

OPPONENSI VÉLEMÉNY

*Dr. Csoma Zsanett Renáta: „A bőrgyógyászat neonatológiai aspektusai” című
MTA doktori (DSc) értekezéséről*

Háttér

Az értekezés az újszülött- és koraszülöttkori bőrgyógyászat egy olyan határterületét dolgozza fel, amely méltatlanul kevés figyelmet kap, holott klinikai és népegészségügyi jelentősége vitathatatlan. A neonatológiai intenzív ellátás elmúlt évtizedekben megfigyelt látványos fejlődésével a koraszülöttek túlélési aránya hazánkban ma már 95% feletti; a túlélés javulásával párhuzamosan azonban előtérbe kerül a szövődmények, köztük a bőr éretlenségéből és az életmentő beavatkozásokból eredő iatrogén bőrsérülések megelőzése és korszerű kezelése, valamint a kora- és újszülöttkori állapotokkal összefüggő bőrbetegségek megjelenése, ezek korai diagnosztikája és terápiája. A bőr a koraszülött legnagyobb és egyik legsérülékenyebb szerve; barrierfunkciójának éretlensége közvetlenül összefügg a hőháztartás, a folyadék-elektrolit egyensúly és a fertőzőeshajlam kritikus kérdéseivel. A téma tehát egyszerre bőrgyógyászati, csecsemő- és gyermekgyógyászati, neonatológiai és népegészségügyi kérdés is.

A választott terület aktualitását tovább növeli, hogy a Jelölt nem egyetlen szűk kérdésre összpontosít, hanem az újszülöttkori bőrgyógyászat teljes spektrumát átfogja: az intenzív ellátásra szoruló újszülöttek bőrgyógyászati kórképeitől az egészséges, érett újszülöttek jóindulatú „születési jegyein” át az infantilis haemangiomák korszerű kezeléséig és a festéksejtes anyajegyek kialakulásának környezeti-genetikai hátteréig. A dolgozat így egyszerre szolgál gyakorlati kézikönyvként a betegellátás számára és eredeti tudományos hozzájárulásként a nemzetközi szakirodalomhoz.

Forma

Az értekezés felépítése logikus és követi a tudományos disszertációkkal szemben támasztott elvárásokat: előszó, részletes bevezetés és irodalmi áttekintés, világosan tagolt célkitűzések, módszerek, eredmények, megbeszélés, az új tudományos megállapítások összefoglalása, az eredmények gyakorlati jelentősége, majd az irodalomjegyzék és a saját közlemények felsorolása. A dolgozat 271 oldal terjedelmű, gazdagon illusztrált: mintegy 90 ábra, 28 táblázat és 31 diagram segíti a megértést, az irodalmi hivatkozások száma megközelíti a 320-at, ami a téma alapos, naprakész ismeretéről tanúskodik. A klinikai fényképek és a szövettani-szemészeti dokumentáció jól szemlélteti a leírt kórképeket. A fenti számok alapján, a dolgozat talán túl nagyívűnek is mondható.

Az értekezés alapját 48, az adott témakörben megjelent közlemény képezi. Ezek között több, magas presztízsű nemzetközi folyóiratban közölt, első vagy vezető szerzős dolgozat is szerepel (többek között a *Pediatrics*, a *PLoS One*, a *British Journal of Dermatology*, a *Pediatric Dermatology*, a *World Journal of Pediatrics*, valamint a *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* hasábjain); a témában levelező szerzős állásfoglalás jelent meg a *New England Journal of Medicine*-ben és a *Pediatrics*-ben is. A publikációs teljesítmény önmagában is bőségesen megalapozza a doktori mű benyújtását.

Formai észrevételként megjegyzem, hogy kisebb következetlenségek előfordulnak (például a melanocortin-1 receptor jelölése MCR1, illetve MC1R formában), valamint néhol kevésbé magyaros vagy ritkábban használt kifejezés fordul elő; ezek az olvashatóságot érdemben nem zavarják.

