

A csontrendszer fejlődését és struktúráját érintő megbetegedések genetikai vizsgálata újszülöttkorban

A koraszülöttek oszteopéniájának molekuláris genetikai marker vizsgálata

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Funke Simone

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

2008

Programvezető: Prof. Dr. Melegh Béla

Témavezető: Prof. Dr. Kosztolányi György, akadémikus

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések	4
2.	Bevezetés	6
3.	A csontok élettana	9
	3.1. A csontszövet felépítése és működése	9
	3.1.1. A csontsejtek	9
	3.1.2. A csontanyagcsere elemi sejttes egysége	11
	3.1.3. A szerves állomány	12
	3.1.4. A szervetlen állomány	12
	3.2. A csontok felosztása	12
	3.3. Csontfejlődés és csontosodás.....	14
	3.3.1. Az intramembránózus csontosodás	14
	3.3.2. Az endokondrális csontosodás	14
	3.3.3. Csontnövekedés	15
	3.3.4. Az intrauterin csontfejlődés	16
	3.4. A csontanyagcsere hormonális szabályozása	18
4.	Koraszülöttek metabolikus csontbetegsége	20
	4.1. A csontmetabolizmust befolyásoló tényezők	20
	4.2. Genetikai polimorfizmusok szerepe az oszteoporózis kialakulásában	23
	4.2.1. A D-vitamin receptor	25
	4.2.2. A kollagén I α 1 receptor	25
	4.2.3. Az ösztrogén receptor	26
	4.2.4. Gén-gén interakciók	27

4.3.	A koraszülöttek metabolikus csontbetegségének diagnózisa	27
4.3.1.	Képalkotó/ funkcionális vizsgálatok	27
4.3.2.	Biokémiai vizsgálatok	29
4.4.	A metabolikus csontbetegség szövödményei	31
5.	Célkitűzések	32
6.	Beteganyag és módszer	34
6.1.	Demográfiai és klinikai adatok	34
6.2.	Biokémiai paraméterek meghatározása	36
6.3.	Genetikai polimorfizmusok vizsgálata	37
6.4.	Statisztikai analízis	38
7.	Eredmények	39
7.1.	Biokémiai paraméterek változása a metabolikus csontbetegség függvényében	39
7.2.	Klinikai és genetikai kockázati tényezők azonosítása	47
7.3.	A csontmetabolizmust jellemző biokémiai paraméterek alakulása a szomatosztatin analóggal történő kezelés során	54
8.	Megbeszélés	55
8.1.	VLBW koraszülöttek metabolikus csontbetegsége	55
8.2.	Chylothorax kezelésére alkalmazott hosszú hatású szomatosztatin analóg hatása a csontmetabolizmusra	62
9.	Következtetések, az eredmények gyakorlati hasznosítása	65
10.	Köszönetnyilvánítás	67
11.	Felhasznált irodalom	68
12.	Publikációs jegyzék	80

1. Rövidítések

VLBW	igen alacsony születési súllyal született újszülött (<1500g)
PTH	parathormon
GH	growth hormon, növekedési hormon
Ca	kalcium
P	foszfor
BPD	bronchopulmonális diszplázia
OC	oszteokalcin
ALP	alkalikus foszfatáz
VDR	D-vitamin receptor
ER	ösztrogén receptor
COLIA1	kollagén I α 1 receptor
BMC	bone mineral content, csont ásványianyag tartalom
ELBW	extrem alacsony születési súllyal született újszülött (<1000g)
LD	linkage disequilibrium, “ a kapcsoltság egyensúlytalansága”
BMD	bone mineral density, csont ásványianyag sűrűség
ESR1	ösztrogén receptor α
ESR2	ösztrogén receptor β
VNTR	variable number tandem repeat
E ₂	17 β - ösztradiol
DEXA	dual-energy radiograph absorptiometry
SD	standard deviáció
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
DNS	deoxiribonukleinsav

PCR	polimeráz-lánreakció
RFLP	restrikciós fragment length polimorfizmus
bp	bázispár
TA repeat	timin- adenin ismétlődési (repeat) polimorfizmus
EH	esélyhányados
MT	megbízhatósági tartomány
SEM	standard error of the mean
IGF	insulin like growth factor, inzulinszerű növekedési factor

2. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a technikai előrehaladásnak és az új kezelési lehetőségeknek köszönhetően egyre nagyobb arányban maradnak életben az igen alacsony születési súllyal (very low birth weight, VLBW) született újszülöttek és így egyre több olyan betegséggel találkozunk, melyek lassabban alakulnak ki és akut megbetegedésen kívül a későbbi életvitelt, életminőséget is befolyásolhatják. Ilyen betegség a koraszülöttek csontmineralizációját érintő „csontanyagcsere-betegség”, melynek nem egységes a definíciója. Mivel eltérő patofiziológiai eltérések okozhatják ugyanazt a klinikai képet és nincsenek a csont ásványianyag tartalmát és a csont minőségét jellemző, koraszülöttekre vonatkozó referenciaértékek, a kórkép ajánlott definíciója az úgynevezett „nem specifikus koraszülöttkori csontanyagcsere-betegség” vagy „metabolikus csontbetegség” (metabolic bone disease of prematurity, bone disease of preterm birth) [1,2]. Ide sorolható az oszteomalácia (az ásványi anyagok beépülése a szerves csontmatrixba zavart szenved), az oszteopénia (a csont ásványianyag tartalma csökkent, de nincsenek rachitiszre utaló jelek, radiológiai eltérések) és az oszteoporózis (koraszülöttek esetén: minor trauma hatására bekövetkezett csonttörések) [2]. A koraszülöttek metabolikus csontbetegségének incidenciája VLBW koraszülöttek esetén kb. 30%-ra tehető. A csontok ásványianyag tartalmának kialakulásában hormonális faktorok (parathormon (PTH), kalcitonin, D-vitamin, növekedési hormon (GH), kortizol) játszanak fontos szerepet. Ezen kívül hozzájárulhatnak az inadequat kalcium (Ca)-, foszfor (P)-bevitel, a koraszülöttség kapcsán kialakuló egyéb betegségek és szövődmények [pl. krónikus lélegeztetés, bronchopulmonális diszplázia (BPD)], valamint az alkalmazott kezelések mellékhatásai (kortikoszteroidok, diuretikumok, metilxanthinok, parenterális táplálás)

a metabolikus csontbetegség kifejlődéséhez. A csökkent testmozgásnak, a csontokat érő terhelés „elégelenségének”, az extrauterin immobilitásnak egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak [1,3]. Az anya testméretei és életmódja is hatással vannak az újszülött csonttömegére. Így például pozitív kapcsolatban áll az újszülött csont ásványianyag-tartalma a születési súllyal, a placenta súlyával és negatív kapcsolatban az anyai dohányzással és az anyai fokozott fizikai aktivitásával [4]. A közelmúltban beszámoltak a paritás, valamint az újszülött nemének jelentőségéről is [5]. Tokolízisként alkalmazott magnézium szulfát infúzió a főtusz csontjainak demineralizációjához, törésekhez is vezethet [6]. Felnőttekben számos iker- és családtanulmányban mutattak rá arra, hogy a felnőttkori csúcscsonttömeg alakulását jelentős mértékben genetikai tényezők határozzák meg, akár 50%-ban is felelősek lehetnek [7]. Nagy nemzetközi tanulmányok vizsgálták a D-vitamin receptor (VDR), az ösztrogén receptor (ER), valamint a kollagén I α 1 receptor (COL1A1) genetikai polimorfizmusainak szerepét a felnőttkori osteoporózis kialakulásában [8-10]. Kimutatták, hogy ezek a polimorfizmusok okozhatják a gének megváltozott expresszióját és vezethetnek ezáltal a csont strukturális eltéréséhez, csökkent mineralizációjához. Genetikai receptorok között feltételezett interakciók szerepét is vizsgálták [11,12]. Csak igen kevés adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a genetikai polimorfizmusok milyen hatással vannak a koraszülöttekben észlelhető, a csontmineralizációt érintő betegségekre [13-16].

De nem csak az igen alacsony súllyal született koraszülöttek lehetnek érintettek. Akár érett újszülötteknél is számolni kell a metabolikus csontbetegséggel, elsősorban akkor, ha huzamosabb ideig olyan gyógyszeres kezelésben részesülnek, ami befolyásolja a csont-turnovert. Így például beszámoltak arról, hogy a chylothorax kezelésére újabban alkalmazott szomatosztatin analóg készítmény (octreotide,

Sandostatin) hosszabb távú alkalmazása kihatással van Ca anyagcserére, valamint a csontmetabolizmusra [17-19].

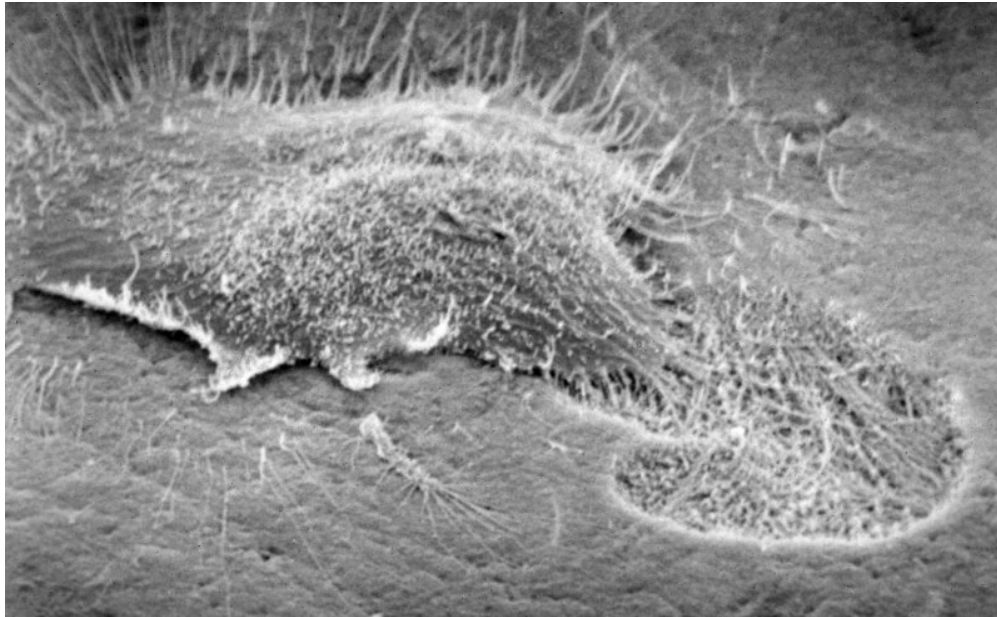
3. A csontok élettana

3.1. A csontszövet felépítése és működése

A csontszövet nagyon fontos összetevőjét a *csontsejtek* képezik - oszteoblasztok, oszteoklasztok, oszteociták és nyugvósejtek -, melyek a csontszövet építését és a szövet táplálását biztosítják. A csont *szerves állományának* nagyrészét a kollagén teszi ki, de ezenkívül találhatóak erek és idegek is. A *szervetlen állomány* döntően hidroxipatitból áll: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

3.1.1. A csontsejtek

Az *oszteoblasztok* feladata a csont felépítésének, növekedésének, átépítésének a biztosítása. Mátrixfehérjéket állítanak elő és alkalikus foszfátot tartalmaznak. Felületükön parathormon-, dihidroxikolekalciferol-, kortizol- és szexuáliszteroidreceptorok találhatóak. Érésüket a növekedési hormon, citokinek segítik elő. Az *oszteoklasztok* nagy, sokmagvú, a monocita-macrophag közös ősejtből származó sejtek. Működésüket az oszteoblasztok szabályozzák. Savi foszfátáz enzim és proteázok segítségével bontják a csontállományt és reszorpciós üregeket képeznek (1. ábra). Felületükön kalcitonin receptorok találhatóak. A parathormon és a többi csontreszorpciót serkentő hormon az oszteoblasztok közvetítésével hat rájuk. Az *oszteociták* a csontátépítés során az oszteoblasztokból alakulnak át, feladatuk a csontszövet táplálása. A *nyugvósejtek* a kortikálisok és a csontgerendák felszínén találhatóak és kapcsolatot tartanak a csont belsejében levő oszteocitákkal.

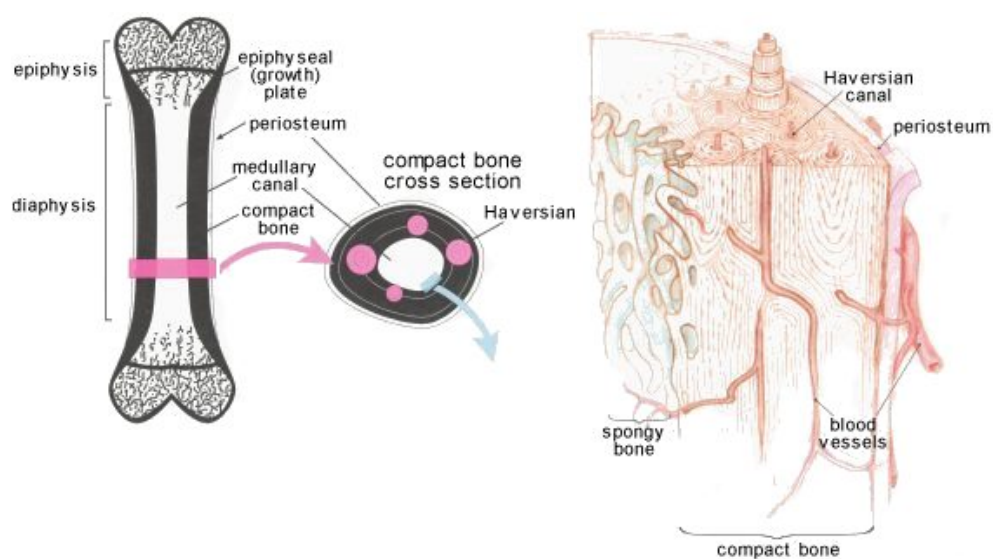


1.ábra: *Oszteoklaszt*

[www.brsoc.org.uk/gallery/arnett]

3.1.2. A csontanyagcsere elemi sejtes egysége

A csont sejtjei szoros együttműködésben végzik a csontszövet átépítését. Először az oszteoklasztok kötődnek a csonthoz és savas hidrolízissel, valamint proteázok segítségével bontják az alapállományt, ami által egy kis üreg alakul ki. A vérárammal ide vándorló makrofágok kitakarítják az üreget. A benne található kapilláris köré csoportosulnak az aktivált oszteoblasztok, amelyek az üreget először szerves alapállománnyal, majd ebbe beépített ásványi anyagokkal töltik ki, miközben ők maguk a csont belsejébe kerülve oszteocitákká alakulnak. Így alakul ki a *Havers csatorna* és körülötte a *Havers lemezrendszer* (2. ábra).



2. ábra: Hosszú csöves csont belső felépítése

[www.nsbri.org/HumanPhysSpace]

3.1.3. A szerves állomány

A csontmátrix 30-40%-a szerves állományból áll, melynek döntő részét a kollagén, főként *I. típusú kollagén* teszi ki. A kollagént az oszteoblasztok termelik a tropokollagén molekulák polimerizálása révén, magas a hidroxiprolin tartalma. A szerves állomány ezenkívül mukopoliszacharidokat, kondroitin-szulfátokat, keratán-szulfátot, oszteokalcint, K-vitamin-dependens peptidet is tartalmaz.

3.1.4. A szervesetlen állomány

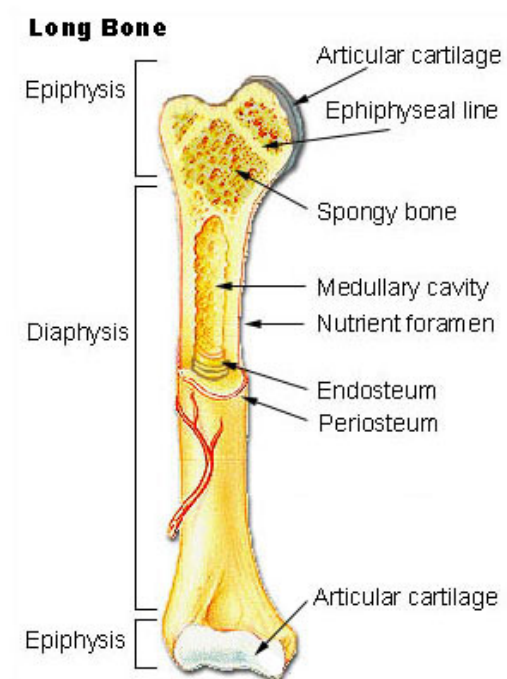
A csontszövet 20% vizet és 40% ásványi anyagot is tartalmaz. Az ásványi só döntően hidroxiapatit, de nyomelemek (Cu, Zn, Fe, Sn, Mg) is találhatóak benne. A felnőtt szervezet 1-1,2 kg kalciumot tartalmaz, melynek 99%-a a csontokban található.

