroereinek endotheljére jellemző; a vizsgált egyéb vascularis tumorokban és vascularis malformációkban azonban nem volt kimutatható:

GLUT1, merosin, Lewis Y antigén és FcγRII (11). A két szövet transzkriptomprofilja is feltűnően hasonló (10). A klinikai kockázati tényezők is illeszkednek ide: az IH gyakoribb praeclampsia, placenta praevia, lepényleválás és rendellenes köldökzsinór-tapadás esetén (5).

Az IH-endothelsejtek magzati, nem pedig anyai eredete nem gyengíti a hipotézist, hiszen a placenta chorionbolyhainak érendothelje is magzati eredetű. A placentaris endothel- vagy progenitorsejt-eredetet ugyanakkor meg kell különböztetni a trophoblast-eredet feltevésétől (3, 12). A hipotézis korlátja, hogy a molekuláris hasonlóság nem bizonyítja a sejtek tényleges placentaris származását. Ezért pontosabb placentaris fenotípusú, nem feltétlenül placentából származó sejtekről beszélni (2, 3, 10, 12).

Klinikai relevancia. Az elmélet eddig nem vezetett közvetlen gyógyszeres célpont azonosításához. Hozzájárulhat viszont a kockázati tényezők (koraszülés, praeclampsia, placentaris eltérések) értelmezéséhez és a korai felismeréshez; ezek azonban önmagukban nem jelentenek képalkotó szűrési indikációt (5). A kisebb, szövődménymentes léziók aktív megfigyelésének alapja az IH klinikailag megfigyelt spontán involúciója. A placenta véges élettartamával vont analógia összhangban van vele, de nem nyújt oki választ (2, 3).

A progenitor/őssejt (HemSC) hipotézis

Ezen elmélet szerint az IH multipotens, haemangioma-eredetű őssejtekből (HemSC) indul ki. Ezek a sejtek CD133-at, VEGFR2-t, CD90-et és integrin- α 6-ot expresszálnak, egyetlen sejtből klónoozhatóak, és endothelsejtté, pericytává, illetve adipocytává differenciálódhatnak. Immunhiányos egérbe ültetve rövid időn belül humán GLUT1-pozitív ereket képeznek, majd 4–8 hét elteltével humán adipocyták is megjelennek (2). Ez a modell reprodukálja a tumor érképződésének és későbbi zsírszövetes átalakulásának fontos elemeit, de a teljes természetes lefolyást nem képezi le (13).

IH-ban szenvedő gyermekek vérében a keringő CD133+/CD34+ endothel-progenitorsejtek emelkedett számát írták le, a megfigyelés értelmezését azonban a beteg- és kontrollcsoport életkori eltérése korlátozza (13). A klinikai lefolyás időbeli mintázata is összhangban van a sejtszintű folyamatokkal: a lézió többnyire az első hetekben jelenik meg, a növekedés főleg az első 3 hónapban zajlik, és a gyors proliferáció jellemzően 5 hónapos korra lezárul. A mély, nagy vagy szegmentális léziók növekedése azonban elhúzódhat (5).

Klinikai relevancia. Ez a hipotézis számos terápiás kapcsolódási pontot ad:

- **Kortikoszteroidok.** A dexametazon kísérletes körülmények között a HemSC-kben jelentősen csökkenti a VEGF-A mRNS- és fehérjeszintjét, és gátolja az új erek képződését (2). Ebben az NF- κ B-jelút gátlása is szerepet játszik (14). A kortikoszteroidok tehát a progenitor sejtpopulációt és azon keresztül az angiogén jelátvitelt is célozzák. A propranololhoz képest kedvezőtlenebb terápiás profiljuk elsősorban szisztémás mellékhatásaikkal, például a növekedés elmaradásával magyarázható (4).
- **Propranolol.** Egyes HemSC-kísérletekben nem apoptózist indukál, hanem a sejtciklus lassításán és a VEGF-expresszió csökkentésén keresztül a sejtek nyugalmi állapotát tartja fenn (4). Ez részben magyarázatot adhat arra, hogy a kezelés leállítása után az esetek mintegy 10–25%-ában újránövekedés figyelhető meg, ennek pontos mechanizmusa azonban nem tisztázott (2, 5).
- **mTOR-gátlók (sirolimus).** Kísérletes modellekben csökkentik a HemSC-k klonális expanszióját, elősegítik mesenchymalis differenciálódásukat, és gátolják az új erek képződését (2). Infantilis haemangioma kezelésében való alkalmazásáról főként standard kezelésre rezisztens, súlyos vagy funkciót veszélyeztető esetekben számoltak be, önállóan vagy propranolollal kombinálva; a bizonyítékok elsősorban esetismertetésekben és kisebb esetsorozatokból származnak (15). Hatásosságának és biztonságosságának igazolásához kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek, ezért a sirolimus IH-ban nem rutinterápia (2, 15).

Jobban dokumentált alkalmazási területe a kaposiform haemangioendothelioma, illetve az ahhoz társuló Kasabach–Merritt-jelenség, amely az infantilis haemangiómára nem jellemző (16, 17).

A genetikai hipotézis

Az IH az esetek döntő többségében sporadikusan, családi előzmény nélkül jelentkezik, néhány megfigyelés azonban öröklött hajlamra utal. Ismert kockázati tényező, ha az elsőfokú rokon, vagyis a szülő vagy a testvér között is előfordult IH. Emellett leírtak olyan családokat is, amelyekben a tumor több generáción át, autoszomális domináns öröklődéssel összeegyeztethető módon jelentkezett (5, 18).

A legfontosabb genetikai megfigyelések egyike *Jinnin és munkatársai* 2008-as vizsgálatához kötődik (19, 20). A VEGF-A két fő receptorhoz kötődik az endothelsejtek felszínén. A VEGFR2 (2-es típusú VEGF-receptor) a „serkentő”: ez továbbítja a sejt felé az osztódásra és az új erek képzésére ösztönző jelet. A VEGFR1 (1-es típusú VEGF-receptor) ebben a modellben fékezőként működik, mert a VEGF egy részét megköti, mielőtt az a serkentő receptorhoz jutna (19, 20). Ez nem jelenti azt, hogy minden sejttypusban kizárólag gátló szerepe lenne (4).

A vizsgált haemangioma-endothelsejtekben ez a fékező VEGFR1 receptor jóval kisebb mennyiségben van jelen, mint az egészséges endothelsejtekben. Ennek következtében a VEGFR2 által közvetített jelátvitel tartósan fokozott, de továbbra is VEGF-függő: a sejtek tehát erősebb növekedési ingert kapnak (19). A betegek egy kisebb csoportjában ezzel összefüggésbe hozható öröklött génváltozatot is kimutattak, amely vagy magát a VEGFR2-t kódoló KDR-gént, vagy egy vele együttműködő sejt felszíni fehérjét, a TEM8-at kódoló ANTXR1-gént érinti (19, 20).