Tartalom és a vizsgálatok

A Jelölt öt, egymásra épülő vizsgálati blokkban összegzi sokéves kutatómunkáját. A bevezető irodalmi áttekintés kellő mélységgel tárgyalja az újszülöttbőr anatómiai és élettani sajátosságait, a barrierfunkció éretlenségének következményeit, az újszülöttkori bőrmanifesztációkat, az infantilis haemangiómák biológiáját és kezelését, valamint a kékfény terápia és a festéksejtes léziók kapcsolatának tudományos előzményeit.

1. A neonatális intenzív centrumban (NIC) előforduló bőrgyógyászati kórképek és iatrogén bőrsérülések. A Jelölt a Szegedi Tudományegyetem III. progresszivitási szintű centrumában kétéves periódusban 460 újszülött (az első évben 211 gyermek) prospektív bőrgyógyászati vizsgálatát végezte el. A bőrgyógyászati eltérések túlnyomó többsége a bőr éretlenségéből, illetve iatrogén ártalmakból eredt. Kimutatta, hogy a iatrogén bőrsérüléssel rendelkező újszülöttek gesztációs kora szignifikánsan alacsonyabb, hospitalizációjuk hosszabb, és számos beavatkozás (INSURE-technika, surfactant, gépi lélegeztetés, umbilicalis artériás katéter, katecholamin-támogatás) szignifikánsan növelte a sérülések kialakulásának esélyét. A Jelölt megállapítása szerint ez az első, a koraszülöttek bőrgyógyászati kórképeit átfogóan felmérő tanulmány a nemzetközi irodalomban.

2. A magyarországi NIC-ek bőrápolási gyakorlatának felmérése. Elektronikus, standardizált kérdőívvel elsőként mérte fel valamennyi hazai, III. szintű centrum bőrápolási gyakorlatát, és a hazai adottságok, valamint a nemzetközi ajánlások figyelembevételével egységes, koherens szakmai ajánlást fogalmazott meg a fürdetés, az emolliens kezelés, a köldökápolás, a bőrfertőtlenítés és a pelenkával fedett terület ápolása vonatkozásában. Ez a rész közvetlen gyakorlati haszonnal bír a hazai betegellátás számára.

3. Az érett, egészséges újszülöttek bőrgyógyászati elváltozásainak prevalenciája. Hároméves periódusban 4658 érett újszülöttet vizsgált; 3463 esetben (74,35%) legalább egy bőrgyógyászati jelenséget azonosított. Az elváltozásokat tranziens, benignus (52,5%), vascularis (34,1%), sérüléssel járó (7,9%), pigmentált (4,3%), valamint fejlődési rendellenesség/jóindulatú daganat (1,2%) csoportokba sorolta, és számos szignifikáns összefüggést talált a nem, a gesztációs kor és súly, a szülés módja, az anyai életkor és a terhességek száma vonatkozásában. Ismereteink szerint ez a hazai és nemzetközi viszonylatban is egyedülállóan nagy esetszámú újszülöttkori bőrgyógyászati epidemiológiai vizsgálat.

4. Az infantilis haemangiómák (IH). Négy és fél éves retrospektív felmérésben 96 gyermek 163 tumorát dolgozta fel (fiú:leány arány 1:2,31), rizikó szerinti csoportosítást végzett, és a béta-blokkoló (elsősorban propranolol) kezeléssel szerzett tapasztalatait összegezte: a betegek közel 44%-ában tartott indokoltnak helyi vagy szisztémás béta-blokkoló kezelést, amely az esetek 72%-ában teljes vagy jelentős regresszióhoz vezetett, kevés mellékhatás mellett. A kezelést igénylő gyermekek gesztációs kora és születési súlya szignifikánsan alacsonyabb volt. A Jelölt megállapítása szerint ez Magyarországon a legnagyobb esetszámú ilyen tanulmány.