Főleg a kollagénrostok és a kalciumsók felelősek a csont szilárdságáért. A csont kollagénrostjainak igen nagy a szakítószilárdságuk, miközben a kalciumsóknak igen kifejezett az összenyomószilárdságuk. Ez a kettő, valamint az összefonás, ami a kollagénrostok és a kristályok között létezik, biztosítja a csont ellenállóképességét a különböző erőkkel szemben.

3.2. Csontok felosztása

A csontok az alakjuk alapján feloszthatóak. Vannak *csöves csontok* (karsont, alkarsontok, combcsont, lábszárcsontok, kéz és láb középcsontjai, ujjak csontjai), *lapos csontok* (bordák, az agykoponya csontjai), *köbös csontok* (csigolyák teste), *labirintusos csontok* (az arckoponya csontjai). A csöves csontokon különböző részeket különböztetünk meg: az *epifízist* (a csont két vége), a *diafízist* (a csont középső része), a *perioszteumot* (körülveszi a csontot) (3. ábra). A perioszteumon belül található az úgy nevezett tömör csont réteg, mely biztosítja a csont ellenállását a

hajlítással szemben. Az epifízis nagyrészt szivacsos csontból áll, ez biztosítja az elasztikus szilárdságot a kompressziós erőkkel szemben. A hosszú csöves csontokon belül található a csontüreg, mely tartalmazza a csontvelőt. A felnőtt csontokban ún. sárga csontvelő található, mely zsírtárolási szövetként működik. A csöves csontok szivacsos végdarabjainak velőüregeit fiatal korban vörös csontvelő tölti ki.



3. ábra: *Hosszú csöves csont felépítése*

[www.training.seer.cancer.gov.]

3.3. Csontfejlődés és csontosodás

A csontváz részei a fogamzás után az első hetekben fejlődnek ki. A 8. posztkonpcionális hétig ez a folyamat befejeződik és a csontok porcos, illetve kötőszövetes membránjainak a csontosodása indul.

A csontosodás kétféleképpen mehet végbe: vagy az embrionális kötőszövet direkt csontosodása (*intramembránózus csontosodás*) vagy a hialin porc helyettesítése révén (*endokondrális csontosodás*). Az előzővel a koponyacsontok, néhány köbös csont fejlődésénél, az utóbbival a törzs illetve a végtagok csontjainak fejlődésénél találkozhatunk.

3.3.1. Az intramembránózus csontosodás

E folyamat során először az érintett szövetek érellátottsága növekszik, a mesenchimális sejtek proliferálnak, létrehoznak ún. csontosodási sejteket, melyek oszteoblasztokká alakulnak és oszteoidot (szerves csontszövetet) termelnek. Ez a csontszövet meszesedik, spikulák, majd trabekulák képződnek a szivacsos csontállományon belül. Az erek szolgáltatják a szervetlen sókat, melyek finom kristályokként (hidroxiapatit kristályok) a kollagén rostok mentén lerakódnak. Ezt követően fejlődik a perioszteum és a kompakt csont (bone remodeling).

3.3.2. Az endokondrális csontosodás

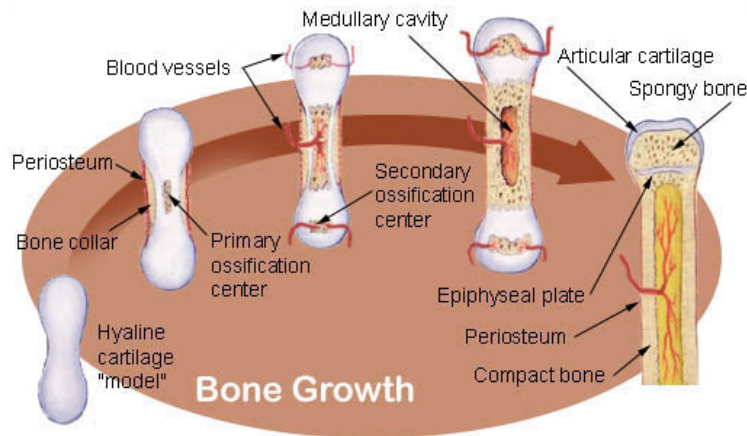
Ennél a folyamatnál a hialin porc csontszövettel történő helyettesítése a lényeg. A skeleton legtöbb csontjának a csontosodása így történik. A 3. posztkonpcionális hónapban a perikondriumot, amely körülveszi a hialinporcot, infiltrálják az erek, az oszteoblasztok és perioszteummá alakítják. A diafizis körül a csontképző sejtek kompakt csontállományt termelnek. Ugyanabban az időben az

oszteoblasztok behatolnak a diafízis belsejében levő porcba és szivacsos csontállománnyá alakítják át. Ez az elsődleges csontosodási centrum. Innen tovább halad a csontosodási folyamat a csontvégek felé. Miután létrejött a szivacsos csont a diafízisben az oszteoklasztok lebontják és kialakul a csontvelőüreg.

Az epifízis porc folyamatosan nő és biztosítja a csont hosszbeli növekedését. Megszületést követően másodlagos csontosodási centrumok alakulnak ki az epifízisben. A csontosodási folyamat itt ugyanígy zajlik, mint a diafízisben, azzal a különbséggel, hogy a szivacsos csontállomány megmarad. Ha a másodlagos csontosodás befejeződött, a hialinporcot teljes egészében csont helyettesíti. Ez alól kettő kivétel van: az egyik a csontvégeken található ízületi felszínnek, a másik az epifízis-diafízis határánál található epifízis lemez vagy növekedési régió.

3.3.3. Csontnövekedés

A csontok hosszbeli növekedése az endokondrális csontosodási modellnek megfelelően zajlik. Az epifízis lemez körül elhelyezkedő porc mitosis segítségével szaporodik. A diafízis felé elhelyezkedő kondrociták idősödnek, degenerálódnak. Helyüket az oszteoblasztok foglalják el, melyek oszteoidot termelnek. Ez a folyamat az egész gyerekkor alatt zajlik, majd lelassul és 21 éves kor körül fejeződik be. Addigra az epifízis lemez csaknem teljesen elcsontosodott, egy vékony epifízis vonal marad vissza (4. ábra).



4. ábra: Csontnövekedés

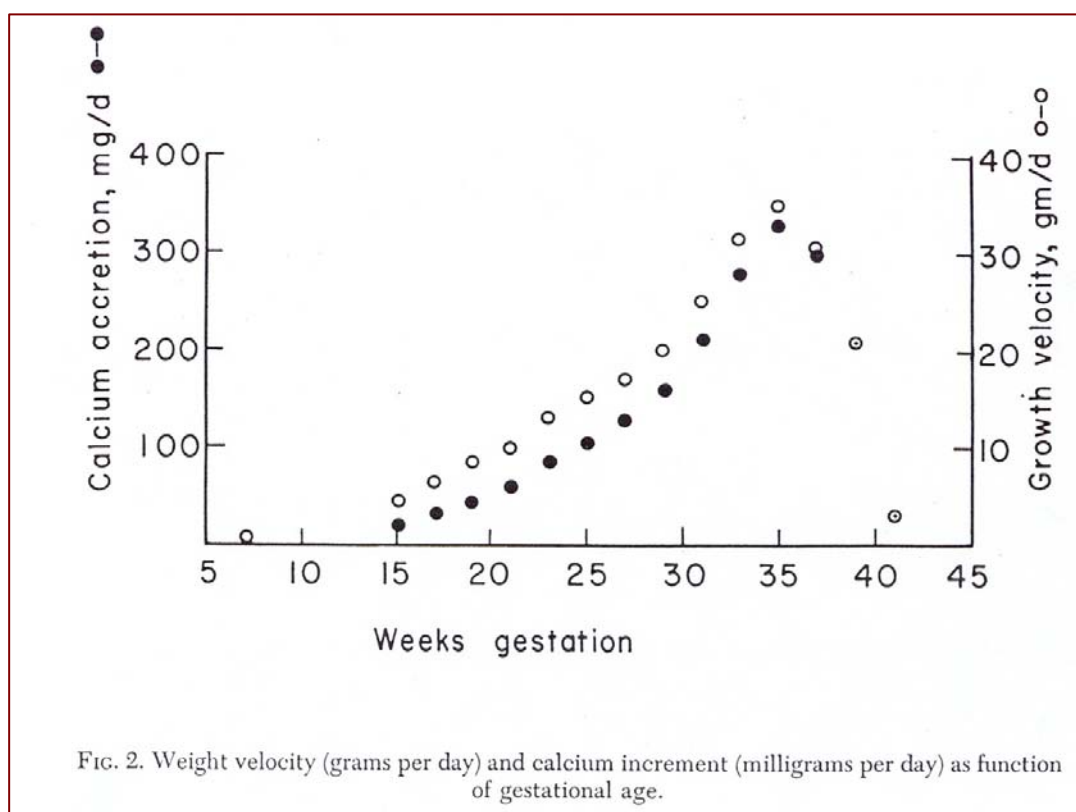
[[www.training.seer.cancer.gov.](http://www.training.seer.cancer.gov/)]

Ezt követően a csontvastagság, a csontátmérő még változhat pl. fokozott izomaktivitás, nagyobb testsúly következtében. Ez az ún. appozicionális növekedés. A perioszteumban található oszteoblasztok termelnek kompakt csontot a külső csontfelületen. Ugyanabban az időben az oszteoklasztok bontják a csontot az endoszteum belső oldalán, a csontvelőüreg körül. Ez a két folyamat együtt vezet ahhoz, hogy a csont átmérője növekszik, anélkül, hogy túl nehéz, túl terjedelmes legyen.

3.3.4. Az intrauterin csontfejlődés

A 16. gesztációs hétig a csontok és izmok morfogenezise befejeződik és az intrauterin mozgások veszik kezdetét. A II. trimeszterre a fokozódó mozgások, növekvő csontméret és csontdenzitás jellemzőek. A fötusz csont mineralizációjának a 80%-a a III. trimeszterben zajlik (5. ábra). Ebben az időszakban kb. 120-160 mg/ttkg/ nap (3-4 mmol/ttkg/nap) kalcium és 80-100 mg/ttkg/nap foszfor halmazódik fel, melynek több mint a 80-90%-a beépül a csontokba [20]. A gesztációs kor előrehaladásával a magzat plasma Ca^{2+} koncentrációja meghaladja a materét, a Ca^{2+} transzport a placentán keresztül egy aktív folyamat. A magzati csontmineralizációhoz nélkülözhetetlenek a

magzati parathormon, melynek szekrécióját az anyai hipo- vagy hiperkalcaemia befolyásolja, és az 1,25- dihidroxi- kolekalciferol, melynek fő forrása a magzati vese. Fontos szerepet játszik a parathormon related protein (PTHrP), vagy ún. hiperkalcaemiás faktor, mely stimulálja a placentaris Ca^{2+} transzportot a szincitiotrofoblast bazális membránjában jelenlevő Ca^{2+} pumpa segítségével. Ezenkívül rendkívül fontos az endokondrális skeleton fejlődésében, mert stimulálja a növekedési lemez kondrocitáinak proliferációját, gátolja ezeknek a sejteknek a differenciálódását hipertrófiás kondrocitákká és stimulálja a porcspecifikus proteoglikánok felhalmazódását és így részt vesz a csontnövekedésben.



5. ábra: Súlynövekedés (g/nap) és kalcium felhalmazódás (mg/nap) a gesztációs kor függvényében [20].

3.4. A csontanyagcsere hormonális szabályozása

A csontanyagcsere szabályozásában az alábbi hormonok vesznek részt:

- parathormon
- kalcitonin
- aktív D₃ vitamin (1,25-dihidroxi-kolekalciferol)
- egyéb hormonok: ösztrogének, glikokortikoidok, szexuáliszteroidok, növekedési hormon, pajzsmirigyhormonok

Parathormon

A mellékpajzsmirigy parathormon termelésének ingere a szérum kalcium szint csökkenése. Hatására nő a bélből a kalcium felszívódása (részben D-vitamin permisszív hatása révén, másrészt elősegíti a vesében az aktív D-vitamin képződését), a vesetubulusokban nő a kalcium- és csökken a foszfát reabszorpció, a csontokból kalcium mobilizálódik. A parathormon a csontreszorpció fő aktivátora. Hatására nő az oszteoklasztok száma és aktivitása, melynek következtében a csontokból felszabadul a kalcium és a foszfát. Parathormon receptorok csak az oszteoblasztokon találhatóak, a jel innen tevődik át az oszteoklasztokra és prekursoraikra. Parathormon hatására az oszteociták csonttápláló sejtből oszteoklaszttá alakulnak (oszteocitás oszteolízis).

Kalcitonin

A kalcitonin a pajzsmirigy parafolikuláris C sejtjeiben termelődik. A termelés ingere a szérum kalcium szintjének emelkedése. A kalcitonin közvetlenül gátolja az oszteoklasztok aktivitását a felületükön található kalcitonin receptorokon keresztül.

D vitamin

Aktív metabolitja, az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol nélkülözhetetlen a csontszövet kialakulásához, átépítéséhez. Hatására fokozódik a bélből a kalcium felszívódása. A D₃-vitamin szükséges az oszteoklasztok differenciálódásához, éréséhez, így fokozza a csontreszorpciót. De egyidejűleg fokozódik hatására az oszteoblasztok oszteokalcin termelése, így összeségében fokozza a csontátépülését.

Egyéb hormonok

Az ösztrogének gátolják a csontreszorpciót, növelik a csontképzést és felelősek az epifízis fűgák záródásáért. Növelik a kalcitonin aktivitását, a parathormon aktivitását azonban csökkentik. Ez magyarázza csontvédő hatásukat.

A glikokortikoidok csökkentik a bélből a kalcium felszívódását, részben azért, mert gátolják a D-vitamin aktiválódását. Csökkentik az oszteoblasztok számát és aktivitását, így fokozzák a csontreszorpciót, csökkentik a csontképzést.

A növekedési hormon (szomatotropin) stimulálja az epifízis növekedési vonal aktivitását, felelős a végmagasság eléréséért. Serkenti a csont és izom növekedést, szabályozza a fehérjeszintézist minden testsejtben és szükség esetén a növekedéshez szükséges energiaforrást biztosítja azáltal, hogy serkenti a zsírok felszabadulását.

A szomatosztatin a növekedési hormon gátlásán keresztül fejti ki hatását.

A pajzsmirigy-hormonok szintén nélkülözhetetlenek a csontok normális éréséhez, szinergista módon hatnak a szomatotropinnal.

4. Koraszülöttek metabolikus csontbetegsége

Fogalmak: *Osteomalácia* – az ásványi anyagok beépülése a szerves csontmatrixba zavart szenvedett. *Rachitisz* – osteomalácia növekvő szervezetben. *Osteopénia* – a csont ásványi anyag tartalma (BMC) csökkent az egészséges fötusz vagy hasonló gestációs korú és nagyságú csecsemőhöz képest, nincsenek rachitiszre utaló eltérések, radiológiai eltérések nincsenek. *Osteoporózis* – a szükségletekhez képest csökkent csontstabilitás a csont tömegének elégtelensége miatt, jellemzőek a minor traumára bekövetkező patológiás törések.

Incidencia: Igen alacsony születési súllyal született koraszülöttek esetében 30%-os, 1000 g alatti súllyal született újszülöttekben (ELBW) 50%-os.

4.1. Csontmetabolizmust befolyásoló tényezők

Igen alacsony születési súllyal született koraszülöttekben a csontanyagcsere-betegség megítélésénél fontos szem előtt tartani azt a megfigyelést, hogy egy fötusz csontnövekedésének üteme intrauterin környezetben mindig nagyobb, mint egy koraszülötté extrauterin környezetben. Egy érett, a 40. gestációs hétre született újszülött csontdenzitása mindig nagyobb, mint egy a 28. gestációs hétre született 12 hetes koraszülötté [21]. Kialakulásához nagymértékben hozzájárul, hogy a koraszülöttségből eredően a III. trimeszteri jelentős kalcium felhalmozódás elmarad, ami miatt a koraszülött jelentős Ca hiánnyal indul (5. ábra). Ezenkívül éretlen szervezete még nem képes megfelelően reagálni az emelkedett plazma PTH koncentrációra. Továbbá hozzájárulnak a nem megfelelő kalcium- és foszforbevitel, a koraszülöttségből kapcsán kialakuló egyéb betegségek és szövődmények (pl. hosszan tartó gépi lélegeztetés, BPD, nekrotizáló enterokolitis, kolesztázis) [22,23]. A koraszülöttek ellátásában alkalmazott gyógyszerek gyakran negatívan hatnak a

csontfejlődésre. A *kacsdiuretikumok* (Furosemid) fokozzák a vese kalcium kiválasztását, a *xantinszármazékok* (teofillin, koffein, aminofillin) diuretikus hatásuk révén fokozzák a vizelettel ürülő kalcium mennyiségét. A BPD kezelésére alkalmazott *kortikoszteroidok* gátolják az oszteoblasztok aktivitását, csökkentik a kalcium felszívódást és fokozzák a kalciumüritést és szekundér hiperparathyreosison keresztül fokozzák a csontlebontást. Idegrendszeri görcsök kezelésére alkalmazott *antiepileptikumok* (fenobarbital, hidantoin-származékok) fokozzák a D-vitamin anyagcserét, ami D-vitamin hiányhoz vezethet.