A szerzők úgy vélték, hogy az öröklött génváltozat önmagában csupán hajlamosító tényező lehet, és a haemangioma kialakulásához egy további, helyi esemény is szükséges lehet; ennek azonban nem feltétlenül szomatikus génhibának kell lennie (20). Szerzett génhibát valóban találtak, de csak

ritkán: 15 vizsgált haemangiomából egyben a VEGFR2-t kódoló KDR, egy másikban a VEGFR3-at kódoló FLT4-génben (18). Ez nem bizonyítja a kétlépcsős genetikai modell általános érvényességét (20). A genetikai és az összejt-hipotézis tehát összekapcsolható, a HemSC-kben általánosan jelen lévő kóroki géneltérést azonban nem igazoltak (2).

Klinikai relevancia. Ez a hipotézis a jelátviteli láncban konkrét, molekuláris eltérést nevez meg, és ezzel a célzott kezelés elvi lehetőségét is felveti. *Jinnin és munkatársai* laboratóriumi körülmények között helyre tudták állítani a normális jelátvitelt, többek között a VEGF-et semlegesítő ellenanyaggal, és felvetették, hogy hasonló szerek helyi alkalmazása hatásos lehet (19). Szóba jönnek a jelátviteli lánc alsóbb szakaszát célzó, PI3K/AKT/mTOR-gátló gyógyszerek is (21). A sirolimusszal szerzett korlátozott klinikai tapasztalatoktól eltekintve ezek az IH kezelésében elsősorban kísérletes lehetőségek; csecsemőkori szisztémás alkalmazásukat különösen körültekintően kell vizsgálni, mert a VEGF-gátlás a normális érfejlődést is károsíthatja (15, 21). Hosszabb távon a genetikai hajlam felismerése a családi halmozódást mutató esetekben a kockázatbecslést is segítheti, de ennek rutinszerű klinikai haszna még nem igazolt (2).

További elméletek, terápiás hatásmechanizmusok

- **Renin–angiotenzin rendszer (RAS).** A hipotézis szerint az angiotenzin II a haemangioma primitív sejtjeinek proliferációját serkenti, és a propranolol a reninszekréció csökkentésén keresztül is hathat. A kérdést klinikailag is vizsgálták: egy nyolc beteg bevonásával végzett nyílt vizsgálatban captoprillal kedvező választ írtak le, egy 17 beteget vizsgáló esetsorozatban viszont a szteroidkezelés során kialakult hypertonia miatt adott captopril önmagában nem tartotta fenn a kortikoszteroid által kiváltott regressziót. Ez utóbbi vizsgálat nem a captopril és a propranolol közvetlen összehasonlítására irányult (22). Az ACE-gátlók rutinszerű alkalmazásának szerepe ma sem igazolt.

- **Az „alvó angioblast” elmélet.** Pack és Miller (1950) szerint a haemangioma a magzati fejlődés során a keringésből elszigetelődött embrionális angioblast-szigetektől ered (1). Ez a HemSC-hipotézis történeti előzményének tekinthető.
- **A „metasztatikus niche” elmélet.** Ez a keringő prekursorsejtek és az őket befogadó szöveti mikrokörnyezet kapcsolatára keres magyarázatot, figyelembe véve többek között a placenta által termelt faktorok lehetséges szerepét. Az elnevezés nem az IH malignus áttétképzését jelenti; az elméletnek egyelőre nincs közvetlen klinikai relevanciája (23).

Az elméletek jelentős része állatmodelleken és *in vitro* HemSC-kísérleteken alapul; a tumor kialakulásának teljes folyamatát csak részben képezik le. A placentaris eredetű molekuláris hasonlóság támasztja alá; a kiindulási sejt tényleges placentaris eredetét azonban közvetlen sejtkövetéses vizsgálat nem igazolta. A genetikai eltérések a betegek kis hányadában mutathatóak ki, ezért a sporadikus esetek többségét önmagukban nem magyarázzák (2).

A jelenlegi terápiák többek között a proliferációt és az érésképződést szabályozó jelátviteli folyamatokat befolyásolják (VEGF, HIF-1 α , NF- κ B, mTOR), nem pedig egy bizonyított elsődleges oki tényezőt szüntetnek meg (2, 4, 21). A kezelés leállítását követő rebound növekedés összhangban lehet a proliferációra képes sejtek fennmaradásával, de önmagában nem bizonyítja ezt a mechanizmust (2).

Egy jövőbeli vizsgálatban a placenta szövettani vizsgálata (infarktuszok, chorioamnionitis, perfúziós eltérések), valamint a születéskori HIF-1 α - és VEGF-szintek mérése segíthetné az összefüggések feltárását, de önmagában nem tenné lehetővé a placentaris és a hypoxiás mechanizmus elkülönítését. Családi halmozódás esetén célzott genetikai vizsgálat (KDR, ANTXR1) is felmerülhet, elsősorban kutatási céllal (2). Az SOX18-at gátló molekulák fejlesztése új terápiás lehetőségeket kínálhat a jövőben (2).

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy az infantilis haemangioma kialakulásában több, egymást kiegészítő folyamat szerepe feltételezhető. Egy lehetséges modellben a placentaris fenotípusú progenitor sejtpopuláció, a genetikai hajlam, a perinatális hypoxia és a fokozott VEGFR2-jelátvitel egyaránt szerepet kaphat, ez a modell azonban egészében nem bizonyított. A négy fő hipotézis tehát nem feltétlenül zárja ki egymást, hanem részben egymásra épülő magyarázatot kínál (2). A genetikai és a progenitor-hipotézis kijelöli azokat a célpontokat (VEGFR2, SOX18, PI3K/AKT/mTOR), amelyek felé a célzottabb terápiák fejlesztése halad (2, 21). A kezelés megválasztását azonban jelenleg nem az igazolt kóroki alcsoportok, hanem elsősorban a lézió klinikai jellemzői és a szövődmények kockázata határozza meg (5).

Irodalomjegyzék

1. Uihlein LC, Liang MG, Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012;41(8):1–6.
2. Holm A, Mulliken JB, Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J Clin Invest.* 2024;134(8):e172836.
3. Barnés CM, Christison-Lagay EA, Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol.* 2007;5(4):245–255.
4. Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol.* 2015;6(1):e979699.
5. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(11):559–572.
6. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PCJ, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):97–103.
7. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(10):1980–1986.

8. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2664–2670.
9. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):269–274.
10. Barnés CM, Huang S, Kaipainen A, et al. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(52):19097–19102.
11. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol.* 2001;137(5):559–570.
12. Janmohamed SR. Infantile Haemangioma: Pathogenesis, Evaluation, and Therapy. Doktori értekezés. Erasmus Universiteit Rotterdam; 2014.
13. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg.* 2009;20(Suppl 1):695–697.
14. Greenberger S, Adini I, Boscolo E, et al. Targeting NF- κ B in infantile hemangioma-derived stem cells reduces VEGF-A expression. *Angiogenesis.* 2010;13(4):327–335.
15. Lopes FCPS, Levy ML, Ruth JS, Priola G, Greenberger S. Sirolimus in the Management of Complex Infantile Hemangiomas: A State-of-the-Art Review. *Pediatr Dermatol.* 2025;42(6):1126–1132.
16. Ji Y, Chen S, Yang K, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:39.
17. Singh S, Bhari N, Jassi R. Kasabach–Merritt phenomenon. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2019;20(4):295–301.
18. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Hemangioma, capillary infantile; 602089. Online adatbázis. Hozzáférés: 2026. szeptember 25.
19. Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med.* 2008;14(11):1236–1246.

20. Boye E, Olsen BR. Signaling mechanisms in infantile hemangioma. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(3):202–208.
21. Arasiewicz H, Dec M. Targeted therapies in infantile hemangiomas and vascular malformations: from β -blockers to PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *J Cell Mol Med.* 2026;30(7):e71103.
22. Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, Jones R. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma. *World J Cardiol.* 2016;8(1):74–80.
23. Mihm MC Jr, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol.* 2010;37(Suppl 1):83–87.

2. *Az IH kezelésében szisztémás és lokális béta blokkolók alkalmazása is felsorolásra kerül, a gyakorlatban milyen paraméterek alapján kerül melyik ágens és milyen formában alkalmazásra, létezik ennek protokollja?*

Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia 2019-ben megjelent összefoglaló közleménye, illetve az európai szakértői csoport 2015-es útmutatója kiváló támpontot nyújt az infantilis haemangiomák kezeléséhez. (*Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475; Hoeger PH, Harper JL, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015;174(7):855–865.*)

A gyermekek 10–15%-ában a vitális funkciókat, az érzékszervek fejlődését és működését veszélyeztető, maradandó funkcionális és esztétikai károsodást, deformitást okozó tumorokat diagnosztizálunk; ezekben az esetekben kiemelten fontos a korán megkezdett, megfelelő kezelés.

A kezelést igénylő tumorok mintegy 15–25%-ában fordul elő kifekélyesedés a tumor rapid növekedési fázisában: leggyakrabban az alsó ajak, a nyak, az anogenitalis és az intertriginosus régiók területén. A nagyméretű, a szegmentális, a szuperficiális és a kevert IH-k gyakrabban fekélyesednek ki. Az exulceratio mellett gyakran fájdalom, vérzés, felülfertőzés komplikálja a klinikai képet.

Az anatómiai lokalizáció függvényében a tumorok számos esetben okozhatnak funkcionális károsodást. Így a periocularis IH-k látászavart, amblyopiát, astigmatismust, strabismust, exophthalmust, ptosist, proptosist, a szemgolyó dislocációját, az ajak tumorai táplálási nehezítettséget, a nyak, az ún. „szakáll”-régió, a subglotticus-paraglotticus régió tumorai, az intratrachealis IH-k, valamint az orr környéki tumorok légzési nehezítettséget, obstrukciót, a nyaki régió nagy tumorai torticollist okozhatnak. A mell területén (az emlőbimbó és az areola körül) kialakult mély vagy kevert IH-k az emlő hypoplasiáját idézhetik elő, emiatt kezelést igényelnek. Kozmetikai, esztétikai problémákat elsősorban az arc nagy haemangiómái okozhatnak.

Kiemelt kezelési indikációt jelentenek a belső szervi eltérésekkel, anomáliákkal járó IH-szindrómák (PHACE(S), PELVIS). (PHACE(S): P=Posterior fossa malformációk, Arnold–Chiari és Dandy–Walker malformáció, H=Haemangioma általában cervicofacialis vagy laryngealis lokalizációban, A=Artériák anomáliái, általában cerebralis vagy vertebralis artériák, a carotis fejlődési rendellenességei, C=Cardiac, azaz szívfejlődési rendellenességek, coarctatio aortae, E=Eye, szemészeti eltérések, S=sternum fejlődési rendellenessége. PELVIS-szindróma (LUMBAR/SACRAL): angolul Perineal hemangioma, External genitalia malformations, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, and Skin tag, magyar megfelelője: gáttáji, perinealis haemangioma, a külső nemi szervek fejlődési rendellenességei, lipomyelomeningocele, vese- és húgyhólyag-malformációk, anusatresia.)

Összefoglalva tehát szisztémás kezelés a magas kockázatú IH fennállása esetén indokolt: életet veszélyeztető komplikáció, funkciózavar vagy annak kockázata, ulceratio, strukturális anomália (PHACEs-, LUMBAR, SACRAL-szindróma), illetve maradandó kozmetikai károsodás veszélye esetén.

Az esetleges szövődmények és a kezelési indikáció felméréséhez számos pontrendszer, skála áll rendelkezésre a szakirodalomban: Haemangioma Severity Scale, Haemangioma Dynamic Complication Scale, Haemangioma Activity Score, Haemangioma Investigator Group Research

Score. Ezek az alábbi szempontokat értékelik: a tumor legnagyobb átmérője, az anatómiai lokalizáció, a szövődmények, komplikációk megléte, a kozmetikai diszfiguráció valószínűsége.

A kezelés elsővonalbeli szere az orális propranolol. A propranolol a nem szelektív béta-receptor-blokkolók (béta-1 és béta-2 adrenerg) csoportjába tartozó „rég-új” gyógyszer: több évtizedes tapasztalat áll rendelkezésre gyermekkardiológiai javallatban (arrhythmák, hypertensio, hypertrophiás cardiomyopathia) történő alkalmazásával kapcsolatban. Már az első esetleírások során beszámoltak arról, hogy a gyógyszer hatására a tumor színe és konzisztenciája gyorsan változik, ez a jelenség a propranolol vasoconstrictió hatásának köszönhető. Emellett a vascularis endothelialis növekedési faktor jelátviteli útvonalának, a GLUT-1-receptorok és a renin-angiotensin rendszer gátlása, valamint az endothelialis sejtek apoptózisának indukciója is lényeges szerepet játszik a gyógyszer hatásmechanizmusában.

A propranolol ajánlott dózisa 2–3 mg/kg/nap, kivéve, ha komorbiditás (pl. PHACE-szindróma) vagy mellékhatás (pl. alvászavar) alacsonyabb dózist indokol. (PHACE-szindróma esetén, amelyben az agyi artériák anomáliái miatt a hirtelen vérnyomásesés stroke-kockázattal járhat, az AAP a legkisebb hatásos adagot, lassú titrálást, a napi adag három részre osztását és gyermekneurológussal történő közös gondozást javasol.)