5. Ikervizsgálatok. Az opponens megjegyzése, hogy ez az értekezés legértékesebb része. A dolgozat tudományos szempontból kiemelkedő, nemzetközileg is elsőként közölt hozzájárulása a két ikervizsgálat. Az első vizsgálatban 59, kékfény terápiára nézve diszkordáns egy- és kétpetéjű ikerpárt (az egyik tag részesült neonatális kékfény terápiában, a másik nem) vizsgált bőrgyógyászati, szemészeti és genetikai (MC1R-variánsok, HAL I439V-polimorfizmus) módszerekkel. A kékfény kezelésben részesült ikertagoknál szignifikánsan magasabb volt a közönséges és a klinikailag atípusos festéksejtes anyajegyek száma; az összefüggés az egypetéjű pároknál egyértelműen fennállt, ahol a genetikai háttér azonos. A második, nagyobb elemszámú vizsgálatban (122 egy- és 222 kétpetéjű ikertag) a bőr és az uvea festéksejtes lézióinak rizikófaktorait és egymással való kapcsolatát elemezte: a benignus szemészeti pigmentált eltérések prevalenciája 31,4% volt, és többváltozós elemzésben az újszülöttkori kékfény terápia bizonyult

a legerősebb rizikófaktornak (4,88-szoros relatív rizikó). Statisztikailag szignifikáns kapcsolatot igazolt a bőr atípusos anyajegyei és a szemészeti pigmentált eltérések között, és kimutatta, hogy a kékfény kezelés anyajegyképző hatása – a vizsgált populációban – függetlennek tűnik az MC1R- és a HAL-genotípustól.

Ez a vizsgálati blokk módszertanilag elegáns: az ikermódellem természetesen módon kontrollálja a genetikai (egypetéjű pároknál teljes mértékben) és részben a környezeti hátteret, így a páron belüli, expozícióra nézve diszkordáns elrendezés ritka lehetőséget teremt egy klinikailag fontos, ám nehezen vizsgálható kérdés megközelítésére. A Jelölt e témában megjelent közleményei (Pediatrics, 2011; PLoS One, 2016) nemzetközileg is idézett, hiánypótló munkák.

Az új tudományos eredmények

Az értekezés valódi, eredeti tudományos hozadéka jelentős. Az opponens megítélése szerint a legfontosabb, nemzetközileg is új megállapítások a következők:

- (a) a neonatális kékfény terápiában részesült ikertagoknál – azonos genetikai háttér mellett – szignifikánsan több közönséges és atípusos festékes anyajegy alakul ki;
- (b) a kékfény terápia a benignus szemészeti pigmentált léziók legerősebb, önálló rizikófaktorának bizonyult;
- (c) a bőr és az uvea festékes eltérései között kimutatható asszociáció áll fenn;
- (d) e hatás a vizsgált pigmentációs-génpolimorfizmusoktól függetlennek tűnik.

Ezek mellett a hazai és nemzetközi viszonylatban is kiemelkedően nagy esetszámú újszülöttkori epidemiológiai felmérés, valamint a hazai NIC-ek bőrápolási gyakorlatának egységesítését célzó ajánlás önálló, gyakorlati értékkel bíró eredmény is született.

Kritikai észrevételek

1. A megbeszélés terjedelme és jellege. A dolgozat legfőbb szerkezeti gyengesége a megbeszélés (6. fejezet) aránytalanul nagy, mintegy 95 oldalas terjedelme, amely az eredményeket bemutató fejezetet is meghaladja. A szövegrész számos ponton nem az eredmények értelmezését, a szakirodalommal való ütköztetését és a hipotézisek megvitatását adja, hanem – tankönyvi részletességgel – megismétli a bevezetésben, illetve az eredményekben már leírtakat. Egy nagydoktori értekezésben a megbeszéléstől elsősorban azt várjuk, hogy a saját eredményeket kritikusán, a nemzetközi irodalom fényében helyezze el, feltárja azok korlátait és a belőlük levonható következtetéseket. A fejezet érdemi tartalmi veszteség nélkül mintegy harmadával rövidíthető és fókuszáltabbá tehető lehetett volna.