A medicina előrehaladásával újabb és újabb gyógyszerek kerülnek alkalmazásra az újszülöttgyógyászatban. Így például vannak próbálkozások egy *szomatostatín analóg* készítménnyel (octreotide, Sandostatin) chylothorax kezelésére. Beszámoltak arról, hogy az octreotide huzamosabb alkalmazása a csont-turnovert jellemző biokémiai paraméterek változásához vezet. Feltételezik, hogy a készítmény okozta kalcium intesztinális malabszorpciója és az így következményesen kialakuló szekundér hiperparathyreoidismus felelősek [17-19].

Az anyai paritás és az újszülött nemének jelentőségét is vizsgálták [5]. Továbbá beszámoltak arról is, hogy az anyai dohányzás, a terhesség alatt végzett fokozott fizikai aktivitása negatívan befolyásolja az újszülött csontanyagcseréjét [4]. Érdekesekek azok a megfigyelések is, miszerint a perinatálisan fellépő környezeti faktorok által kiváltott hormonális hatások az egész életen keresztül kihatással lehetnek a fejlődő csonttömegre. Feltételezik, hogy az intrauterin vagy az extrauterin életben elszenvedett stresszhatások befolyásolják az epifízisfugák a növekedési hormon és a kortizol iránti érzékenységét. Összefüggést találtak a születési súly és a felnőttkori GH és kortizolszint között [24,25].

Az utóbbi években egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a csökkent testmozgásnak, a csontokat érő „*terhelés elégtelenségének*”, az extrauterin immobilitásnak. A csontépülés és átalakulás biokémiai/biomechanikai modellje, a **Utah paradigma** szerint, a csont fizikai terhelése (bone loading) központi szerepet játszik a koraszülöttek csontbetegségének kialakulásában. A csont fizikailag terhelt (nyomó, húzó, csavaró) részein csontépülés zajlik, elégtelenül terhelt részein csont leépülés van. A terhelés feszülést okoz a csonton, amit a mechanostat („a csont agya”) „input” szignálként értelmez. A „mechanostat” egy receptor a csonton belül, mely érzékeli a csontokra nehezedő terhelést és továbbítja az oszteoblasztoknak és oszteoklasztoknak, melyeknek aktivitása befolyásolja a csont szilárdságát, teherbírását a csont sűrűségének, vagy a csont felépítésének a megváltoztatása révén (bone modeling and remodeling) [26-28].

Méhen belül a csontokra nehezedő terhelést a méhfal a magzatra kifejtett hatása, az amnionfolyadék, mint mozgási közeg és a magzati izomzat igénybevétele határozza meg. Csökkent magzatmozgáshoz vezető körülmények (téraránytalanság, oligohidramnion) vagy a magzat veleszületett neuromuszkuláris betegsége elégtelen csontterheléshez és ezáltal elégtelen csontképződéshez vezet [29].

Az extrauterin életben a jelentős mértékű csontfelépülési elmaradást nagyrészt a csontokat érő „elégten terhelés” okozza. A koraszülött világra jövetelével megszűnik a csontos vázrendszert érő mechanikai terhelés, amit az anyaméh jelenléte hoz létre. Az extrauterin immobilitás (izomhipotónia, gyógyszeres szedáció), a koraszülött fejletlen neuromuszkuláris rendszere miatt a csontokat érő terhelés elégtelen, ami nem megfelelő csontfejlődést, csontátépülést eredményez.

Felnőttekben ma már általánosan elfogadott, hogy a csont fejlődését mintegy háromnegyedrészen genetikai tényezők határozzák meg. Nem tisztázódott, hogy koraszülöttekben milyen szerepet játszanak.

4.2. Genetikai polimorfizmusok szerepe az oszteoporózis kialakulásában

Felnőttekben számos iker- és családtanulmányban mutattak rá arra, hogy a felnőttkori csúcs-csonttömeg alakulását jelentős mértékben genetikai tényezők határozzák meg, akár 70-80%-ban is felelősek lehetnek [7]. Nagy nemzetközi tanulmányok vizsgálták a D-vitamin receptor, az ösztrogén receptor, valamint a kollagén I α 1 receptor genetikai polimorfizmusainak szerepét a felnőttkori oszteoporózis kialakulásában [8-10]. Mára bizonyítottnak tekinthető, hogy az oszteoporózis kialakulásáért szóba jövő ún. kandidátus (jelölt) gének polimorfizmusai okozhatják a gének megváltozott expresszióját és vezethetnek ezáltal a csont strukturális eltéréséhez, csökkent mineralizációjához [30]. Igen fontos azonban szem előtt tartani, hogy a gének expresszióját más polimorf gének, környezeti faktorok jelenléte erősen befolyásolhatja [linkage disequilibrium (LD)], ami igen bonyolulttá teszi az egyes gének befolyásának vizsgálatát a csontmetabolizmusra. Jelentőségük abban áll, hogy a genetikai markerek megismerésével az oszteoporózis szempontjából veszélyeztetett személyek azonosíthatók és célzott, akár preventív kezelés indítható.

Gyerekpopulációval csak kevesen foglalkoztak. Egy multicentrikus tanulmányban óvodás korú lányokat, fiúkat vizsgálva azt találták, hogy a BMC, a csont ásványianyag sűrűsége (bone mineral density, BMD) összefüggésbe hozható az ER és a VDR között észlelt gén interakciókkal [31]. Egy japán munkacsoport 12-15 éves lányok alacsony BMD értékei és a VDR gén FokI polimorfizmusa, egy ausztrál

munkacsoport hasonló korú lányoknál a BMD, a jósolható magasság és a VDR gén TaqI polimorfizmusa között talált kapcsolatot [32, 33].

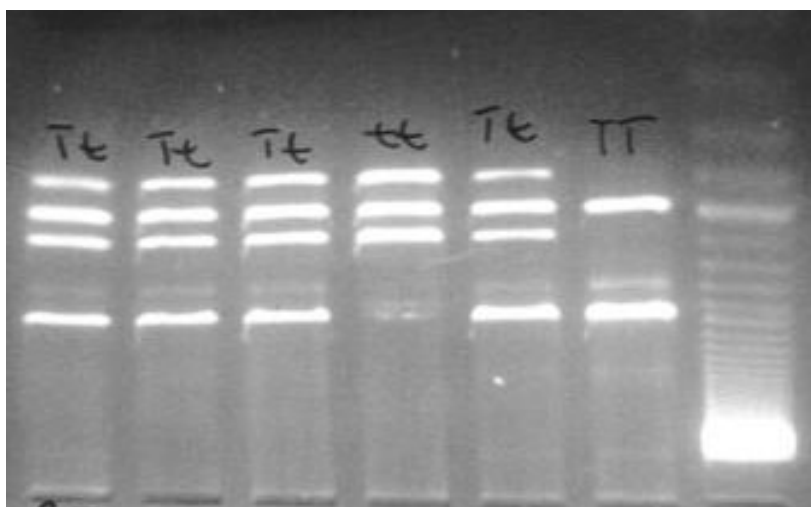
Még kevesebb adat ismert arra vonatkozóan, hogy a genetikai polimorfizmusok milyen hatással vannak a koraszülöttekben észlelhető, a csontmineralizációt érintő betegségek kialakulására [13-16].

4.2.1. D-vitamin receptor (locus: 12q13-q14)

A D vitamin aktív hormonális formája, a kalcitriol, központi szerepet játszik a csont és kalcium homeosztázis szabályozásában. Befolyásolja az intestinális kalcium és foszfor felszívódását, a csontképzést, az oszteoklasztok, oszteoblasztok működését, a kondrociták migrációját, a mellékpajzsmirigy hormonjainak termelését és a renális D-vitamin aktiválását. Hatását a D-vitamin receptoron keresztül fejt ki, mely a szteroid receptorok családjához tartozik. A D-vitamin receptort alkotó fehérjét kodoló gén a 12-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el. A szteroid receptorok expressziójában, funkciójában fellépő igen kicsi eltérések is nagy változást eredményezhetnek a célgének végtermékeiben.

Különböző restrikciós endonukleázokat használva (*BsmI*, *TaqI*, *FokI*, *ApaI*) eltérő polimorfizmusok vizsgálhatók. A *FokI* polimorfizmus ún. start kód polimorfizmus, mely 3 aminosavnyi különbséget eredményez a VDR fehérje N-terminal végén. *BsmI*, *TaqI* és *ApaI* polimorfizmusok a VDR gén végén, a 3' UTR-ben (untranscribed region) találhatóak. A *TaqI* polimorfizmus (6. ábra) a VDR génnek a 9. exonján helyezkedik el, a *BsmI* és *ApaI* polimorfizmusok a 8. és 9. exon között elhelyezkedő intron területen foglalnak helyet. Az intron régióban fellépő allél variációk felelősek a transzkripció hatékonyságában illetve az mRNS stabilitásában észlelhető különbségekért, melyek a VDR gén expressiójában nyilvánulnak meg.

Mivel az utóbbi polimorfizmusok közül egyik sem változtatja meg a VDR fehérjét, még nem teljesen tisztázódott, hogy milyen módon hatnak a receptor működésére. Elképzelhető, hogy LD-ben állnak vagy egy polimorf long/short (L/S) mRNA poly(A) microsatellit-tel, mely a 3' UTR-ben helyezkedik el vagy a VDR gén egyéb területén elhelyezkedő funkcionális polimorfizmussal [34, 35].



6. ábra: *A VDR gén TaqI polimorfizmusa*

[saját anyag]

4.2.2. Kollagén I α 1 receptor (locus: 17q21.3-q22)

A kollagén I α 1 génje kódolja a kollagént, a csontmatrix fő fehérjéjét. Mutációk a COLIA1, illetve COLIA2 génekben okoznak osteogenesis imperfectát. Felnőttekben összefüggést találtak a COLIA I α 1 gén első intronján elhelyezkedő Sp1 transzkripciósfaktor kötődési helyének a guanin-timin polimorfizmusa és a BMD között. A hatásmechanizmus még nem teljesen tisztázódott. Valószínűsítik, hogy a timin allélvariáns esetében az oligonukleotidok nagyobb affinitással kötik az Sp1 proteint, ami homozigóta hordozókban COLIA1 és COLIA2 mRNA-, illetve fehérje

többlethez vezet és emelkedett COLIA1/COLIA2 arányt eredményez. Az abnormalis kollagén arány felelős a károsodott csontszerkezet kialakulásáért [36]. Kimutatták, hogy timin allélvariáns hordozó nőknek többszörös a rizikójuk, hogy súlyos osteoporózisban, vertebrális és non-vertebrális törésben szenvedjenek [9, 37].

4.2.3. Ösztrogén receptor (ER- α : locus: 6q25-27, ER- β : 14q22-24)

Kettő ösztrogén receptor gén létezik. Az ER- α gén (ESR1) a 6-os kromoszómán helyezkedik el, 8 exon és 7 intron régiót tartalmaz és nagyobb, mint 140 kilobázis, oszteoblasztokban, kondrocitákban és oszteoklasztokban található. Az ER- β gén (ESR2) a 14-es kromoszómán található, 8 exont tartalmaz és kb. 40 kb hosszú. A két gén 47%-ban egyezik egymással [38,39]. Az ER- α gén promoter régiójában TA repeat polimorfizmus található 1174 bázispár upstream az első exontól. Felnőttekben összefüggést mutattak ki az alacsony számú repeatek (TA repeat száma: 11-18,5) és alacsony BMD között [10,40,41]. Ismert, hogy a promoter régiókban található variable number tandem repeat (VNTR) polimorfizmusok hatással vannak a transzkripcionális szabályozásra. Eddig három különböző promotert találtak a ESR1-ben, így három különböző helyről indulhat a transzkripció. Mivel a TA repeat polimorfizmus a promoter A és B régió között helyezkedik el, a repeat hosszúsága befolyásolhatja a promoter kiválasztását [42].

Az ER- α génen néhány intron polimorfizmus (PvuII és XbaI) is található, mely LD-ban áll a TA-repeat, vagy más a promoter vagy kódoló régióban található polimorfizmusokkal [41]. Feltételezik, hogy az ESR1 gén polimorfizmusai, az mRNA expresszió változásán keresztül megváltoztatják a keringő ligand-ösztrogének iránti fogékonyságot, ami genotípus-függő csonttömeg eltérésekhez vezethet.

4.2.4. Gén-gén interakciók

Egyre több adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy nem csak az egyes, az osteoporózis szempontjából fontos gének polimorfizmusai, hanem együttes hatásuk meghatározó lehet az osteopénia, osteoporózis kialakulásában. Így beszámoltak a VDR és COLIA1, valamint a VDR és ESR1 gének között észlelt interakciókról. A VDR egy transzkripciós faktor, mely szabályozza a COLIA1 gén expressióját is. Egy bizonyos VDR allél (baT, haplotípus 1) társulása a COLIA1 gén timin homozigótás allélvariánssal 4,4-szeres kockázatot jelentett csonttörések szempontjából függetlenül a BMD értéktől [12]. Ha nem is ismert a pontos molekuláris mechanizmus, bizonyosnak látszik, hogy a VDR szabályozott COLIA1 gén expressziója változik a COLIA1 és VDR allélok változásával. A VDR és az ESR1 által kódolt fehérjék fontos transzkripciós faktorok. Az 1,25-(OH)₂D₃ és a 17β-ösztadiol (E₂) kölcsönösen hatnak egymás bioszintézisére és receptor expressziójára. Azt találták, hogy a VDR 1-es haplotípusának a társulása az ESR1 1-es haplotípusának homozigótás formájával 10-szeres rizikót jelentett a csigolyatörések kialakulása szempontjából [11].

Valószínű, hogy egyéb kandidátus gének között is léteznek kölcsönhatások, melyek az osteoporózis szempontjából figyelemre méltóak, vizsgálandóak.

4.3. A koraszülöttek metabolikus csontbetegségének diagnózisa

4.3.1. Képzőanyag/ funkcionális vizsgálatok

Röntgen vizsgálat

A hagyományos röntgen vizsgálattal csak a rachitises jeleket vagy a töréseket lehet diagnosztizálni (7. ábra). A mineralizáció legalább 30-40%-os csökkenése szükséges ahhoz, hogy radiológiai elváltozásokat észlelhessünk [43,44].



7. ábra: Patológiás jobb oldali combcsonttörés

[saját anyag]

A csontsűrűség vizsgálata, az oszteodenzitométria

A kis sugárterheléssel járó denzitométria felnőttekben alapeszköz a metabolikus csontbetegségek diagnosztizálásában. Alapelve, hogy ismert intenzitású sugárforrásból jól fókuszált nyaláb halad át a csonton. A sugárzás egy része a csontban elnyelődik, a többi tovább halad, melynek mennyisége detektálható.

A single foton abszorpciós (egyes energiájú jódzotópos technika, SPA) oszteodenzitométriával szemben a kettős energiájú röntgenfotonos mérések (dual-energy radiograph absorptiometry, *DEXA*) segítségével a BMC-n kívül a BMD is meghatározható [45-48]. A mért sűrűségértékét összehasonlítják azonos nemű, azonos korú egyének csúcscsontsűrűségével és az attól való eltérést szórás egységben (SD) határozzák meg. A T-score az az érték, mely a törési rizikót mutatja. 1 SD eltérés megduplázza a törési rizikó nagyságát. Gyerekekben ez a vizsgálati módszer csak

korlátozottan alkalmazható. Gyermek denzitometriája nem tartalmaz olyan széles határértékeket, amelyek meghaladásakor az osteopénia feltétlenül diagnosztizálható és a csontok csökkent denzitása nem áll olyan közvetlen kapcsolatban a törési rizikóval, mint felnőttekben. Ez koraszülöttekre még jobban érvényes és hozzájárul az a tényező is, hogy a vizsgálat hosszú ideig tart, a koraszülött szedálása szükséges és betegség mellett nem végezhető. Koraszülöttek esetében a sugárterhelés sem hanyagolható el. Fontos tényező ezenkívül, hogy referenciaértékek koraszülöttek számára nem állnak rendelkezésre, ami miatt alkalmazása a mai napig kísérleti tanulmányokra korlátozott [49].