Az FDA által jóváhagyott propranolol-hidroklorid belsőleges oldat [4,28 mg/ml] leírata naponta kétszer 0,6 mg/kg-os kezdő és két hét alatt felépített, naponta kétszer 1,7 mg/kg-os fenntartó dózist ad meg, míg a multidiszciplináris szakértői panel és az európai konszenzus 1 mg/kg/nap kezdő dózist és 2–3 mg/kg/nap céldózist javasol. A kezelés időtartama legalább 6 hónap; a rebound-növekedés a betegek 10–25%-ában fordul elő, kockázata akkor a legkisebb, ha a terápiát 12–15 hónapos kor között állítjuk le. Ezért számos szakértő legalább egy éves korig javasolja a kezelés folytatását. (A rebound-növekedéssel leginkább a mély és a kevert típusú infantilis haemangiomáknál számolhatunk.)

Magyarországon és az Európai Unió valamennyi tagállamában 2014. április 23. óta a Hemangiol 3,75 mg/ml belsőleges oldat (Pierre Fabre Dermatologie) forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, így az alkalmazási előírásban szereplő indikációban hivatalosan, nem „off-label” rendelhető. Amennyiben a propranololt osztott por formájában alkalmazzák, „off-label”, azaz indikáción túli kezelésnek minősül, emiatt a kezeléshez az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélye szükséges.

A kezelést kórházi körülmények között kell bevezetni az alábbi esetekben: 8 hetes kor (korrigált kor) vagy 3,5 kg-os testsúly alatt, légúti obstrukciót okozó tumorok (subglotticus haemangioma), szignifikáns szív-és érrendszeri, légzőszervi, illetve anyagcsere-betegségek (vércukorszint-eltérések, hypoglykaemiára való hajlam) fennállásakor, belszervi eltérésekkel és anomáliákkal, szindrómákkal társuló IH esetén. Emellett kórházi felvétel ajánlott, amennyiben a csecsemő szociális háttere nem megfelelő. A propranolol kezdő dózisa 0,5–1 mg/kg/nap, ezt követően fokozatosan emelhetjük a gyógyszer adagját; ezekben az esetekben a propranololt három részre osztva ajánlott beadni. Az első gyógyszeradag és az első emelt dózisú gyógyszeradag beadása előtt, majd a bevételt követően 1 és 2 óra múlva szükséges a gyermek vérnyomásának és pulzusának monitorozása.

Jó általános állapotú, megfelelő súlyú csecsemők esetében a béta-blokkoló kezelés ambuláns módon történő bevezetése is lehetséges. A gyermek ellenőrzése havonta mindenképpen javasolt, a gyógyszer adagját a gyermek testsúlyának növekedésével párhuzamosan kell növelni.

Az orális kezelés indításának időzítése igen lényeges: lehetőség szerint 5 hetes és 5 hónapos kor között szükséges annak bevezetése.

A propranolol adagolására vonatkozó fontos információk: a propranololt etetés közben vagy közvetlenül utána kell adni, és csökkent *per os* folyadék- és táplálék bevitel vagy hányás esetén ki kell hagyni a hypoglykaemia és a hypoglykaemiás görcs megelőzése érdekében; rutin vércukor-szűrés nem indokolt, a nyolc órát meghaladó éhezés kerülendő. A gondozókat tájékoztatni kell az alábbi lehetséges mellékhatásokról: alvászavar, bronchialis irritáció, klinikailag tünetes bradycardia és

hypotensio. Rutin EKG-szűrés nem szükséges; céltartan javasolt az életkorhoz képest alacsony alap-szívfrekvencia, congenitalis szívbetegeég vagy a családí anamnézisben szereplő arrhythmia (illetve anyai kötőszöveti betegeég), valamint anamnesztikus vagy auszkultációval észlelt arrhythmia esetén.

A propranolol kezeléés alkalmazása az alábbi állapotokban ellenjavallt: sinus bradycardia, sick sinus-szindróma, cardiogen shock, hypotensio, II–III. fokú atrioventricularis blokk, szívéltelenség, asthma bronchiale, a gyógyszerre való túlérzékenyséég, phaeochromocytoma, kifejezett hypoglykaemiával társuló súlyos anyagcserebetegeégek fennállása esetén. Fokozott óvatosság indokolt a gyógyszerkölcsonhatások lehetőséége miatt pl. kalcium-csatorna-blokkolók, antiarrhythmias gyógyszerek, digitalis glycosidok, phenobarbital együttes alkalmazásakor. A propranolol kezeléés során előforduló lehetséges mellékhatások: hypotensio, bradycardia, bronchospasmus, hypoglykaemia, hyperkalaemia, alvászavar, zavartság, székrekedéés, hasmenéés. Táplálási nehezítettséég, gastrointestinalis betegeégek, hasmenéés, hányás, obstruktív bronchitis esetén a gyógyszeres kezeléés átmeneti felfüggesztése javasolt.

Kisméretű, lokalizált, vékony, szuperficiális IH kezeléésére a korai növekedési fázisban elsődlegesen lokális béta-blokkoló készítmények, a timolol-maleát géel (0,1; 0,25; 0,5%-os) és a propranolol krém (1–3%-os) alkalmazását javasolhatjuk. A lokális kezeléés jól tolerálható, hatékonysága 80% körül van. Szisztémás mellékhatások nagyon ritkán fordulnak elő, a helyi mellékhatásként erythema és pruritus jelentkezhét. A timolol lényegesen potensebb a propranololnál, és a topikális alkalmazás kikerüli a first-pass májmetabolizmust; a hatóanyag egyés kezelt csecsemők vérében vagy vizeletében kimutatható, és sporadikusan szisztémás toxicitásról is beszámoltak. Ezért óvatosság indokolt a napi kétszer egy cseppnél nagyobb adag esetén, valamint koraszülötteknél, fiatal csecsemőknél és bőrsérülés (ulceratio) fennállása esetén. Jelentett mellékhatások: lokális irritáció, alvászavar, hideg végtagok, bronchospasmus, bradycardia. Nagyobb kohorszvizsgálatok alapján a mellékhatások gyakorisága alacsony (3,4%), egyik sem igényelte a gyógyszer elhagyását. Jelentős

probléma azonban, hogy egyelőre a lokális gyógyszerekből standardizált készítmények nem állnak rendelkezésre a gyógyszerértári forgalomban.

Klinikai szempontból a legfontosabb nyitott kérdés az optimális kezelési időtartam egyéni meghatározása, vagyis, hogy mely klinikai és ultrahangos jelek alapján lehet biztonságosan befejezni a kezelést az újranoövedés kockázata nélkül. A lokális kezelés szempontjából az lenne a legfontosabb, hogy prospektív vizsgálatban értékeljék a timolol felszívódását és biztonságosságát koraszülöttekben is.