2. Az új megállapítások tagolása. Hasonló megfontolás vonatkozik az „Új tudományos megállapítások” fejezetre (7. fejezet), amely rendkívül sok (7.1.1-től 7.5.5-ig terjedő) alpontra bomlik. Ezen alpontok jelentős része leíró jellegű megfigyelést vagy módszertani részletet rögzít, nem pedig valódi, önálló új tudományos megállapítást. Ennek következtében éppen a dolgozat legértékesebb, valóban originális eredményei – mindenekelőtt az ikervizsgálatok megállapításai – nem jelennek meg a valódi súlyuknak megfelelően, hanem elvegyülnek a kevésbé újszerű állítások között.

3. Egyéb, kisebb észrevételek. A 35. oldalon a kékfény terápia hatásmechanizmusának leírása leegyszerűsítő: a kék fény nem közvetlenül csökkenti a bilirubinszintet, hanem fotoizomerizáció révén vízdékony formává alakítja a bilirubint, amely így kiválasztódik – a pontosabb megfogalmazás segítené az olvasó pontos informálását. Mint fentebb jeleztem, a tudománymetriai összegzés a törzsszövegből hiányzik, és néhány terminológiai/nyelvi pontatlanság is előfordul. Ezek az észrevételek a dolgozat érdemi értékét nem befolyásolják.

Kérdések a Jelölthöz

A dolgozat elolvasása során az alábbi kérdések, észrevételek merültek fel az opponensben:

1. **Az apai életkor szerepe.** A Jelölt igen alaposan vizsgálta az anyai tényezők (életkor, betegségek, gyógyszeresedés, káros szenvedélyek) szerepét. Lehet-e szerepe az apai életkornak az infantilis haemangiomák vagy bármely egyéb újszülöttkori bőrelváltozás kialakulásában, és tervezi-e ennek felmérését?
2. **Az asszisztált reprodukció.** A bevezetésben részletesen tárgyalt rizikófaktorok között az asszisztált reprodukciós technikák nem szerepelnek a vizsgált neonatális/anyai tényezők között. Mi ennek az oka, tekintettel arra, hogy az asszisztált reprodukció összefüggést mutat a koraszülöttséggel, az alacsony születési súllyal és egyes közlemények szerint az infantilis haemangiomák gyakoriságával is?
3. **A korai hazaadás és a szűrés kérdése.** A vizsgálatok idején az SZTE-n és országosan az újszülöttek átlagosan a 3. napon kerültek elbocsátásra; ma ez az idő gyakran 24–36 órára rövidült. Befolyásolhatja-e a korai hazaadás az újszülöttkori bőrelváltozások felismerését – azaz vannak-e olyan elváltozások (például erythaema toxicum neonatorum), amelyek inkább 48 óra után jelentkeznek? A vizsgálati eredmények alapján javasol-e a Jelölt rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatot vagy szűrést az újszülötteknél, és ha igen, milyen tartalommal és időzítéssel?
4. **A nemek szerinti eltérés az intenzív osztályon.** Az intenzív ellátást igénylő újszülöttek körében az első évben bőrgyógyászati eltérést a fiúk 24%-ában, a lányok 39,5%-ában diagnosztizáltak. Ez az elemszámból adódó bizonytalanság következménye, vagy valóban gyakoribb lehet a bőrgyógyászati eltérések előfordulása lányoknál – és ha igen, van-e erre elfogadható biológiai magyarázat, különös tekintettel a később leírt vaszkuláris eltérések megnövekedett számára lányokban?
5. **A korrelációk klinikai relevanciája (8. és 9. táblázat).** A tranziens, benignus, illetve a vascularis léziók előfordulása és a neonatális, perinatális, valamint szülői tényezők között több szignifikáns korrelációt találtak. Jelen ismereteink szerint a pathomechanizmus szempontjából ezek közül melyek tekinthetők klinikailag is releváns, mechanizmusában ismert vagy gyanított összefüggésnek?
6. **Ellentmondó irodalmi adatok a kékfény terápiáról.** Több munkacsoport a Jelölt originális munkáját követően (Bauer és mtsai, 2004; Matichard és mtsai, 2006; Mahé és mtsai, 2009) nem talált összefüggést a neonatális fototerápia és az anyajegyszám között, és a témában készült metaanalízisek is ellentmondásosak. Hogyan egyezteteti össze saját eredményeit ezekkel a vizsgálatokkal? Magyarázhatja-e a különbséget a lámpák eltérő emissziós spektruma (a korábban Magyarországon használt, kis UVA-hányadot is kibocsátó hagyományos lámpák a modern, keskeny sávú kék/LED-lámpákkal szemben), és korlátozza-e ez a következtetések érvényességét a mai fototerápiára nézve?
7. **Az ikerpárokon belüli expozíció diszkordanciája.** Az ikermodellben az egyik tag részesült kékfény terápiában, a másik nem. Mivel az ikerpár tagjai együtt születnek és a sárgaság kockázata is közös, hogyan igazolta az expozíció diszkordanciáját (dokumentáció vagy visszaemlékezés alapján), és mennyi idő telt el az expozíció és a vizsgálat között? Kizárható-e, hogy nem maga a fototerápia, hanem az indikációt jelentő állapot (mélyebb icterus, éretlenebb iker) áll az összefüggés hátterében?
8. **A hatásnagyság és a szemvédelem.** A kékfény terápia a benignus szemészeti pigmentált léziók legerősebb, önálló rizikófaktorának bizonyult (4,88-szoros relatív rizikó), miközben a kezelés alatt az újszülöttek szemét rutinszerűen takarják. Hogyan egyeztethető össze ez a nagy hatásnagyság a szemvédelem alkalmazásával, és becslése szerint mekkora sugárterhelés éri az uvea melanocytáit? Igazolható-e biológiai dózis-hatás összefüggés, amely az ok-okozati összefüggést támogatja?