Ultrahangos csontsűrűség mérés (quantitative ultrasound, QUS)

A csonton áthaladó ultrahang sebességét és/vagy frekvenciafüggő gyengülését méri (a csont minőségét is mutatja). Az ujjpercek, a sarok, a tibia mérhető vele. Betegség mellett alkalmazható, olcsó, nem jár sugárterheléssel. Koraszülöttekre vonatkozó standardértékek hiánya miatt alkalmazása nem terjedt el [50-52].

Quantitative Computer Tomográfia (QCT)

Ez az eljárás a lumbális csigolyák csonttömegmérésére alkalmas. A DEXA-val szemben volumetriás csonttömegmérést biztosít. Az egyetlen mérési mód, amellyel a kortikális és trabekuláris csont sűrűsége külön-külön határozható meg.

4.3.2. Biokémiai vizsgálatok

Csontképzés markerei (osteoblaszt tevékenység)

- *Alkalikus foszfatáz (ALP)* – differenciált osteoblasztok markere, a felnőtt érték többszöröse kórjelző (>900 IU) [53], csontspecifikus ALP

- *Oszteokalcin (OC)* – kizárólag az oszteoblasztok termelik. A termeléssel arányos mennyiség bejut a keringésbe, így plazmaszintje jól tükrözi a csontanyagcsere aktuális állapotát [54].
- *I. típusú kollagénextenziós propeptidek: C-terminális (PICP)* – jó marker az I. típusú kollagén termelési rátájának [55].

Csontrezorpció markerek (oszteoklaszt tevékenység)

- *Vizelet Ca tartalma* – a csontrezorpció során felszabaduló kalcium a vizelettel ürül, vizelet kreatininre vonatkozva jó érték a csontleépülésre.
- *Vizelet hidroxiprolin tartalma* – a csontmatrix döntően I. típusú kollagénből áll, mely magas hidroxiprolin tartalmú és csontlebontáskor a véráramba, majd a vizeletbe kerül [56].
- *Kollagén keresztkötések (vizelet és szérum):*
 - Piridinolin és deoxipiridinolin – úgynevezett „crosslinkek”, melyek összekötik az érett kollagén láncokat az extracelluláris mátrixon belül és kollagén reszorpció esetén kerülnek a keringésbe. A hidroxiprolinnal szemben jobban csontspecifikusak [57,58].
 - C-és N-terminális telopeptidek (CTX és NTX) – keresztkötés-tartalmú telopeptidek, mely kollagénbontáskor kerülnek a vizeletbe [59].
- *Vizelet hidroxilizin* – kollagénben nagyobb mennyiségben jelenlevő aminosav, mely csontrezorpció esetén a vizelettel ürül.
- *Szérum tartarát-rezisztens acid foszfatáz (TRAP)* – az oszteoklasztok savi foszfatáz enzim és proteázok segítségével bontják a csontállományt.

4.4. A metabolikus csontbetegség szövődményei

A VLBW koraszülöttek 30%-ában, az 1000 g alatti súllyal születettek közel 50%-ában fordulhat elő súlyos csontosodási zavar és patológiás törések keletkezésével is számolhatunk. Leggyakrabban a törés a hosszú csöves csontokon jelentkezik, de a bordákon sem ritka. Ez utóbbi befolyásolhatja a lélegeztetés hatásosságát, a BPD tüneteit fokozhatja. A betegség szerepét felvetették a dolichocephalia kialakulásában, mely okozhatja a koraszülöttekben észlelt gyakori miopiát. Azt is megfigyelték, hogy a VLBW koraszülöttek felnőttkori magassága alacsonyabb az időre születettekhez képest, az alacsonyabb csúcs-csonttömeg az időskori osteoporózis kialakulásának kockázatát növeli [60-62].

5. Célkitűzések

A csont mineralizációját érintő betegség koraszülöttekben gyakori jelenség. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy súlyos vagy krónikus betegség nélkül is lelassulhat a csontosodási folyamat és beszámoltak arról is, hogy nincs különbség az oszteopénia kialakulásában BPD-ben szenvedő és nem szenvedő koraszülöttek között [2]. A kialakuló csontmineralizációs zavar későbbiekben az életvitelt, az életminőségét jelentősen befolyásolhatja, ami miatt a patomechanizmus pontos megismerése, korai diagnózisa, kezelése rendkívül fontos.

Kutatásom célja:

1. Annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy koraszülötteinkben az irodalmi adatokhoz *hasonló arányban* található-e metabolikus csontbetegség, és *megbízható-e a biokémiai paramétereken, valamint radiológiailag észlelt eltéréseken* alapuló diagnózisa?
2. A különböző *magzati és anyai kockázati faktorok*, mint a gesztációs kor, a születési súly és hossz, a nem, a CRIB (Clinical Risk Index for Babies) és Apgar score, az anyai paritás és a hoszpitalizációs időtartam, milyen szerepet játszanak a betegség kialakulásában?
3. Mivel felnőttekben bizonyítottnak látszik, hogy a genetikai faktorok igen jelentős szerepet játszanak az oszteoporózis kialakulásában célokom az volt, hogy kiderítsem, *található-e összefüggés a koraszülöttek metabolikus csontbetegsége és a genetikai polimorfizmusok között?*
4. A fentiek alapján *azonosítható-e* az oszteopénia szempontjából *veszélyezett populáció*, és ha igen, milyen *preventív lehetőségek* vannak arra, hogy megakadályozzuk a súlyos metabolikus csontbetegség kialakulását, illetve hogyan *kezeljük sikeresen* a manifesztálódott betegséget?

5. Nemcsak az igen alacsony születési súllyal született koraszülötteknél léphet fel metabolikus csontbetegség. Érett, vagy terminushoz közeli újszülötteknél leginkább súlyos általános állapot mellett alkalmazott gyógyszeres kezelés mellékhatásaként lehet számítani fokozott csont-turnoverre. Ismert, hogy a szomatosztatin a növekedési hormon gátlásán keresztül fejti ki hatását és hosszú távú alkalmazása befolyásolja a csontmetabolizmust. Arra kerestem a választ, hogy a chylothorax kezelésére indított *hosszú hatású szomatosztatin analóg készítmény rövid ideig tartó alkalmazása vezet-e a biokémiai csontparaméterek változásához?*

6. Beteganyag és módszer

6.1. Demográfiai és klinikai adatok

A vizsgálatban 104, a PTE OEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2002. január 1. és 2005. június 30. között született koraszülött (54 fiú, 50 lány) vett részt, akiknek születési súlya 1500 g alatt, gesztációs kora ≤ 31 hét volt. A koraszülöttek átlagos gesztációs kora $28,5 \pm 0,4$ hét, születési súlyuk 1080 ± 38 g volt. A gesztációs kort az utolsó menstruáció vagy az ultrahang lelet alapján határoztuk meg és az új Ballard score segítségével ellenőriztük [63]. A koraszülötteket biokémiai és radiológiai eredményei alapján két csoportba osztottuk: VLBW koraszülöttek csontmineralizációt érintő csontbetegséggel (beteg csoport) és csontanyagcsere-betegségben nem szenvedő koraszülöttek (kontroll csoport). A vizsgálatunkat a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Kar Regionális Kutatási Etikai Bizottsága engedélyezte. A szülők írásbeli hozzájárulásukat adták.

Összehasonlítottuk a gépi lélegeztetés, az O₂ szupplementáció időtartamát a két csoport között és nem találtunk szignifikáns eltérést (átlagos lélegeztetési napok száma: 4,5 nap vs 4 nap, O₂ terápia: 13 vs 11 nap). Súlyos BPD miatt összesen 9 koraszülött részesült szteroid adásban (0,05-0,2 mg/kg/nap Oradexon por 10 napon keresztül), 5 koraszülött a beteg csoportból, 4 koraszülött a kontroll csoportból. Az enterális táplálást átlagosan a 2. életnapon kezdtük vagy koraszülött tápszerrel (75 mg kalcium, 48 mg foszfor, 8 mg magnézium 100 ml-ként) vagy szupplementált anyatejjel (81 mg kalcium, 49 mg foszfor, 5,5 mg magnézium per 100 ml). Átlagban 15 napig szorultak kiegészítő infúziós terápiára (16 vs 14 nap). Az enterális táplálás átlagban a 16. életnapon érte el a 150 ml/kg/napot. A 7. életről minden újszülött 400 IU/nap D-vitamin (kolekalciferol) adásban részesült.

Klinikánk neonatológiai gyakorlatában 2005/2006-os évben két újszülött esetében került sor hosszú hatású szomatosztatin analóg kezelésre chylothorax miatt.

Esetbemutató I.

M.M. született a mater I. graviditásából, a 37. gestációs hétre, a mater hirtelen növekvő haskőrfogat miatt elvégzett hasi ultrahang (UH) vizsgálat során diagnosztizált polyhydramnion, hydrothorax miatt szülésindukciót követően. A mellkasi folyadék mellett egyéb major anomáliák voltak észlelhetők: kétoldali keilognatopalatoschisis, hipertelorizmus, hipospadiázis, retentio testis, hidrocele testis. (A klinikai tünetek, a családi anamnesisre tekintettel a későbbiekben Opitz GBBB szindrómát diagnosztizáltunk [64]). A thoracocentézis során nyert mellkasi folyadék magas triglicerid tartalma alapján chylothorax igazolódott. Tartós mellkasszívás, TPN ellenére a pleurális folyadék mennyisége lényegesen nem csökkent, ami miatt a 7. életnapon Sandostatin készítményt adtunk 40 µg/kg dózisban. Hét napos kezelést követően a nyirokgyülem termelése megszűnt, a chylothorax szanálódott.

Esetbemutató II.

V.B. született a mater III. graviditásából, a 32. gestációs hétre, terhességi UH vizsgálat során diagnosztizált hydrops foetalis, kétoldali hydrothorax miatt szülésindukciót követően. A mellkasszívás során nyert folyadék chylusnak bizonyult. Ismételt thoracocentézis, konzervatív kezelés mellett a mellkasi folyadék mennyisége nem csökkent, ami miatt a 9. életnapon Sandostatin adását indítottuk. Hét napos kezelést követően a chylothorax megszűnt, állapota stabilizálódott, az 54. életnapon egészségesen bocsátottuk otthonába.

6.2. Biokémiai paraméterek meghatározása

Valamennyi esetben egy-, kettő-, három-, hat- és tizenkét hónaposan, 92 gyereknél kétévesen és 68 gyermeknél három évesen is végeztük a következő vizsgálatokat: Szérum, vizelet kalcium meghatározás történt kolorimetria metodika segítségével (Architect analyzer, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). A szérum és vizelet foszfor tartalmát ammónium-foszfomolibdate-UV módszerrel határoztuk meg (Architect analyzer, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). A szérum alkalikus foszfatáz és a magnézium analíziséhez standard DGKCh (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie) metodikát (Architect analyzer, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) és lángatomabszorpciós spektrofotométert (Varian Spectrum AA-20 analyzer, Varian Incorporation, Mulgarve, Victoria, Australia) alkalmaztunk. A parathormon meghatározás luminescens enzim immunoassay és az oszteokalciné chemiluminescens enzim immunoassay (Immulate analyzer, Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA) segítségével történt. A vizelettel ürülő piridinolin crosslink értékeknek a meghatározása chemiluminescens enzim immunoassay (Immulate analyzer, Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA) módszerrel történt kreatininre korrigálva (nmol/mmol kreatinin), mely információt szolgáltat a csontrezorpcióról. A vizelet kreatinint a kinetikus Jaffe metodikával (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) határoztunk meg. A szérum és a vizeletmintákat délelőtti órákban, 07,00-10,00 óra között gyűjtöttük. Metabolikus csontbetegség esetén a koraszülötteknél 2 és 6 hónapos korban röntgen felvételt (mellkas és csukló, valamint a hozzátartozó hosszú csöves csontok) készítettünk, melynek értékelése a Koo score alapján történt [43].

Chylothorax miatt szomatosztatin analóggal kezelt betegeinknél kezelés előtt és után ellenőriztük a csontmetabolizmust jellemző biokémiai paramétereket. A szérumban a

Ca, P, ALP, OC és PTH szinteket, valamint a vizelettel ürülő Ca értékeket határoztuk meg.

6.3. Genetikai polimorfizmusok vizsgálata

VDR, *ER*, *COLIA 1* gének polimorfizmusainak analizéséhez EDTA-s vérből DNS-t izoláltunk. A *VDR* gén polimorfizmusának azonosításához PCR (polimeráz-lánreakció)- RFLP (restrikciós fragment length polimorfizmus) módszert alkalmaztunk. A 9-es exonon található 740 bázispár (bp) hosszú részt amplifikáltuk, amely tartalmaz egy állandó és egy polimorf TaqI endonukleáz szakaszt [65]. Ezzel az endonukleázzal történő emésztést követően agarose gélen történt a minta futtatása. A következő RFLP-mintázatokat identifikáltuk: TT = homozigóta, TaqI restrikciós fragmentumok nincsenek jelen; Tt = heterozigóta; tt = homozigóta, mindkét allélon a polimorf szakaszok jelen vannak. Az *ER* dinukleotid repeat polimorfizmus azonosítása szintén PCR módszerrel történt. Oligonukleotid primerek felhasználásával egy polimorf (TA)_n ismétlődési szakaszt amplifikáltunk az *ER* génen [37]. A (TA)_n repeatek számának meghatározásához a PCR termékek hosszúságát kontroll DNS létrához hasonlítottuk. *COLIA1* gén genotípusát Ball endonukleázzal történő emésztést követően határoztuk meg [9]. Az alábbi genotípusokat találtuk: CC = homozigóta, restrikciós szakasz nincsen jelen, egy 255 bp hosszú fragmentet kaptunk; Cc = heterozigóta, egy 255 bp, egy 236 bp és egy 19 bp hosszú fragment; cc = homozigóta, 2 fragment, 236 és 19 bp hosszúak.

6.4. Statisztikai analízis

Kétmintás t- próbát (súly, hossz, CRIB score, paritás, ápolási napok száma esetén) és χ^2 próbát (nem, Apgar score esetén) alkalmaztunk a csoportok közötti demográfiai és klinikai különbségek kimutatására. Logisztikus regressziós elemzés segítségével vizsgáltuk a genetikai polimorfizmusok, interakciók és a klinikai kockázati faktorok befolyását a csontbetegség kialakulására, esélyhányadosokat (EH) és a nekik megfelelő 95%-os megbízhatósági tartományokat (95% MT) számítottuk. Lépésenként bővített logisztikus regressziós elemzés segítségével határoztuk meg, szűrtük ki azokat a klinikai és genetikai jellegeket, melyek szignifikáns kapcsolatban vannak a csontbetegség kialakulásával.

A statisztikai elemzés SPSS 12,0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) segítségével történt. Demográfiai, klinikai adatok és biokémiai paraméterek átlagként (\pm SEM) szerepelnek. A $p < 0,05$ statisztikai teszteredményeket tekintettük szignifikánsnak.

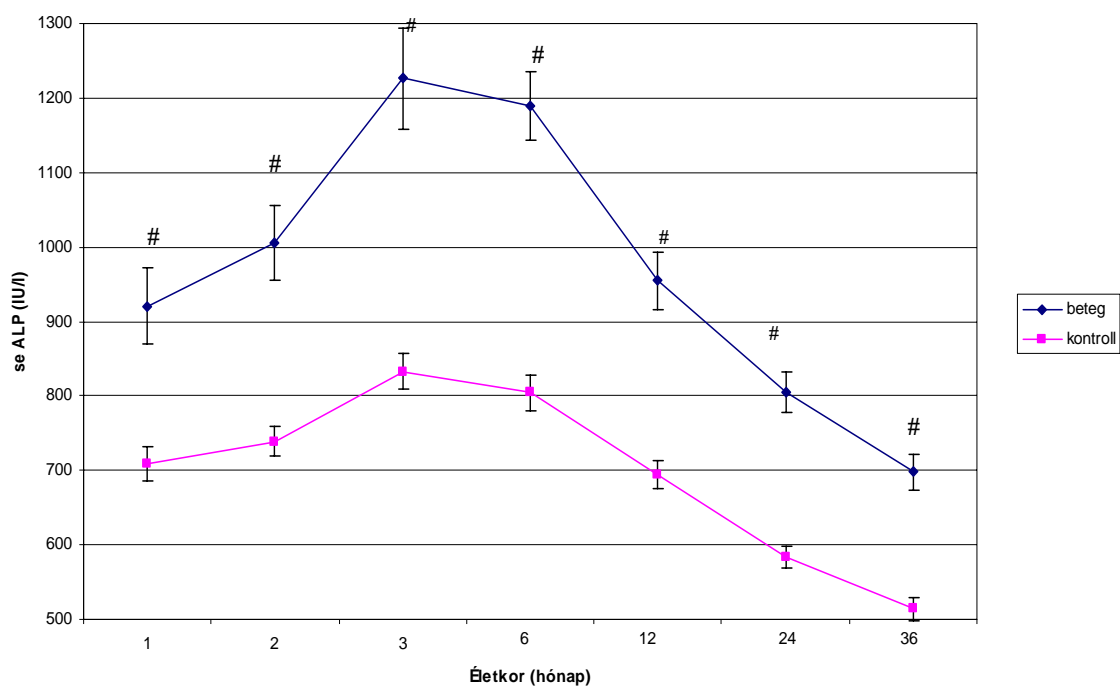
7. Eredmények

7.1. Biokémiai paraméterek változása a metabolikus csontbetegség függvényében

Csontmineralizációt érintő csontbetegséget magas alkalikus foszfatáz, oszteokalcin, parathormon, vizeletben ürülő piridinolin crosslink, valamint vizelet kalcium értékek alapján 30 koraszülöttben (28,8%) diagnosztizáltunk. Radiológiai elváltozásokat a legtöbb esetben észleltünk, kivétel négy koraszülött (két ikerpár) volt, akiket a rendkívül magas biokémiai paraméterek alapján az érintettek csoportjába soroltunk. A radiológiai elváltozásokat rendszerint a 2. élethónapban észleltük, a 6 hónapos életkorban elvégzett kontroll vizsgálat minden esetben javulást mutatott. A radiológiai eltérések súlyosságukat tekintve enyhék voltak, a Koo score 1-, 2-es súlyossági fokozatnak feleltek meg. Patológias törés nem fordult elő.