Összefoglalóan elmondhatjuk tehát, hogy az infantilis haemangioma béta-blokkoló kezelésének jól körülírt protokollja van. A kezelési indikáció meghatározása elsősorban a lézió kockázati besorolásán alapul. Magas kockázatú haemangiomában az orális propranolol az elsőként választandó szer, amelynek alkalmazását célszerű 5 hetes és 5 hónapos kor között elkezdni, és legalább hat hónapig, gyakran egy éves korig alkalmazni. A vékony, felszínes, szövődménymentes léziók esetén a lokális timolol hatásos és jól tolerálható alternatíva, alkalmazása azonban koraszülöttekben és nem ép bőrön óvatosságot igényel. A kezelés sikerének kulcsa a korai szakorvosi értékelés és a terápia korai beállítása.

3. A Módszerek részénél rengeteg módszer volt felsorolva a nagyon impozáns, nem is kicsi) betegpopuláció vizsgálatára. Amennyiben ezt a vizsgálatot a jövőben folytatnák/kollaboráns csoport folytatná milyen további vizsgálatokkal/módszerekkel egészítené ki ezt a kohorsz vizsgálatot? Mit ír a nemzetközi szakirodalom, mit lenne még érdemes elvégezni többletinformáció kinyerése végett? Főleg az ikervizsgálat-részénél, van-e még olyan genetikai vizsgálat, amellyel a nemzetközi szakirodalom alapján érdemes lenne kiegészíteni a vizsgálatot a jövőben?

A nagydoktori tézis alapvetően öt fő vizsgálat eredményeit mutatja be.

1. A Neonatális Intenzív Centrumban (NIC) előforduló bőrgyógyászati betegségek és iatrogén sérülések gyakoriságát mértük fel, valamint a bőrsérülések hátterében álló lehetséges tényezőket elemeztük kétéves periódus során, 460 újszülött részvételével.

E témához kapcsolódóan számos további kutatási irány körvonalazódik, így indokolt lenne valamennyi, hazai III. progresszivitási szintű NIC-ben felmérni a iatrogén bőrsérülések prevalenciáját. Egy korábbi bírálói kérdésben felmerült az I., II. és III. progresszivitási szintű NIC-ekben előforduló bőrártalmak feltérképezése és gyakoriságuk összehasonlítása is. A nemzetközi gyakorlatban használt bőrállapot- és kockázatbecslő skálák magyar nyelvű validálása és rutinszerű alkalmazása segíthetné a veszélyeztetett újszülöttek korai kiszűrését. A sérülések után kialakult hegek és maradványtünetek iskoláskorig tartó követése a hosszú távú következményekről adna képet.

2. A hazai NIC-ek bőrápolási gyakorlatának felmérését követően egységes, gyakorlati bőrápolási ajánlást fogalmaztunk meg. Egy ismételt vizsgálattal felmérhető lenne, hogy az érintett osztályok gyakorlata mennyiben változott az ajánlás hatására. Érdeemes lenne ugyancsak megvizsgálni, hogy hogyan befolyásolná a iatrogén sérülések gyakoriságát, ha valamennyi NIC-ben egységes bőrápolási és sebkezelési protokollt vezetnének be (hatásvizsgálat). Ehhez kapcsolódva felmérhető lenne az ápolók képzésének szerepe az ajánlás betartásában, valamint a protokoll költséghatékonysága. Vizsgálható lenne az is, hogyan befolyásolja a bőr állapotát, ha a szülők aktívan részt vesznek a bőrápolásban és a kenguruztatásban.

3. Az érett, egészséges újszülöttek körében előforduló bőrgyógyászati jelenségeket három éves periódus során, 4658 újszülött bevonásával vizsgáltuk; részletesen elemeztük a bőrtünetek hátterében álló lehetséges tényezőket is. A szakirodalmi adatokhoz viszonyítva mintánk

kiemelkedően nagy, így reprezentatívnak tekinthető. Természetesen a kérdőíves interjúval felmért tényezők köre tovább bővíthető. Értékes lenne nemzetközi, azonos módszertanú multicentrikus vizsgálatot végezni, amelynek segítségével a fenotípusos, életmódbeli, szociodemográfiai és kulturális tényezők szerepe is összehasonlítható és elemezhető lenne. Epidemiológiai vizsgálatunk egy regiszter létrehozására is lehetőséget teremt.

4. Az infantilis haemangiómák esetében is hasznos lenne egy hazai regiszter létrehozása a többi, a tumor kezelésben és követésében jártas centrum adatainak összesítésével. A haemangiómák kialakulásában szerepet játszó, további potenciális tényezők feltárása szintén ígéretes kutatási irány, ezen belül különösen érdekes lehet a placenta szövettani vizsgálata. A szisztémás és lokális béta-blokkoló kezelés hatékonyságának objektív, műszeres nyomon követése (nagyfrekvenciás ultrahang, dermatoszkópia, 3D-fotódokumentáció) pontosabb információt szolgáltatna a regresszió időbeli sajátosságairól, esetleg a kezelés leállítását követő rebound-növekedés jeleiről és esélyéről is. A rebound növekedés előrejelzésében az angiogenetikus faktorok szérumszintjének mérése is segíthetne.

5. Az ikervizsgálat folytatásaként a bőrgyógyászati és szemészeti követéses vizsgálatok révén értékes adatokat nyerhetünk. A *Pediatrics* folyóiratban megjelent közleményünk alapjául szolgáló vizsgálatban az MC1R gén teljes kódoló szakaszát szekvenáltuk, és a HAL gén I439V polimorfizmusát vizsgáltuk. Az MC1R a bőr pigmentképzését szabályozza, a HAL pedig az urokánsav képződésén keresztül az UV-sugárzás okozta helyi immunszuppresszióhoz kapcsolódik. Egy következő kutatásban ezt a jelölt gének vizsgálatán alapuló megközelítést érdemes lenne kiterjeszteni az anyajegyszámmal összefüggő génekre. Az ikervizsgálatok szerint az anyajegyek száma 58–90%-ban örökletes. A legnagyobb, közel 86 ezer résztvevő adatait összesítő genetikai metaanalízis 29 olyan génrégiót azonosított, amely összefügg az anyajegyek számával. Ezek közül a legismertebbek az IRF4, a KITLG, a PLA2G6, az MTAP/CDKN2A-régió és a NID1, így az

MC1R és a HAL mellett ezek vizsgálata is indokolt. Így pontosabban megítélhető lenne, hogy a kékfény-kezelés után észlelt nagyobb anyajegyszám mennyiben tulajdonítható a kezelésnek, és mennyiben az öröklött hajlamnak. Érdekes lenne azt is megvizsgálni, hogy a kékfény-kezelés hatása eltér-e a gyermekek genetikai hátterétől függően. Emellett hasonló felépítésű vizsgálatot lehetne végezni koraszülött populációban is, ahol a kékfény-kezelés feltehetően robosztusabb hatásával számolhatunk.

4. Az eredményeknél az egyik legfontosabb pont a bőrállapot ellenőrzése a NIC-ben, viszont ahogyan az eredményekből kiderült sok NIC osztályon nem kértek bőrgyógyászati konzíliumot: Három NIC-ben rendszeres bőrgyógyászati vizit történik, a többi 19 centrum mindegyikében van lehetőség helyszíni konzíliumra, ugyanakkor a felmérést megelőző 2 hónapban 10 intézményben nem került sor bőrgyógyászati konzílium kérésére (13. diagram). Ennek mi az oka? Nem volt szükség bőrgyógyászati konzíliumra, vagy nem volt lehetőség bőrgyógyászati konzíliumra?