9. **Klinikai következtetések és utámkövetés.** A felhalmozott bizonyítékok alapján javasol-e bármilyen módosítást a kékfény terápia indikációjában, dozimetriájában, illetve a szem- és bőrvédelemben? Indokoltnak tartja-e a fototerápiában részesült egyének hosszú távú dermatológiai és szemészeti (uvea-melanoma irányú) utámkövetését?

10. **A bőrápolási ajánlás gyakorlati bevezetése.** A Jelölt egységes, koherens hazai bőrápolási ajánlást dolgozott ki az újszülöttek és koraszülöttek számára. Bevezetésre került-e ez az ajánlás a hazai gyakorlatba, és rendelkezésre áll-e adat arról, hogy alkalmazása csökkentette-e a iatrogén bőrsérülések vagy fertőzések előfordulását a magyarországi NIC-ekben?

Összefoglaló értékelés és javaslat

Összességében Dr. Csoma Zsanett Renáta értekezése fontos, méltatlanul kevésbé kutatott területet dolgoz fel, gazdag repertoárral, saját betegeken, magas színvonalú publikációs háttérrel. A dolgozat legértékesebb, nemzetközileg is elsőként közölt része az ikervizsgálatokból származó eredmények sora, amelyek egy klinikailag jelentős kérdéshez – a neonatális kékfény terápia lehetséges hosszú távú, a festéksejtes léziók kialakulására gyakorolt hatásához – módszertanilag elegáns, eredeti hozzájárulást nyújtanak. Emellett a nagy esetszámú újszülöttkori epidemiológiai felmérés és a hazai bőrápolási gyakorlat egységesítését célzó ajánlás önálló, közvetlen gyakorlati értékkel bír.

A fentiek alapján az értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartom, és – a feltett kérdésekre adott kielégítő válaszok esetén – javaslom Dr. Csoma Zsanett Renáta számára az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2026. július 22.

Szabó Attila