Metabolikus csontbetegségben szenvedő koraszülötteknél 1 hónapos korban szignifikánsan alacsonyabb szérum foszfor ($1,96 \pm 0,04$ vs. $2,27 \pm 0,04$ mmol/l, $p < 0,001$), valamint szignifikánsan magasabb alkalikus foszfatáz (920 ± 51 vs. 709 ± 23 IU/l, $p < 0,001$) és vizelet piridinolin értéket ($56,7 \pm 2,6$ vs. $50,5 \pm 1,4$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$) találtunk a csontbetegségben nem szenvedő koraszülöttekhez képest. A szérum foszfor érték még a 2. élethónapban is szignifikánsan alacsonyabb volt ($2,09 \pm 0,04$ vs. $2,20 \pm 0,04$ mmol/l, $p < 0,05$).

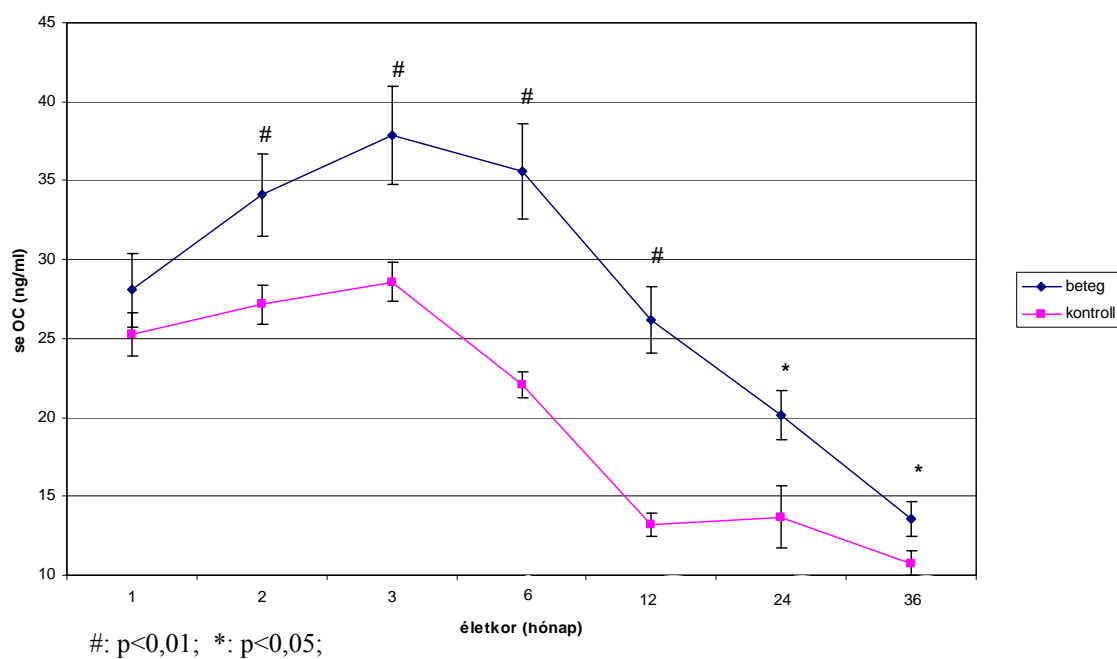
Az *alkalikus foszfatáz* értékek fél éves kortól csökkentek, de egészen a 3. életévig szignifikánsan magasabbak maradtak a csontbetegségben szenvedő csoportban ($p < 0,001$) (2. hónap: 1005 ± 50 vs. 739 ± 20 IU/l; 3. hónap: 1226 ± 68 vs. 832 ± 24 IU/l; 6. hónap: 1189 ± 47 vs. 804 ± 24 IU/l; 12. hónap: 954 ± 39 IU/l vs. 694 ± 19 IU/l; 24. hónap: 805 ± 27 vs. 582 ± 15 IU/l; 36. hónap: 698 ± 24 IU/l vs. 514 ± 16 IU/l) (8. ábra).



#: $p < 0,01$;

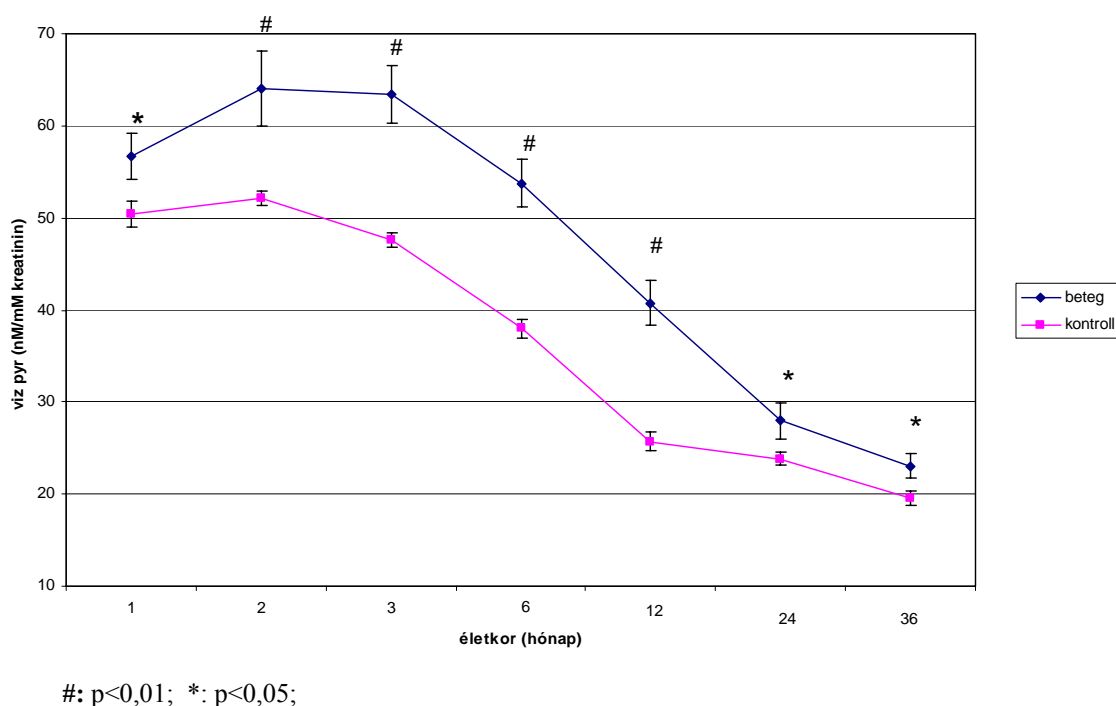
8.ábra: Szérum alkalikus foszfatáz (se ALP) változásai az első 36 hónapban.

Az *oszteokalcin* értékek hasonlóan alakultak, a 2. élethónaptól szignifikánsan magasabbak voltak az érintett csoportban (2. hónap: $34,1 \pm 2,6$ vs. $27,1 \pm 1,2$ ng/ml, $p < 0,01$; 3. hónap : $37,9 \pm 3,1$ vs. $28,6 \pm 1,2$ ng/ml, $p < 0,001$; 6. hónap: $35,6 \pm 3,0$ vs. $22,0 \pm 0,8$ ng/ml, $p < 0,001$; 12. hónap: $26,2 \pm 2,1$ vs. $13,2 \pm 0,7$ ng/ml, $p < 0,001$ (Fig. 2); 24. hónap : $20,1 \pm 1,6$ vs. $13,7 \pm 2,0$ ng/ml, $p < 0,05$; 36. hónap: $13,6 \pm 1,1$ vs. $10,8 \pm 0,8$ ng/ml, $p < 0,05$) (9. ábra).



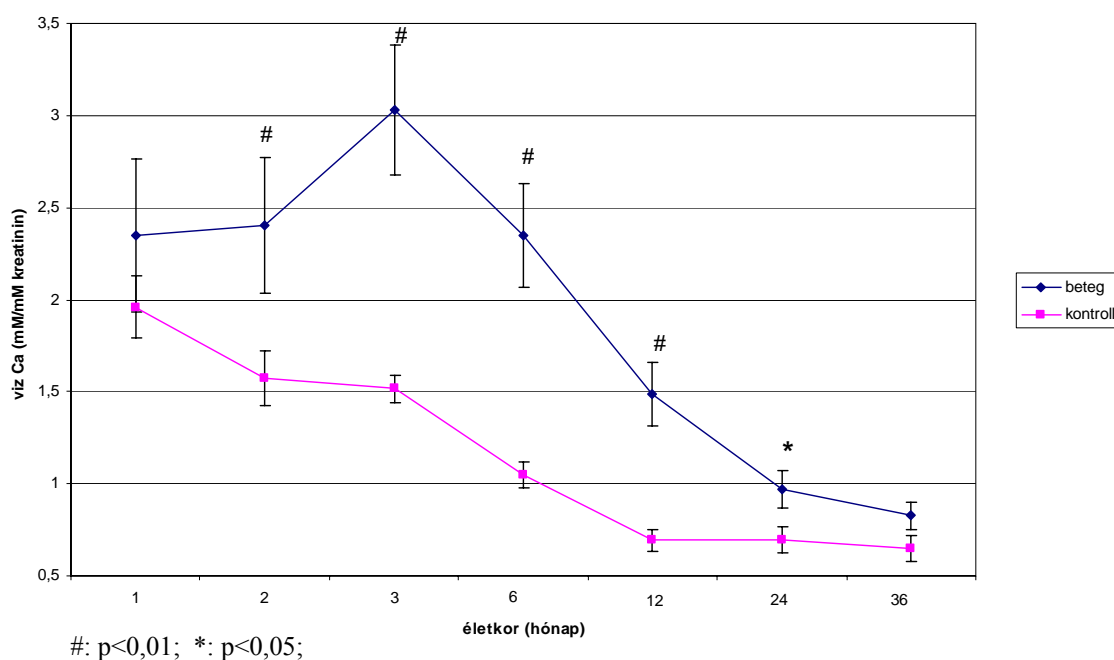
9.ábra: Szérum oszteokalcin (*se OC*) változásai az első 36 hónapban

A vizelettel ürülő *piridinolin* értékek, melyek a csontrezorpciót tükrözik, az első 3 hónapban emelkedtek, majd csökkentek, de a két csoport közötti különbség végig szignifikáns volt (2. hónap $64,0 \pm 4,1$ vs. $52,1 \pm 0,8$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 3. hónap: $63,4 \pm 0,8$ vs. $47,6 \pm 0,8$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 6. hónap: $53,8 \pm 2,6$ vs. $38,0 \pm 1,0$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 12. hónap: $40,7 \pm 2,4$ vs. $25,7 \pm 1,1$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 24. hónap: $28,0 \pm 2,0$ vs. $23,9 \pm 0,7$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,01$; 36. hónap: $23,0 \pm 1,3$ vs. $19,6 \pm 0,8$ nmol/mmol kreatinin, $p < 0,05$) (10. ábra).



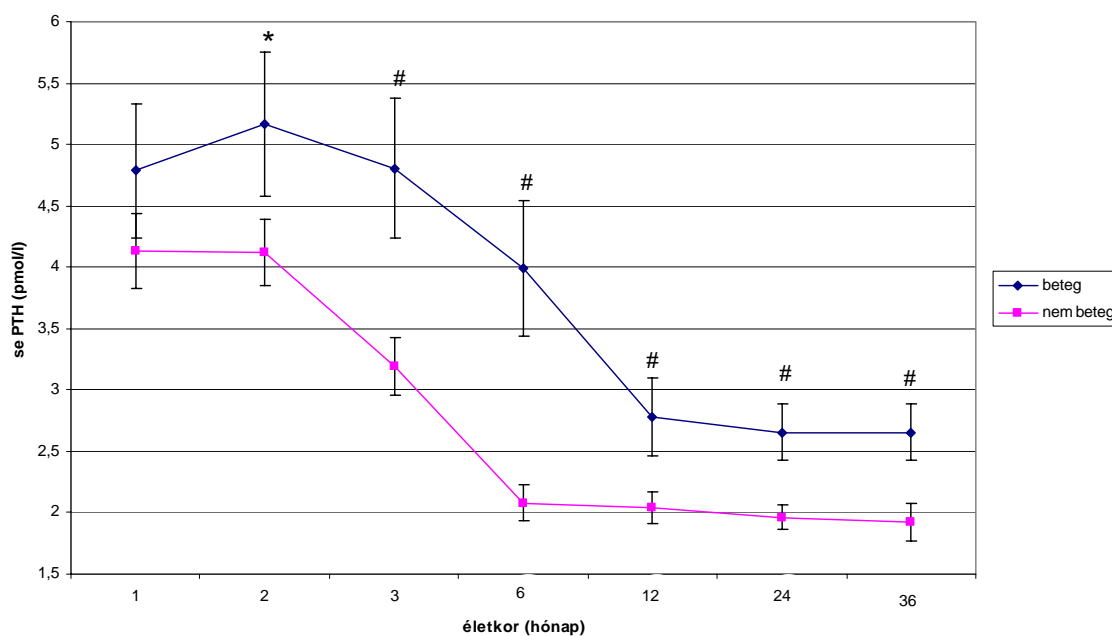
10.ábra: Vizelet piridinolin crosslink (vz pyr)/ mmol kreatinin változásai az első 36 hónapban

A csontbetegségben szenvedő koraszülöttek 2 hónapos kortól egészen a 24. élethónapig szignifikánsan magasabb arányban ürítettek *calciumot a vizelettel* (mmol/mmol kreatinin-ben kifejezve), mint az egészséges gyerekek (2 hónaposan: $2,4 \pm 0,4$ vs. $1,6 \pm 0,2$ mmol/mmol kreatinin, $p < 0,01$; 3 hónaposan: $3,0 \pm 0,4$ vs. $1,5 \pm 0,2$ mmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 6 hónaposan: $2,3 \pm 0,3$ vs. $1,0 \pm 0,1$ mmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 12 hónaposan: $1,5 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,1$ mmol/mmol kreatinin, $p < 0,001$; 24 hónaposan: $1,0 \pm 0,1$ vs. $0,7 \pm 0,1$ mmol/mmol kreatinin, $p < 0,05$) (11. ábra).



11.ábra: Vizelet kalcium (vizelet kalcium) / mmol kreatinin változásai az első 36 hónapban

A parathormon szintek szintén a 2. hónaptól voltak magasabbak (2. hónap: $5,2 \pm 0,6$ vs. $4,1 \pm 0,3$ mmol/l, $p < 0,05$; 3. hónap: $4,8 \pm 0,6$ vs. $3,2 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,01$; 6. hónap: $4,0 \pm 0,6$ vs. $3,2 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,001$; 12. hónap: $2,8 \pm 0,3$ vs. $2,0 \pm 0,1$ mmol/l, $p < 0,01$; 24. hónap: $2,7 \pm 0,2$ vs. $2,0 \pm 0,1$ mmol/l, $p < 0,01$; 36. hónap: $2,6 \pm 0,2$ vs. $1,9 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,01$ (12. ábra).