A felmérés szerint mind a 19 centrumban van lehetőség helyszíni bőrgyógyászati konzíliumra, így a konzíliumkérés elmaradását nem a hozzáférés hiánya magyarázza. Meglátásom szerint a konzíliumkérés elmaradásának több oka is lehet. Egyrészt egyes újszülöttkori bőrjelenségek (erythema toxicum neonatorum, milia, tranziens pustulosis) spontán gyógyulnak, így feltételezhető, hogy a kórházi ellátás során nem fordult elő konzíliumot igénylő eset. Másrészt a NIC-ekben dolgozó szakszemélyzet bőrgyógyászati képzettsége és a kórképek felismerésének biztonsága intézményenként változó lehet, ami aluldiagnosztizáláshoz vezethet; ehhez szervezési tényezők (a konzíliumkérés nehézkes menete, a leterheltség, a konzílium elhalasztása nem sürgős esetekben) is társulhatnak. Az, hogy mindössze három intézményben volt rendszeres bőrgyógyászati vizit, arra utal, hogy a proaktív, szűrő jellegű konzultáció még nem vált általános gyakorlattá a hazai NIC-ekben.

Az újszülöttkorban súlyos, kiterjedt bőrtünetekkel járó genodermatosisek (elszarusodási zavarok, hólyagképződéssel járó kórképek) prevalenciája alacsony, ezekben az esetekben mindig mielőbbi bőrgyógyászati konzíliumra és gyakorlott centrum bevonásával végzett multidiszciplináris ellátásra van szükség. A iatrogén bőrsérülések kezelése feltehetően a legtöbb esetben az osztályok saját gyakorlata szerint történik.

A bőrápolási ajánlásban célszerű lenne meghatározni, milyen esetekben javasolt a bőrgyógyászati konzílium. A fotóalapú, telemedicinás konzultáció gyors és egyszerű megoldást jelenthetne számos esetben. A leggyakoribb kórképek felismerésére és a iatrogén sérülések korszerű ellátására irányuló képzés révén a szakápolók megfelelő jártasságra tennének szert a fenti esetek diagnosztizálásában és napi ellátásában. Véleményem szerint ez hozzájárulna az újszülött intenzív ellátás színvonalának további emelkedéséhez.

5. *A Megbeszélés részénél a Köldökcsonk ápolás tárgyalásánál a Jelölt kiemeli, hogy a hazai és a nemzetközi ajánlások lényegesen eltérnek és az egyik ilyen sarkalatos pont a hintőpor alkalmazása („A hazai újszülött osztályok köldökápolási gyakorlata jelentős különbségeket mutat. A köldök ellátása sokszor a helyi szokásoknak, tradícióknak megfelelően történik. Ezen gyakorlatok sok esetben nem evidenciákon alapulnak és nincsenek összhangban a jelenlegi nemzetközi köldökápolási ajánlásokkal. A köldökápolás esetében Magyarországon nagyon régre visszanyúló hagyománya volt/van a hintőporok használatának. Ugyanakkor az akut sebek ellátása során a hintőporok alkalmazása elavult eljárásnak tekinthető, így a köldökápolás esetében sem javasolható.”).*

A kérdésem egy gyakorlatias kérdés lenne, lehetne-e esetleg ezzel kapcsolatban egy országos kampányt szervezni a neonatológus kollégákkal, ahol az elavultnak számító gyermekbőrgyógyászati-neonatológiai tévhiteket osztjuk el egy szervezett média/ social média kampány segítségével?

Hasonlóan, kérdezném a Jelölt véleményét a bőrápoló magisztrális készítmények, kevert testápolók, higított magisztrális szteroid tartalmú készítmények tárgykörében, ebben érzi-e edukáció szükségességét a gyermekgyógyászok körében?

A Neonatális Intenzív Centrumok és az újszülött osztályok számára kidolgozott bőrápolási ajánlás jelentős segítséget nyújtott a helyes, korszerű módszerek elsajátításában és országos

elterjesztésében. A neurotoxikus hatású, hexaklorofén-tartalmú hintőpor alkalmazása teljesen kiszorult a gyakorlatból, és hasonlóképpen az alkoholos fertőtlenítőszer használata is.

A felmérés óta tíz év telt el, ezért első lépésként időszerű lenne az újszülött osztályok bőrápolási gyakorlatának ismételt felmérése. Teljes mértékben támogatom olyan szervezett média- és közösségimédia-kampányok indítását, amelyekben gyermekgyógyászok, neonatológusok, gyógyszerészek, bőrgyógyászok és szakmai társaságok vesznek részt, és amelyek során közérthető, evidenciaalapú tartalmak (videók, közösségimédia-bejegyzések) készülhetnek. Meggyőződésem, hogy egy ilyen kampány megvalósítható, sőt megszervezése szakmai kötelességünk is.

Köszönöm a Bíráló kérdését a magisztrális bőrápoló készítményekkel, a kevert testápolókkal és a hígított, magisztrális szteroidtartalmú externákkal kapcsolatban. A háziorvosi, házi gyermekorvosi és bőrgyógyászati praxisban nagyon sok magisztrális készítményt használnak. A magisztrális externák és gyógyszerek rendelése Magyarországon meglepő képet mutat: több millió vényt állítanak ki, a vények 85–90%-a egyedi összetételű készítményre, mindössze 10–15%-a pedig a Formulae Normalesben (FoNo) szereplő előirat szerinti készítményre szól. Becslések szerint 3000–4000 receptúra van forgalomban.

A magisztrális receptúrákkal számos probléma van:

- sok közülük elavult;
- nincs érvényben lévő ajánlás az externák összetételére és elkészítésére vonatkozóan;
- az orvosok eltérő receptgyűjteményeket használnak;
- „szájhagyomány” útján terjednek;
- „mutálódnak”, vagyis időnként újabb összetevőkkel bővülnek vagy összetételük módosul;
- tudományos megalapozottságuk sok esetben megkérdőjelezhető;

- a gyári készítmények hígítása és keverése stabilitási, kompatibilitási és hatékonysági problémákat okoz;
- elkészítésük jelentős terhet ró a gyógyszerházakra.