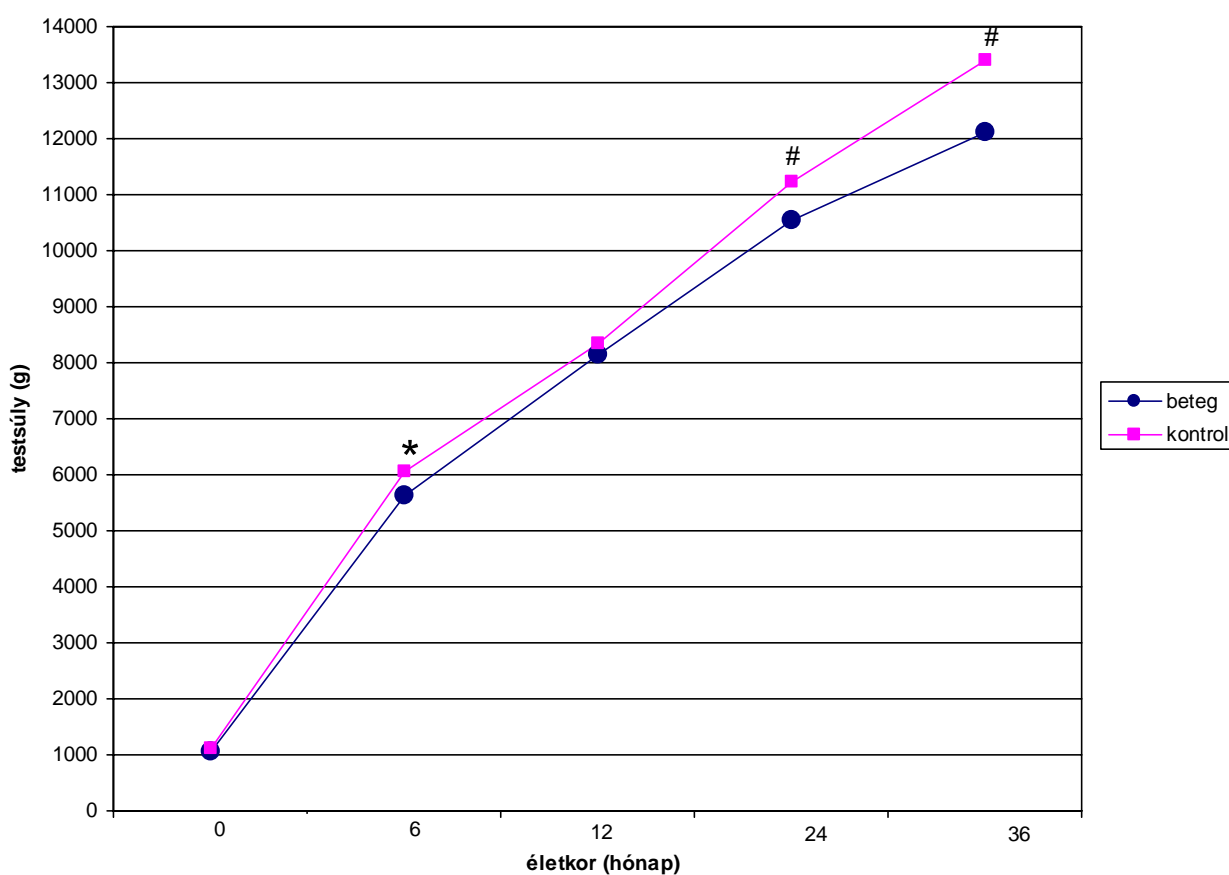


#: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$;

12.ábra: Szérum parathormon (se PTH) szint változásai az első 36 hónapban

A szérum kalcium és magnézium tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

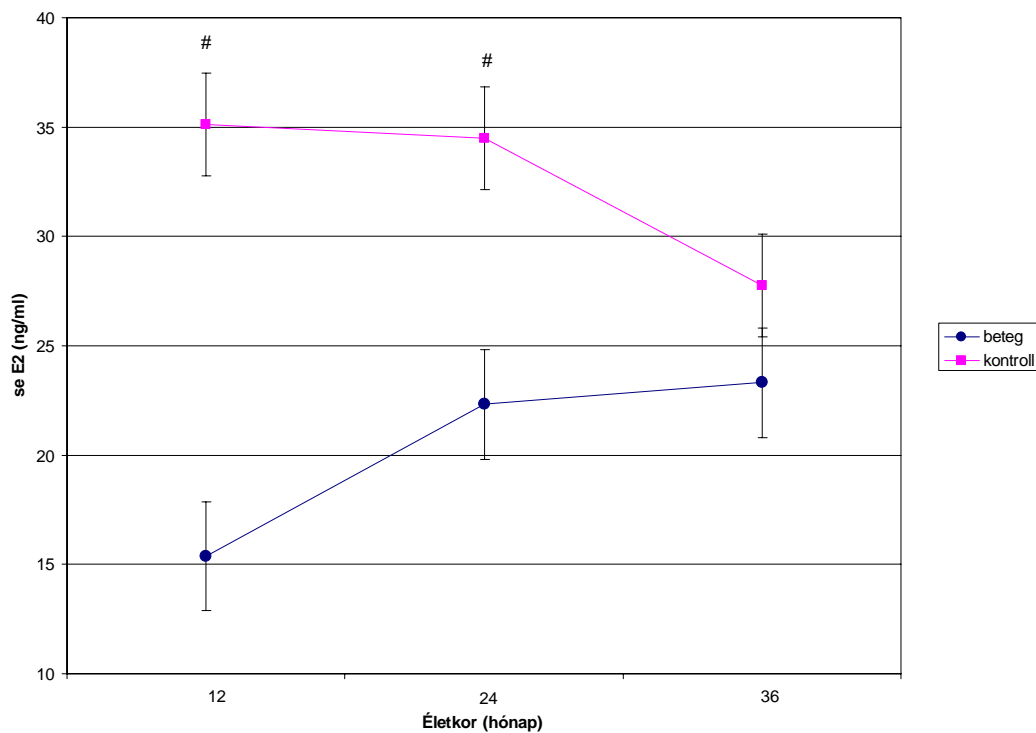
Fél-, két- és három éves korban találtunk szignifikáns *testsúly*-, két- és három éves korban jelentősebb, de nem szignifikáns *testhosszbeli* eltérést a két csoport gyermekei között (13. ábra). Azok a gyermekek, akik csontanyagcsere-betegségben nem szenvedtek, nehezebbek (6 hónaposan: $5,63 \pm 0,2$ kg vs. $6,04 \pm 0,1$ kg, $p < 0,05$; 24 hónaposan: $10,55 \pm 0,2$ kg vs. $11,22 \pm 0,15$ kg, $p < 0,01$; 36 hónaposan: $12,11 \pm 0,25$ kg vs. $13,40 \pm 0,20$ kg, $p < 0,001$) és magasabbak (24 hónaposan: $83,6 \pm 0,8$ cm vs. $85,3 \pm 0,7$ cm, $p = 0,07$; 36 hónaposan: $93,8 \pm 0,9$ cm vs. $97,1 \pm 2$ cm, $p = 0,17$) is voltak.



#: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$;

13.ábra: *Testsúlyfejlődés az első 36 hónapban*

Egy-, két- és három éves korban meghatároztuk a *szérum ösztradiol szintet*. Azt találtuk, hogy a beteg csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az ösztradiol szint egy és két éves korban (14. ábra).



#: $p < 0,01$;

14. ábra: Szérum ösztradiol (E2) szint változásai az élet első 36 hónapjában

7.2. Klinikai és genetikai kockázati tényezők azonosítása

Klinikai kockázati faktorok:

Megvizsgáltuk a gesztációs kor, a születési súly és hossz, a nem, a CRIB score, az 1 és 5 perces Apgar pont, a paritás, valamint az ápolási időtartam befolyását a betegség kialakulására. Egyváltozós statisztikai vizsgálattal azt találtuk, hogy a férfi nem ($p<0,001$), a magas CRIB score ($p<0,05$), az ápolási időtartam ($p=0,05$) és a terhességek száma ($p<0,05$) összefüggésbe hozható a csontbetegség kialakulásával (1. táblázat).

1. táblázat: A vizsgálatban résztvevő csontbetegségben szenvedő és kontroll VLBW újszülöttek klinikai jellemzői

	<i>Csontbetegségben szenvedő újszülöttek (n=30)</i>	<i>kontroll csoport (n=74)</i>
Gesztációs kor (hét)	28,4±0,4	28,6±0,3
Születési súly (g)	1058±51	1102±26
Születési hossz (cm)	36,1±0,6	36,7±0,3
Nem (férfi)	24 (80%)	30 (40%) [†]
CRIB score	7,2±0,5	5,7±0,3*
1 perces Apgar score	6,9±0,3	7,5±0,2
5 perces Apgar score	8,5±0,2	8,8±0,1
Terhességek száma	4,2±0,4	3,3±0,2*
Ápolási napok száma	74±7	63±2

Az értékek átlagértékek ± SEM vagy százalék. * $p<0,05$; [†] $p<0,001$;

Genetikai faktorok:

Az *ESR1* gén első exonján található (TA)_n dinukleotid repeat polimorfizmus, a *VDR* gén exonján elhelyezkedő TaqI polimorfizmus, valamint a *COL1A1* gén 1. intronján helyet foglaló G-T polimorfizmus genetikai eloszlása a 2. táblázatban látható.

2. táblázat: Genotípusos eloszlás csontbetegségben szenvedő és kontroll VLBW újszülöttekben (n=104)

Gén	Polimorfizmus	Csontbetegségben szenvedő újszülöttek	kontroll csoport
VDR	Tt	14 (47%)	46 (64%)
	TT	11 (36%)	23 (31%)
	tt	5 (17%)	5 (7%)
COL1A1	Cc	15 (50%)	18 (25%)
	CC	13 (43%)	51 (68%)
	cc	2 (7%)	5 (7%)
ESR1	TA repeatek száma : <19	20 (67%)	17 (23%)*
	TA repeatek száma: >18	10 (33%)	57 (77%) [†]

* $p < 0,05$, [†] $p < 0,01$;

Külön-külön elemezve a D-vitamin és kollagén $\alpha 1$ receptorok polimorfizmusait nem találtunk szignifikáns különbséget (2. táblázat). Az ESR (TA)_n repeat polimorfizmusa és a csontanyagcsere-betegségek között viszont pozitív korrelációt fedeztünk fel. A (TA)_n alléleket 3 csoportra osztottuk: (1) a HoM csoportba a magas számú (TA)_n repeattal rendelkező [(TA)_n>18] homozigóta alléleket; (2) a HeMA csoportba egy magas és egy alacsony (TA)_n repeattal rendelkező heterozigótákat; (3) a HoA csoportba viszont alacsony számú (TA)_n repeatekkel [(TA)_n<19] rendelkező homozigóta allél variánsokat soroltuk. A 3-as csoportot alkotó koraszülöttek

szignifikánsan gyakrabban szenvedtek csontmineralizációt érintő csontbetegségben ($p < 0,05$). Ezzel ellentétben azok az újszülöttek, akik magas számú (TA)_n repeattal rendelkeztek mindkét allélban védettek voltak a csontbetegség kialakulásával szemben ($p < 0,01$) (2. táblázat).

Multivariáns analízisben a klinikai és genetikai faktorokat összevetve azt találtuk, hogy a férfi nem és a genetikai faktorok közül az ESR1 polimorfizmusának HoA allélja bizonyult rizikó faktornak, a COLIA1 CC allélja védő faktornak imponált (3. táblázat).

3. táblázat: Klinikai és genetikai tényezők kapcsolata a csontbetegség kialakulásával VLBW újszülöttek között többváltozós logisztikus regressziós elemzés alapján

<i>Rizikó tényezők</i>	<i>EH</i>	<i>95% MT</i>
Születési súly (g)	1,003	0,99-1,00
Születési hossz (cm)	0,670	0,45-1,00
Nem (lány/fiú)	0,087	0,40-0,002 [†]
Gesztációs kor (hét)	1,044	0,71-1,52
CRIB score	1,179	0,89-1,56
Ápolás időtartama (nap)	1,019	0,98-1,06
VDR polimorfizmus (TT/Tt)	0,931	0,22-3,99
VDR polimorfizmus (tt/Tt)	1,029	0,18-5,84
COLIA1 polimorfizmus (CC/Cc)	0,24	0,06-0,93*
COLIA1 polimorfizmus (cc/Cc)	3,22	0,26-39,28
ER polimorfizmus (HeMA/HoM)	10,027	0,54-187,36
ER polimorfizmus (HoA/HoM)	21,069	4,25-104,24 [†]

* $p < 0,05$; [†] $p < 0,01$;

Logisztikus regressziós elemzést alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy léteznek-e az osteoporózis kialakulása szempontjából jelentőséggel bíró gének közötti interakciók, amelyek hatással vannak a csontbetegség kialakulására. A 4. táblázat tartalmazza a leggyakrabban előforduló kombinációkat.

4. táblázat: Az oszteoporózis 3 fő génjének polimorfizmusai közti interakciók kapcsolata a csontbetegségek kialakulásával VLBW újszülöttek között egyváltozós logisztikus regressziós elemzés alapján

<i>Interakció</i>	<i>n</i>	<i>EH</i>	<i>95% MT</i>
CC-HoM	40	0,11	0,03-0,39 [†]
Tt-CC	39	0,31	0,11-0,85*
Tt-HoM	34	0,15	0,04-0,55 [†]
CC-HoA	23	2,35	0,89-6,17
Tt-HoA	22	2,58	0,97-6,87
TT-HoM	25	0,54	0,18-1,60
TT-CC	20	1,07	0,37-3,11
Tt-Cc	18	1,74	0,60-5,04
Cc-HoM	19	0,86	0,28-2,63
Cc-HoA	11	8,61	2,10-35,3 [†]
TT-HoA	10	4,38	1,18-16,8*
TT-Cc	10	1,74	0,45-6,68
tt-Cc	6	5,54	0,96-32,0
tt-HoM	6	1,25	0,22-7,22
cc-HoM	5	1,25	0,22-7,22
Cc-HeMA	4	2,57	0,35-19,15
TT-cc	4	0,60	0,06-5,62
tt-CC	4	0,82	0,08-8,17
Tt-HeMA	3	1,24	0,11-14,22
tt-HoA	3	5,21	0,45-59,80

Csoportok: Tt, TT, tt = *VDR* gén RFLP-i; Cc, CC, cc = *COL1A1* gén RFLP-i; HoM = magas számú repeatek (TA>18) mindkét allélban (homozigóta); HoA = alacsony számú repeatek (TA<19) mindkét allélban (homozigóta); HeMA = magas és alacsony repeat szám együttes előfordulása (heterozigóta); n=esetszám; *p<0,05; [†]p<0,01;

A VDR és COLIA1 gén polimorfizmusai között szignifikáns kölcsönhatást találtunk. A VDR gén heterozigóta Tt RFLP egyidejű előfordulása a COLIA1 gén CC polimorfizmusával protektív hatással volt a metabolikus csontbetegség kialakulására (EH: 0,31, 95% MT: 0,11–0,85) (4. táblázat). Ezt a protektív hatást a lépésenként bővített logisztikus regressziós elemzés is alátámasztotta (EH: 0,05, 95% MT: 0,005–0,55; $p < 0,05$) (5. táblázat).

A VDR gén homozigóta tt polimorfizmusának társulása a COLIA1 gén heterozigóta Cc polimorfizmusával kockázati tényezőnek tekinthető (EH: 5,54; 95% MT: 0,96–32,0) (4. táblázat). A csontanyagcsere-betegségben nem szenvedő koraszülötteknél a Tt vagy CC polimorfizmus gyakrabban társult az *ER* receptor magas számú (TA)_n repeatel rendelkező homozigóta (HoM allél) változatával ($p < 0,01$). Ezzel szemben a Cc polimorfizmus egyidejű előfordulása alacsony számú (TA)_n repeatek homozigóta változatával (HoA allélek) korrelált a csontbetegség kialakulásával (EH: 8,61, 95% MT: 2,1–35,3; $p < 0,01$) (4. táblázat). Statisztikailag szignifikáns hatású a *DVR* gén Tt polimorfizmus társulása az *ER* gén HoA polimorfizmusával, mely független kockázati faktornak (EH: 17,52, 95% MT: 1,19–5–257,74) bizonyult (5. táblázat).

Lépésenként bővített logisztikus regressziós elemzésben a klinikai és genetikai kockázati faktorok befolyását vizsgálva azt találtuk, hogy a nem, az ápolási időtartam, az *ER* gén (TA)_n repeat polimorfizmusa, a VDR és COLIA1, valamint a VDR és *ER* egyes genotípusai közötti interakciók összefüggésbe hozhatók a koraszülöttekben észlelt csontbetegségek kialakulásával (5. táblázat).