További jelentős és gyakori probléma a hígított szteroidkészítmények alkalmazása; a hígítással megbontjuk a gyári készítmények segédanyagrendszerét. Egy hidrokortizontartalmú krém 1:2 arányú hígítása közel ötöd részére csökkentette a hatóanyag bőrbe jutását, mivel a hozzáadott vivőanyag felhígította a penetrációt fokozó izopropil-mirisztátot (Refai és Müller-Goymann, 2002), tehát a hígítás mértéke és a hatásosság csökkenése között nem feltétlenül van arányosság. További gyógyszertechnológiai problémát jelent a víz-az-olajban (v/o) és az olaj-a-vízben (o/v) típusú vivőanyagok kombinálása. **Összefoglalóan elmondható, hogy nincs elegendő információnk arról, hogy a hígításhoz használt vivőanyagok hogyan befolyásolják a gyári szteroidkészítmények kémiai és mikrobiológiai stabilitását, farmakokinetikai tulajdonságait, hatásosságát és mellékhatásait.**

A közelmúltban először jelent meg hazánkban e témáról egy kiváló közlemény „*A magisztrális gyógyszerkészítés reformjának szükségessége és javasolt alapvetése*” címmel, dr. Dobson Szabolcs klinikai szakgyógyszerész tollából, az Orvosok Lapja 2023/7. számában. A magisztrális gyógyszerrendelés reformja tehát rendkívül időszerű, és ehhez elengedhetetlen a gyógyszer rendelő orvosok és a gyógyszerész kollégák szoros együttműködése. A szakmai edukáció terén a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika munkatársai számos kezdeményezést indítottak: az elmúlt időszakban több bőrgyógyászati és gyermekgyógyászati fórumon tartottunk előadást a témában.

6. *A NKFT esetén NIC-en ápolt újszülötteknél milyen protokoll áll rendelkezésre a terápia megkezdésére? Milyen gyakorisággal vizsgálják a bilirubin szintet, annak emelkedési dinamikája hatásos-e a kezelés beállítására, esetleg szubjektív szempontok is szóba jönnek-e a döntésnél?*

Magyarországon jelenleg nincs hazai ajánlás az újszülöttkori hyperbilirubinaemia kezelésére, ezért a klinikák nemzetközi irányelveket követnek. A Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika neonatális intenzív centrumában az angol NICE-irányelvet (*Jaundice in newborn babies under 28 days, CG98, utolsó frissítés: 2023*), az újszülött osztályon pedig az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia (AAP) 2022-ben frissített irányelvét alkalmazzák. Ennek oka, hogy az AAP-irányelv csak a 35. gesztációs héten vagy azt követően született újszülöttekre vonatkozik, míg a NICE-irányelv a koraszülöttek számára is megad gesztációs hetenkénti kezelési görbéket. A két irányelv alapelvei megegyeznek.

A kékfény-kezelés megkezdéséről mindkét irányelv szerint kizárólag a mért bilirubinszint alapján döntenek, a gesztációs korhoz és az órákban megadott életkorhoz igazított küszöbértékek szerint. Az icterus vizuális megítélése önmagában nem elegendő, mert megtévesztő lehet. Az AAP-irányelv a küszöbérték meghatározásánál a neurotoxicitás rizikófaktorait (például haemolysis, G6PD-hiány, sepsis, alacsony albuminszint) is figyelembe veszi, ezek fennállása esetén alacsonyabb bilirubinszint mellett kezdik meg a kezelést.

A bilirubinszint ellenőrzésének gyakoriságát a kiindulási érték, a rizikófaktorok és a bilirubinszint emelkedésének üteme határozza meg: a kezelés alatt jellemzően 4–6 óránként, stabil vagy csökkenő érték esetén 12–24 óránként mérik. Az emelkedés dinamikája tehát lényegesen befolyásolja a kezelést. A gyors emelkedés vagy a kezelésre adott elégtelen válasz haemolysisre utalhat, és intenzívebb fototerápiát, szükség esetén cseretranszfúzió mérlegelését teszi indokolttá. A kezelést akkor állítják le, ha a bilirubinszint megfelelő mértékben a kezelési küszöb alá csökken; ezt követően kontrollmérést végeznek a bilirubinszint ismételt emelkedésének kizárására.

A szubjektív szempontok szerepe a kezelési döntések során csekély. Elsősorban a sárgaság gyanújának felvetésében, az újszülött általános állapotának megítélésében és a kezelés gyakorlati

részleteiben, például a szoptatási szünetek engedélyezésében jelennek meg. A kezelés megkezdéséről és leállításáról azonban az objektív, mért bilirubin értékek alapján döntenek.

7. Az 50. oldalon a Jelölt a Fitzpatrick féle bőrtípus osztályozást említi, ennek kapcsán érdemes lenne egyértelműen jelölni, hogy a I–IV beosztás alkalmazásánál a kérdőívben korábban szereplő „sötét, közepes, világos” kategóriák hogyan illeszkednek ehhez.

A Fitzpatrick-féle bőrtípus-osztályozás alapján a vizsgált populációban az alábbi bőrtípusok fordultak elő:

- **I-es bőrtípus:** mindig leég, soha nem barnul le; nagyon világos, gyakran szeplős bőr, vörös vagy szőke haj, kék vagy zöld szem.
- **II-es bőrtípus:** könnyen leég, minimálisan barnul; világos bőr, szőke vagy világos haj, kék, zöld vagy mogyoróbarna szem.
- **III-as bőrtípus:** néha leég, fokozatosan barnul; világos–közepes árnyalatú, bézs bőrszín, sötétszőke vagy barna haj, barna vagy mogyoróbarna szem.
- **IV-es bőrtípus:** nagyon ritkán ég le, könnyen barnul; közepesen barna bőr, sötétbarna haj, barna szem.

A szem-, a haj- és a bőrszínt a fizikális vizsgálat során állapítottuk meg, a leégési hajlamra vonatkozó információt pedig a szülő, vagy a vizsgált személy adta meg.

Ennek megfelelően a kérdőív „világos” kategóriájába az I-es és a II-es, a „közepes” kategóriába a III-as, a „sötét” kategóriába pedig a IV-es bőrtípust soroltuk. A vizsgálatban kizárólag a kaukázusi populációba tartozó személyek vettek részt, V-ös és VI-os bőrtípusú résztvevő nem volt. A „sötét” megjelölés ezért a vizsgált populáción belüli relatív besorolást jelenti.

Kritikai megjegyzésekre adott válaszok:

1. A tartalomjegyzék

Köszönöm a Bíráló figyelmességét. A tartalomjegyzékből valóban kimaradt a 9. fejezet, ezért a hiányzó bejegyzést pótolni kell.

2. Statisztikai analízis

Az újszülöttkori bőrelváltozások és a vizsgált tényezők közötti összefüggéseket Pearson-féle khi-négyzet-próbával, Fisher-féle egzakt teszttel és bináris logisztikus regresszióval elemeztük. Többváltozós analízisre vonatkozó korrekciót (Bonferroni, FDR) ebben a vizsgálatban nem alkalmaztunk. Az eredményeket ezért exploratív, hipotézisgeneráló jellegűnek tekintjük, és ezt a dolgozatban is egyértelműbben kellett volna jelezni. Ugyanakkor a legfontosabb összefüggések többsége $p \leq 0,001$ szinten volt szignifikáns, így ezek az összefüggések szigorúbb korrekció mellett is valószínűleg szignifikánsak maradnának. A határértékhez közeli (0,01–0,05 közötti) p-értékeket óvatosan kell értelmezni, az általuk jelzett összefüggések megerősítése további, célzott vizsgálatokat igényel.

3. Az interklassz korreláció magyarázata

Az interklassz korrelációs koefficiens azt mutatja meg, mennyire hasonlít egymásra az ikerpár két tagja az adott jellemző tekintetében. Az értéke 0 és 1 között változik: az 1 teljes egyezést, a 0 semmilyen hasonlóságot nem jelent. Az egypetűjű ikrek génállománya azonos, a kétpetűjűeké átlagosan csak 50%-ban egyezik, a környezeti hatások viszont mindkét csoportban hasonlóak. Ha tehát az egypetűjű ikrek lényegesen jobban hasonlítanak egymásra, az a genetikai tényezők szerepére utal. Vizsgálatunkban a festéksejtes anyajegyek teljes számát tekintve a korrelációs együttható értéke egypetűjű ikrekben 0,81, kétpetűjű ikrekben 0,50 volt. Az iris naevusok esetében a különbség még kifejezettebb volt (0,86 és 0,25), ami erős genetikai hátteret jelez.

4. Fogó és vákuum használat

A retrospektív adatgyűjtés során nem álltak rendelkezésre a műszeres szülésbefejezés indikációjára (elhúzódó szülés, téraránytalanság, magzati distressz) vonatkozó adatok, ezért az indikációt nem tudtuk bevonni a statisztikai modellekbe. Ezért a „technikai” és a „maternális–fetális” tényezők hatását vizsgálatunk alapján nem lehet egyértelműen elkülöníteni. A műszeres szülés maga is jelezheti a nehezebb, elhúzódó szülést. Az első szülés és a nagyobb születési súly azonban külön-külön is szignifikánsan összefüggött a traumás bőrléziókkal, ami arra utal, hogy a maternális–fetális tényezők is szerepet játszanak. A műszeres szülések száma viszonylag alacsony volt (86 eset, 1,85%), ezért a két tényezőcsoport elkülönítéséhez nagyobb esetszámú prospektív vizsgálat szükséges, amely a műszeres szülésbefejezés indikációját is rögzíti.

Stiláris, nyelvhelyességi elemek, hibák, javítások:

1. (10. oldal) UV-sugárzás terminológia

Köszönöm az észrevételt, egyetértek vele. A végleges szövegben az „ultraviola (UV) sugárzás” kifejezést következetesen „ultraibolya sugárzás”-ra javítottam.

2. (10. oldal) Latin szakkifejezések dőlt betűs formázása

Elfogadom a javítást. A „vernix caseosa” és az egyéb latin eredetű terminusok a dolgozat egészében következetesen dőlt betűvel szerepelnek.

3. (11–12. oldal) Ábrafeliratok – gesztációs hetek

Köszönöm a hasznos javaslatot. A tüdő és az agy sematikus fejlődését bemutató ábrák feliratait kiegészítettem a megfelelő magzati életkorral (gesztációs hetekkel), ami valóban növeli az ábrák informatív értékét.

4. Rövidítésjegyzék – első előforduláskori feloldás

Egyetértek az észrevétellel. A rövidítések jegyzéke a dolgozat elején szerepel, és az esetek túlnyomó többségében a szabályoknak megfelelően tüntettem fel a szövegben előforduló rövidítéseket és azok magyarázatát, néhány esetben azonban valóban előfordulhatott hiba a feloldás kapcsán.

5. (23. oldal) Központozási javítás

Köszönöm a pontos észrevételt, a mondatba a jelzett helyen vesszőt illesztettem: „...szöveti hipoxia, az endothelialis progenitor sejtek és a vasculatura kifejezett proliferációját idézi elő.”

6. (30. oldal) Bulletpontos tagolás

Köszönöm a Bíráló javaslatát. Egyetértek azzal, hogy az IH-k altípusai felsorolásszerűen, pontokba rendezve áttekinthetőbbek lennének. Az értekezés esetleges további felhasználása, illetve publikálása során ezt a formai javítást elvégzem.

7. (32. oldal) Elütés javítása

Köszönöm, hogy jelezte – valóban elütésről van szó. Az ábraalírásban „cseresznyesznyényi” helyett a szándéknak megfelelően „cseresznyényi” szerepel a javított változatban.

8. (33. oldal) Terminológiai pontosítás

Köszönöm a Bíráló terminológiai javaslatát. Egyetértek azzal, hogy a magyar szakirodalomban az ”uvealis melanoma malignum” illetve a ”melanoma malignum uveae” kifejezés a pontosabb és elterjedtebb.

9. Klinikai fotók forrásmegjelölése

Köszönöm az észrevételt. A saját klinikai anyagból származó ábráknál egységesen feltüntettem a forrást („Saját gyűjtés, SZTE Bőrgyógyászati Klinika”), a máshol már publikált képeknél pedig a megfelelő hivatkozást.

10. (39. oldal) Nyelvhelyességi javítások

Elfogadom mindkét javítást: a „kohort-vizsgálatunkat” helyett „kohorsz-vizsgálatunkat”, illetve az „exmisszió” helyett „emisszió” kifejezések használatát.

11. (41. oldal) Alcímek tipográfiája

Köszönöm a javaslatot, egyetértek vele. Az alcímek betűméretét a főcímekhez közelebb álló, de attól még jól megkülönböztethető méretre állítottam, ami segíti az alfejezetek elkülönítését.

12. (43. oldal) Etikai engedély száma

Egyetértek az észrevétellel, a pontosság érdekében a végleges verzióban a Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyének pontos számát szükséges feltüntetni.

13. (43. oldal) Statisztikai teszt elnevezése

Köszönöm a pontosítást. A „Friedman ANOVA-teszt” kifejezést a magyar szaknyelvben elterjedtebb „Friedman-próba” (illetve „Friedman-féle ANOVA”) elnevezésre javítottam.

14. (80. oldal) Definíció előrehozása

Elfogadom a javaslatot. A „transziens, benignus bőrelváltozások” fogalmát (időtartam, spontán regresszió) már ezen a ponton röviden (1–2 mondatban) rögzítettem, a 163. oldalon részletezett fejezetre való hivatkozással.

15. (107. oldal) Központoszási javítás

Köszönöm, hogy felhívta rá a figyelmet. A táblázat aláírásában a hibás „...tesztben., ezért...” szerkezetből a pont utáni felesleges vesszőt eltávolítottam.

Még egyszer szeretném megköszönni Professzor Úrnak az időt, a szakmai figyelmet és azt a megtisztelő támogatást, amellyel értekezésem nyilvános vitára bocsátását javasolta.

Szeged, 2026. szeptember 26.

Tisztelettel és köszönettel:

Csoma Zsanett Renáta