5. táblázat. Lépésenként bővített logisztikus regressziós elemzés segítségével meghatározott VLBW újszülöttek közti csontbetegség kialakulásával kapcsolatos genetikai és klinikai tényezők

<i>Rizikó tényezők</i>	<i>EH</i>	<i>95% MT</i>
Nem (lány/fiú)	0,11	0,03-0,41 [†]
Ápolási időtartam (nap)	1,04	1,01–1,06 [†]
HoM allél	0,20	0,05-0,82 [*]
Tt-CC interakció	0,05	0,005-0,55 [*]
Tt-HoA interakció	17,51	1,19-257,74 [*]

* $p < 0,05$; [†] $p < 0,01$;

7.3. A csontmetabolizmust jellemző biokémiai paraméterek alakulása a szomatosztatin analóggal történő kezelés során

Érett újszülöttünkénél a szomatosztatin analóggal történő kezelés alatt a szérum és vizelet Ca, szérum P, ALP, PTH értékek kóros csontmetabolizmusra nem utaltak (6. táblázat).

Koraszülött betegünkénél mérsékelt ALP, OC emelkedést, fokozott vizelet Ca ürítést észleltünk. A PTH újszülöttekre jellemző fiziológiás tartományban maradt (7. táblázat).

6. táblázat: M.M. csontmetabolizmusát jellemző biokémiai paraméterei octreotide kezelés indítása előtt, valamint befejezése után

	se Ca mmol/l	se P mmol/l	se ALP IU/l	se OC ng/ml	se PTH pmol/l	viz Ca mM/mM kreatinin
kezelés előtt	2,0	2,1	508	21,4	3,8	1,7
kezelés után	2,1	2,0	498	19,6	3,7	1,9

7. táblázat: V.B. csontmetabolizmusát jellemző biokémiai paraméterei octreotide kezelés indítása előtt, valamint befejezése után

	se Ca mmol/l	se P mmol/l	se ALP IU/l	se OC ng/ml	se PTH pmol/l	viz Ca mM/mM kreatinin
kezelés előtt	2,0	2,0	648	26,8	4,2	2,1
kezelés után	2,2	1,9	685	28,2	3,9	1,9

8. Megbeszélés

8.1. VLBW koraszülöttek metabolikus csontbetegsége

Az elmúlt évtizedek tudományos fejlődésének köszönhetően a VLBW koraszülöttek életkilátásai jelentősen javultak. Egyre fontosabb, hogy ezeknek az újszülötteknek az életet talán közvetlenül nem veszélyeztető, de az életminőséget jelentősen befolyásoló betegségeit is vizsgáljuk. Ide sorolhatóak a csontmineralizációt befolyásoló csontbetegségek: az oszteopénia, az oszteomalácia, az oszteoporózis, a rachitisz. A felsorolt betegségek kialakulásához vezető kockázati faktorok azonosítása rendkívül fontos, mert az oszteoporózis a későbbi életkorban jelentős népegészségügyi problémát jelent. A patomechanizmus jobb megismerésével, a kockázati tényezők azonosításával és az abból adódó megfelelő kezelésekkel csökkenteni tudjuk a patológiás csonttörések számát és a későbbi szövődményeket, mint például a hosszirányú növekedés lassulása, mely alacsonyabb felnőttkori testmagasságot eredményezhet.

Munkám során arra kerestem a választ, hogy koraszülötteink körében milyen arányban lép fel a metabolikus csontbetegség, és megbízható-e a biokémiai paramétereken alapuló diagnózis felállítása, esetleg radiológiai vizsgálattal kiegészítve. Céлом volt az oszteopénia/oszteoporózis háttérben zajló patofiziológiai mechanizmusok azonosítása, jobb megismerése, mert így lehet a leghatékonyabban a rizikó csoportot kiszűrni, a betegséget megelőzni vagy időben kezelni. Azt vizsgáltam, hogy a különböző klinikai kockázati faktorok milyen mértékben hatnak a csontmineralizációra, és próbáltam tisztázni azt a kérdést, hogy genetikai faktorok szerepet játszanak-e a koraszülöttek csontanyagcsere-betegségeinek kialakulásában?

A csontbetegség diagnózisa akkor állítható fel, ha a koraszülött csont ásványi anyag-tartalma jelentősen kisebb, mint a hasonló korú, súlyú újszülötteké. Főleg

koraszülötteknél igen nehéz a pontos diagnózis, mert nincsenek a csont ásványianyag tartalmát, vagy a csontásványanyag sűrűségét jellemző referenciaértékek. Más szerzőkhöz hasonlóan biokémiai paraméterek segítségével (csont képződést jellemző alkalikus foszfatáz, oszteokalcin és csont rezorpciót jellemző vizelet kalcium és piridinolin ürítés) kíséreltem megítélni a koraszülöttek csontanyagcseréjét [4, 53-58, 66, 67]. Kiegészítő információkat szereztem az elkészült röntgen felvételekből (a csontmineralizáció legalább 20%-os csökkenése szükséges ahhoz, hogy radiológiai eltéréseket észlelhessünk) [44]. Vizsgálati eredményeim azt mutatták, hogy a metabolikus csontbetegségben szenvedő koraszülöttek a szignifikánsan magasabb csontképzés, valamint a vizelettel ürülő csontreszorpciós markerek alapján biztonsággal identifikálhatóak. Egyik esetben sem szereztem többlet információt az elvégzett röntgenfelvétel alapján. Viszont észleltem négy olyan esetet, amikor a biokémiai paraméterek alapján egyértelműen felmerült az metabolikus csontbetegség lehetősége, a röntgenfelvétel viszont strukturális eltérést nem mutatott.

Egyszáznegy koraszülött közül 30 újszülöttben (28,8%) diagnosztizáltam metabolikus csontbetegséget. Ez az előfordulási arány megegyezik a nemzetközi irodalomban található adatokkal [68,69].

A klinikai rizikó faktorok közül az egyváltozós analízis a koraszülött nemén kívül a betegség súlyosságát jellemző CRIB-scoret és a terhességek számát azonosította rizikó tényezőnek. Hasonló eredményekhez jutott más munkacsoport is [5]. A lépésenként bővített logisztikai regressziós elemzés viszont arra mutatott, hogy a metabolikus csontbetegség a fiú nemén kívül összefüggésbe hozható az ápolás időtartamával is. Ennek a magyarázata kézenfekvőnek tűnik. Hosszabb hospitalizáció elhúzódó gyógyszeres kezeléseket (kortikoszteroidok, diuretikumok, metilxanthinok, parenterális táplálás), súlyosabb betegségeket (hosszabb ideig tartó lélegeztetés, BPD,

NEC) jelent, melyek fokozottabb csont-turnover mellett kóros csontfelépülés/csontlebontás arányhoz vezetnek. Ezzel kapcsolatosan különös jelentőséget tulajdonítanak az extrauterin immobilitásnak. Megszületést követően a magzatvíz, a rugalmas közeg hiánya ahhoz vezet, hogy a koraszülöttek aktív mozgása jelentősen csökken. Ezt súlyosbítja az a tény, hogy a súlyos általános állapot miatt, a lélegeztetés hatékonyságának növeléséhez a koraszülöttet esetleg szedáljuk, akár izomlazító gyógyszereket is adunk. Mindez a csontoknak az elégtelen terheléséhez vezet, ami olyan irányba tereli a csontfejlődési és csontátépülési folyamatokat, melynek révén a csontfejlődés elmarad. A mozgásterápiának ilyenkor bizonyítottan óriási jelentősége van. Többen is kimutatták, hogy tornáztatással csecsemőkorban a csontosodási folyamat kedvezően befolyásolható, alacsony súlyú koraszülöttek végtagizületeinek passzív mozgásával a csontok denzitása fokozható [70-73]. Osztályunkon is történtek ezirányú vizsgálatok. Hatvan koraszülöttön végzett, Moyer–Mileur és munkatársai által ajánlott fizioterápia [71] alkalmazásával a csontfejlődés, valamint a koraszülöttek súlyfejlődése pozitívan volt befolyásolható. Az 5. élethéten a napi súlygyarapodás szignifikánsan nagyobb volt a tornáztatott csoportban [74]. Ezzel összhangban állnak azok a megfigyelések, melyek a végtagizületek akár csak napi 5-10 perces passzív mozgásával számoltak be jelentős csontsűrűség-növekedésről [75]. A patomechanizmus ismeretében nem meglepő a vizsgálataim során észlelt megfigyelés, miszerint a metabolikus csontbetegségben nem szenvedő koraszülöttek súly- és hosszfejlődése előnyösebbnek mutatkozott (13. ábra).

Az oszteoporózissal kapcsolatba hozott génpolimorfizmusok vizsgálatánál arra a megállapításra jutottam, hogy a koraszülöttek csontanyagcsere-betegsége bizonyos genetikai faktorokkal összefüggésbe hozható. Eredményeim azt sugallják, hogy az *ESRI* gén (TA)_n polimorfizmusa, valamint a *VDR* és *COL1A1* gén és a *VDR* és *ESRI*

gén közötti kölcsönhatás befolyásolja a csontbetegség kialakulását koraszülöttekben. Azok a koraszülöttek, akik mindkét allélban alacsonyabb számú (TA)_n repeattel rendelkeznek, hajlamosabbak az oszteopénia, oszteoporózis kialakulására és magasabb arányban ürítenek piridinolint a vizelettel, mint más genotípussal rendelkező koraszülöttek. Hasonló megfigyeléseket észleltek felnőttekben is [40, 41, 76]. A lépésenként bővített logisztikai regressziós elemzés segítségével kiderítettük, hogy a mindkét allélban magasabb számú (TA)_n repeattel rendelkező egyének egyértelműen védettek az oszteopénia/ oszteoporózis kialakulása szempontjából.

A molekuláris mechanizmus még nem tisztázott. A (TA)_n polimorfizmus vagy a transzkripció szabályozásán keresztül befolyásolhatja a génexpressziót, vagy kapcsolatban állhat más, az exonon található *ESR 1* fehérjét szabályozó polimorfizmusokkal. Legalább 3 különböző promotor található az *ESR1* génen [77,78]. A különböző hosszúságú (TA)_n dinukleotid régiók a promotor A és B között helyezkednek el, feltételezik, hogy a repeat hosszúsága befolyásolja a promotor kiválasztását [42]. Az ER- α génen néhány intron polimorfizmus (PvuII és XbaI) is található, mely LD-ban áll a TA-repeat, vagy más a promotor vagy kódoló régióban található polimorfizmusokkal [41]. Valószínűsítik, hogy az ESR1 gén polimorfizmusai megváltoztatják a keringő ligand-ösztrogének iránti fogékonyságot, ami genotípus-függő csonttömeg eltérésekhez vezethet.

.Vizsgálatunkban a *fiúk* szignifikánsan gyakrabban voltak érintettek mint a lányok. A metabolikus csontbetegség kialakulásánál nagy jelentőséget tulajdonítanak annak a tényezőnek, hogy megszületésével az újszülött ösztrogén szintje hirtelen lezuhan, mert az anyai ösztrogénekkal történő ellátottság megszűnik. Kimutatták, hogy VLBW koraszülött fiúkban az ösztrogén szint születést követően alacsonyabb, mint lányokban [79,80]. Ez irányban végzett saját vizsgálataink azt mutatták, hogy

fél-, 1- és 2 éves korban a fiúk szérum ösztadiol szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a lányoké (14. ábra). Elképzelhető, hogy az alacsonyabb ösztrogén szint predisponálja a koraszülött fiúkat a csontanyagcsere-betegség kialakulására. Felnőtt populációban végzett vizsgálatok fényt derítettek arra, hogy az eltérő *ESRI* allél variánsokkal rendelkező nők szervezete eltérő módon reagált az oszteoporózis esetén indított ösztrogénnel történő szubsztitúcióra. Egyéni beállítások, terápia változások voltak szükségesek ahhoz, hogy ugyanazt a kívánt eredményt ériék el [81]. Feltételezhető, hogy fokozottan hátrányos helyzetben vannak azok a fiú újszülöttek, akik alacsony számú $(TA)_n$ repeatekkel rendelkeznek.

Az ösztrogén receptor polimorfizmuson kívül statisztikailag szignifikáns kölcsönhatást találtunk az oszteoporózis több ún. kandidátus génje, a *VDR* és *COLIA1*, valamint a *VDR* és *ESRI* gén között. Az ilyen interakciókról koraszülöttekben még nem számoltak be. Több tanulmány foglalkozott az egyes oszteoporózis kialakulása szempontjából jelentőséggel bíró gének között észlelt kapcsolatokkal. Azt találták, hogy a *VDR* és *COLIA 1* gén, valamint a *VDR* és *ESRI* gén közötti interakciók legalább részben felelősek a patológias törések kialakulásáért [11,34]. Eredményeink arra mutatnak, hogy szignifikáns kapcsolat van a *VDR* és *COLIA1* genotípus között. A *COLIA1* gén CC genotípusának (timin allél nincs jelen) egyidejű előfordulása a *VDR* gén Tt genotípusával (heterozigóta) védi az újszülötteket a csontbetegség kialakulása ellen. A *VDR* egy szteroid transzkriptiós faktor és szabályozza a *COLIA1* gén expresszióját [82,83]. Elképzelhető, hogy a *VDR* gén genetikai variánsai befolyásolják a *COLIA1* gén polimorfizmusainak a csontanyagcserére gyakorolt hatásait. Az *ESRI* gén HoA (mindkét allélben alacsonyabb számú repeatek vannak jelen) polimorfizmusának társulása a *VDR* gén Tt

genotípusával (heterozigóta) egyértelmű rizikófaktor a csontbetegség kialakulása szempontjából.

Vizsgálatom eredményei azt a feltevést támasztják alá, hogy koraszülöttekben a csontmineralizációt érintő csontbetegségek kialakulásában a klinikai faktorok mellett (fiú nem, ápolási időtartam) legalább részben genetikai tényezőkkel is számolni kell, melyek fokozottabb csont-turnover mellett kóros csontfelépülés, csontlebontás arányhoz vezetnek. Elsősorban az *ERα* gén (TA)_n polimorfizmusa, továbbá az egyes gének között észlelt lókuszos interakció lehet felelős a csontanyagcsere-betegség kialakulásáért. További vizsgálatok, melyek a patomechanizmus pontosabb megismeréséhez vezetnek, áttörést jelenthetnének a metabolikus csontbetegség megelőzésében, kezelésében. Az elsődleges prevenció és az adekvát kezelés a csonttörések kialakulásának megakadályozása mellett a későbbi szövődmények kialakulását is csökkenthetik, így a hosszirányú növekedés lelassulását és az abból eredő alacsony felnőttkori testmagasságot. Továbbá megakadályozhatják a felnőttkori súlyos oszteoporózis kialakulását.

A megelőzés, illetve a sikeres kezelés alappillérei:

1. Biztosítani kell a csontok fejlődéséhez szükséges minimális ásványi anyag mennyiséget. Kalcium esetében ez 2,5 mmol/ttkg/nap, elemi foszfor vonatkozásában az igény 1,6 mmol/ttkg/nap. Parenterális táplálás esetén az optimális a Ca és a P aránya 1,3-1,7:1, a kicsapódást kerülendő azonos időben nem adható a kalcium és a foszfát. Az anyatejjel táplált koraszülöttek számára emelni kell az anyatej kalcium és foszfor tartalmát megfelelő anyatej-kiegészítők alkalmazásával. Tápszeres táplálás esetén általában elégséges a tápszer Ca és P tartalma. Ajánlott Ca és P szupplementálás mellett hetente ellenőrizni a szérumban a Ca- és P szinteket, valamint a

Ca- és P ürítést (1,2 mmol/l, illetve 0,4 mmol/l feletti szintek a vizeletben megfelelő bevitelt valószínűsítene) [84,85].

2. Napi 400 E D-vitamin adása szükséges és elegendő is a csontmetabolizmus zavartalan lebonyolításához.

3. Különösen a 30. gesztációs hét előtt, 1000 g alatti súllyal született koraszülöttek esetében gondos gyógyszerelés kívánatos, lehetőség szerint hipothiazid legyen a választott diuretikum, xantinszármazékok helyett használjunk β -adrenoreceptor-agonistát és mérsékeljük a szteroidok és a D-vitamin metabolizációját fokozó antikonvulzív gyógyszerek alkalmazását.

4. Az oszteopénia kialakulása szempontjából veszélyeztetett koraszülöttek rendszeres tornáztatása, a végtagizületek passzív mozgatása (napi 2-3 x 10-15 perc), egészen az újszülött hazaadásáig és a szülők bevonása, oktatása rendkívül fontos és elengedhetetlen a megelőzés, a sikeres kezelés érdekében [70-75].

8.2. Chylothorax kezelésére alkalmazott hosszú hatású szomatosztatin analóg hatása a csontmetabolizmusra

Főleg súlyos általános állapot mellett alkalmazott gyógyszeres kezelés mellékhatásaként nem csak koraszülötteknél, hanem érett újszülötteknél is lehet számítani fokozott csont-turnoverre, akár oszteopénia, oszteoporózis kialakulására. Neonatológiai gyakorlatunkban alkalmunk volt két újszülött esetében megvizsgálni a chylothorax kezelésére alkalmazott hosszú hatású szomatosztatin készítmény hatását a csontmetabolizmusra.

Chylothoraxról beszélünk, ha a nyirok felgyülemlik a pleurális térben. Összetételét tekintve trigliceridekből, zsírsavakból, fehérjékből, immunoglobulinokból és limfocitákból áll. Előfordulását tekintve két formát különböztetünk meg. A primér, illetve veleszületett chylothorax felléphet izoláltan (Ductus thoracicus vagy lymphaticus izolált rendellenessége) vagy társulhat mediastinalis térfoglalással, kromoszóma rendellenességgel, hidrops foetalissal, cytomegalovírus, adenovírus fertőzéssel. Lehet szülési trauma, reanimáció, sebészi beavatkozás, intravazális katéter szövődménye, ekkor szekundér vagy szerzett chylothoraxról beszélünk. Előfordulása 1:10 000-15 000, fiúkban kétszer olyan gyakran fordul elő, mint lányokban, 53%-ban jobb oldali, 35%-ban bal oldali, 12%-ban kétoldali. A chylothorax diagnózisát akkor lehet egyértelműen kimondani, ha a folyadékgyülem triglicerid tartalma $>1,1$ mmol/l, a sejtszám >1000 sejt/ μ l és a limfocitataralom $>80\%$ [86,87]. A chylothorax konzervatív kezelésén kívül (légzéstámogatás, thoracocentézis, vesztességpótlás, fertőzés elkerülése) a nyiroktermelés csökkenésére közepes láncú triglicerideket (MCT) tartalmazó tápszer adása, teljes parenterális táplálás (TPN) alkalmazható. Az elmúlt években több munkacsoport beszámolt arról, hogy a hosszú hatású szomatosztatin analóg

készítménnyel (octreotide, Sandostatin) érték el a nyiroktermelés megszűnését [88-91]. Az octreotide csökkenti a splanchnikus terület vérellátását, ezáltal a ductus thoracicus áramlását. Ezen kívül gátolja a gyomor, a hasnyálmirigy és a belek szekrécióját, valamint az intesztinális abszorpciót. Csökkenti az epehólyag kontraktilitását, az epesav szekrécióját, a nyirok triglicerid tartalmát [92].

Az utóbbi években beszámoltak az akromegália kezelésére, a gigantizmus megelőzésére alkalmazott octreotide kezelésnek a csontmetabolizmusra kifejtett mellékhatásairól [17-19]. Ezekben az esetekben 3 hónapos kezelést követően a növekedési hormon, az inzulin like növekedési faktor (IGF), a szérum Ca, OC, ALP szintek csökkenését, valamint a PTH szint emelkedését észlelték. Ezenkívül csökkent a Ca ürítés a vizelettel. Hosszabb ideig tartó kezelést követően (12-24 hónap) változatlanul alacsony GH, IGF értékek mellett normálizálódott szérum Ca, ALP értékeket találtak magasabb PTH szint mellett. Szérum albumin, kreatinin, vitamin D szintek mindkét kezelés alatt a fiziológiás tartományban maradtak.

A szomatosztatin 14 aminosavból álló formája a hipotalamusz parvocellularis sejtjeiben, valamint a pankréaszban található. A gasztrointesztinális rendszerben a 28 aminosavból álló alakja van jelen. A növekedési hormon gátlásán keresztül fejti ki hatását, ami miatt felnőttekben az akromegália kezelésére, a gyermekgyógyászatban az óriás növés megfékezésére vannak próbálkozások. Rövidebb (3 hónap) és hosszabb (12-24 hónap) ideig tartó kezelése során alacsonyabb szérum GH és az IGF-I szintek voltak megfigyelhetők. A csontmetabolizmust jellemző biokémiai paraméterekben észlelt változások (csökkent szérum Ca, OC, ALP, fokozott vizelet Ca ürítés, emelkedett PTH) egyértelműen arra utaltak, hogy a szomatosztatin analóggal történő kezelés mellett számolni lehet a csontrendszert érintő metabolikus elváltozásokra.

Feltételezik, hogy az octreotide okozta kalcium intesztinális malabszorptiója egyik tényező lehet a szekundér hiperparathyreoidismus kialakulásában.

Újabban a szomatosztatin analóggal történnek próbálkozások a chylothorax kezelésére. Kíváncsiak voltunk, hogy a készítmény 1 hetes alkalmazása kihatással van-e a csontmetabolizmusra. Érett újszülöttünkben nem találtunk semmilyen kóros eltérést. A 32 hetes koraszülött biokémiai paraméterei (magasabb szérum ALP, OC, vizelet Ca ürítés) mérsékelten fokozott csontmetabolizmust igazoltak, ami a koraszülöttekre jellemző és nem valószínű, hogy a szomatosztatin analóggal történt kezeléssel van összefüggésben. Eredményeink azt mutatták, hogy a chylothorax kezelésére alkalmazott octreotide készítmény egy hetes alkalmazása nincs jelentős kihatással a csontmetabolizmusra. Feltételezzük, hogy ilyen rövid idő alatt a szomatosztatin analóg hatásai a csontmetabolizmusra még nem érvényesülnek.

9. Következtetések, az eredmények gyakorlati hasznosítása

Munkám során nyert adatok alapján az alábbi következtetésekre jutottam:

1. VLBW koraszülötteink körében, a nemzetközi irodalomban megjelent adatokkal összhangban, 30%-ban fordult elő metabolikus csontbetegség. A diagnózis csontképzés és csontreszorpció markerek egyidejű meghatározása alapján biztonságosan felállítható, radiológiai vizsgálatok elvégzése nem ad többletinformációt. Már egy hónapos korban észleltünk szignifikáns különbséget a biokémiai paraméterek között, ami megfelel annak a megfigyelésnek, hogy a metabolikus csontbetegség megjelenésével 4-6 hetes korban lehet számítani. Az első vizsgálatok elvégzését emiatt az első élethónap végén ajánlanám. A kezelés hatékonyságának a megítélésére a hetente-kéthetente elvégzett vizelettel ürülő csontreszorpciós markerek meghatározása ajánlott. A csontképzést jellemző paraméterek ellenőrzése eleinte havonta, majd háromhavonta, félévente elegendő. Tapasztalati értékek azt mutatták, hogy megfelelő kezelés mellett 2-3 éves korra normalizálódnak a csontmetabolizmust jellemző paraméterek, szignifikáns különbség a beteg és az egészséges csoport között már nem mutatható ki. Ebben az életkorban egy DEXA-s állapotfelmérés mérlegendő, mivel az erre a korcsoportra jellemző referenciaértékek már rendelkezésre állnak.
2. A klinikai rizikófaktorok közül a fiú nemnek és az ápolási időtartamnak van kiemelkedő jelentősége. Ezenkívül kockázati tényező a multiparitás és a betegség súlyosságát jellemző magas CRIB score. Halmozottan kockázati tényezőkkel sújtott VLBW koraszülöttek preventív kezelését mielőbb el kell

kezdeni, a gyógyszeres kezelésüknél kezdettől fogva szem előtt kell tartani a fent említett alapelveket. Fizioterápiájukat minél előbb kezdjük el, akár napi 3 alkalommal. Csontmetabolizmust jellemző paraméterek meghatározása akár már 2 hetes korban adhat információt a metabolikus csontbetegség fennállásáról, súlyosságáról.

3. Munkám eredményei arra mutatnak, hogy a klinikai rizikófaktorokon kívül genetikai tényezők is szerepet játszanak a koraszülöttek csontbetegségének kialakulásában. A genetikailag predisponált újszülöttek azonosítása különösen fontos, ha a koraszülött a klinikai rizikófaktorok alapján egyébként nem tartozna a veszélyeztetett csoportba. Ilyenkor a genotípus meghatározása felhívhatja a figyelmünket arra, hogy az újszülött csontanyagcsere-betegség szempontjából veszélyeztetett.
4. A rizikócsoport azonosítását követően a megelőzésre kell törekedni, ha a betegség tünetei jelentkeztek a megfelelő kezelést indítani kell, hogy megakadályozzuk súlyos csontbetegség kialakulását.
5. Szem előtt kell tartani, hogy nemcsak az igen alacsony születési súllyal született koraszülötteknél alakulhat ki metabolikus csontbetegség. Új készítmények alkalmazásánál a csontmetabolizmusra gyakorolt hatásukat figyelembe kell venni. Azt tapasztaltuk, hogy a chylothorax kezelésére alkalmazott octreotide készítmény 7 napos alkalmazása nem volt jelentős kihatással a csontmetabolizmusra. Úgy gondoljuk, hogy a csontmetabolizmust befolyásoló gyógyszerek főleg hosszabb távú alkalmazása esetén ajánlott a csont-turnovert jellemző biokémiai paraméterek időszakos ellenőrzése.

10. Köszönetnyilvánítás

- Köszönettel tartozom Kosztolányi György Professzor Úrnak, aki tanácsaival, bírálataival, a vizsgálati feltételek biztosításával támogatott.
- Hálával tartozom Ertl Tibor Professzor Úrnak, aki mindig biztatott, mindenben segítségemre volt.
- Köszönöm Melegh Béla professzor Úr támogatását.
- Hálás vagyok barátnőmnek, Dr. Morava Évának, aki lelkesedésével, tudásával beavatott a genetika rejtelseibe.
- Köszönöm Dr. Czakó Mártának, Erdélyi Annának a genotípezálásban nyújtott segítségét és Mártának, hogy megosztotta velem a molekuláris genetikában szerzett tudását.
- Dr. Sándor Jánosnak köszönöm a statisztikai analízisben nyújtott segítségét.
- Köszönöm kolléganőimnek, Dr. Vida Gabriellának, Dr. Gyarmati Juditnak, Dr. Sárkány Ilonának, Dr. Flach Edinának, hogy őszintén segítettek utamon.
- Hálával tartozom szüleimnek, akik mindig mellettem álltak.
- Köszönöm gyermekeim, Nicholas, Sebastian és Katharina, megértő türelmét.

11. Felhasznált irodalom

- [1] *Miller, M.E.*: The bone disease of preterm birth: A biomechanical perspective. *Pediatr Res*, 2003, 53, 10-15.
- [2] *Rauch, F., Schoenau, E.*: Skeletal development in premature infants: A review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86, F82-F85.
- [3] *Litmanovitz, I., Dolfín, T., Friedland, O., Amon, S., Regev, R., Shainkin-Kestenbaum, R., Lis, M., Eliakim, A.*: Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112, 15-19.
- [4] *Godfrey, K., Walker-Bone, K., Robinson, S.*: Neonatal bone mass : Influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res*, 2001, 16, 1694-1703.
- [5] *Aly, H., Moustafa, M.F., Amer, H.A., Hassanein, S., Keeves, C., Patel, K.*: Gestational age, sex and maternal parity correlate with bone turnover in premature infants. *Pediatr Res*, 2005, 57, 708-711.
- [6] *Wedig, K.E., Kogan, J., Schorry, E.K., Whitsett, J.A.*: Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol*, 2006, 26, 371-374
- [7] *Pocock, N.A., Eisman, J.A., Hopper, J.L., Yeates, M.G., Sambrook, P.N., Eberl, S.*: Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*, 1987, 80, 706-710.
- [8] *Cooper, G.S., Umbach, D.M.*: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11, 1841-1849.

- [9] Grant, S.F., Reid, D.M., Blake, G., Herd, R., Fogelman, I., Ralston, S.H.: Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type Ia1 gene. *Nat Genet*, 1996, 14, 203-205.
- [10] Langdahl, B.L., Lokke, E., Carstens, M., Stenkjaer, L.L., Eriksen, E.F.: A TA repeat polymorphism in the estrogen receptor gene is associated with osteoporotic fractures but polymorphisms in the first exon and intron are not. *J Bone Miner Res*, 2000, 15, 2222-2230.
- [11] Uitterlinden, A.G., Weel, A.E., Burger, H., Fang, Y., van Duijn, C.H., Hofman, A., van Leeuwen, J.P., Pols, H.A.: Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type Ia1 gene in susceptibility for fracture. *J Bone Miner Res*, 2001, 16, 379-385.
- [12] Colin, E.M., Uitterlinden, A.G., Meurs, J.B., Bergink, A.P., van de Klift, M., Fang, Y., Arp, A.A., Hofman, A., van Leeuwen, J.P., Pols, H.A.: Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor α genotype influences vertebral fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 3777-3784.
- [13] Backström, M.C., Mahonen, A., Ala-Houhala, M., Sievänen, H., Mäenpää, P., Koiviste, A.M., Olkuu, H., Mäki, R., Mäki, M.: Genetic determinants of bone mineral content in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 85, F214-F216.
- [14] Funke, S., Morava, É., Czakó, M., Vida, G., Ertl, T., Kosztolányi, Gy.: Influence of genetic polymorphisms on bone disease of preterm infants. *Pediatr Res*, 2006, 60, 607-612.
- [15] Funke, S., Morava, É., Czakó, M., Vida, G., Ertl, T., Kosztolányi, Gy.: Koraszülöttek csontanyagcsere-betegsége és genetikai polimorfizmusok. *Orv Hetil*, 2007, 148 (41), 1961-1969.

- [16] *Ertl, T., Funke, S.*: Igen kis súlyú újszülöttek osteopeniája. Gyermekorvos Továbbképzés, Neonatológia, 2008, 7 (1), 29-34.
- [17] *Legavini, P., De Menis, E., Breda, I., Billeci, D., Carterid, A., Pavan, P., Cante, N.* : Long-term effects of octreotide on markers of bone metabolism in acromegaly: evidence of increased serum parathormone concentrations. J Endocrinol Invest, 1997, 20(8), 434-438.
- [18] *Cappelli, C., Gandessi, E., Agosti, B., Cerudelli, B., Cumetti, D., Castellano, M., Pirolo, I., De Martino, E., Rosei, E.A.*: Long-term treatment of acromegaly with Iantroide: evidence of increased serum parathormone concentration. Endocrinol J, 2004, 51(6), 517-520.
- [19] *Müssig, K., Petersenn, S., Wehrmann, M., Harger, M., Vieling, P., Häring, H.U., Gallwitz, I.*: Somatostatin receptor expression in a parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumour causing severe hypercalcaemia. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(8), 719-723.
- [20] *Forbes GB*: Calcium accumulation by the human fetus. Pediatrics, 1976, 57, 975-976.
- [21] *Greer, R., McCormick*: Bone growth with low bone mineral content in very low birth weight infant. Pediatr Res, 1986, 20, 925-928.
- [22] *Demarini S, Mimouni FB, Tsang RC*: Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds) Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant, 6th ed. Mosby, St. Louis, pp 1473, 1997.
- [23] *Cakir M, Mungan I, Karahan C, Can G, Okten A*: Necrotizing enterocolitis increases the bone resorption in premature infants. Early Hum Dev, 2006, 82, 405-409.

- [24] *Dennison, E., Hindmarsh, P., Fall, C., Kellingray, S., Barker, D., Phillips, D., Cooper, C.*: Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 2058-3063.
- [25] *Fall, C., Hindmarsh, P., Dennison, E., Kellingray, S., Barker, D., Cooper, C.*: Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 135-139.
- [26] *Frost, H.M.*: Perspectives: a proposed general model of the „mechanostat” (suggestions from a new paradigm). *Anat Rec*, 1996, 244, 139-147.
- [27] *Frost, H.M.*: From Wolff’s law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec*, 2001, 262, 398-419.
- [28] *Rauch, F., Schoenau, E.*: The developing bone: Slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res*, 2001, 50, 309-314.
- [29] *Rodriguez, J.I., Palacios, J., Garzia-Alix, A., Demiguel, E.*: Effects of immobilization on fetal bone development. A morphometric study in newborns with congenital neuromuscular diseases with intrauterin onset. *Calcif Tissue Int*, 1988, 43, 335-339.
- [30] *Giguere, Y., Rousseau, F.*: The genetics of osteoporosis: ’complexities and difficulties’. *Clin Genet*, 2000, 57, 131-169.
- [31] *Willing, M.C., Torner, J.C., Burns, T.L., Janz, K.F., Marshall, T., Gilmore, J., Deschenes, S.P., Warren, J.J., Levy, S.M.*: Gene polymorphisms, bone mineral density and bone mineral content in young children: The Iowa Bone Development Study. *Osteoporos*, 2003, 14 (8), 650-658.
- [32] *Katsumata, K., Nishizawa, K., Unno, A., Fujita, Y., Tokita, A.*: Association of gene polymorphisms on bone density in japanese girls. *J Bone Miner Metab*, 2002, 20, 164-169.

- [33] *Tao, C., Yu, T., Garnett, S., Briody, J., Knight, J., Woodhead, H., Cowell, C.T.:* Vitamin D receptor alleles predict growth and bone density in girls. *Arch Dis Child*, 1998, 79, 488-494.
- [34] *Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Haussler, C.A., Hsieh, J.C., Thompson, P.D., Selznick, S.H., Dominguez, C.E., Jurutka, P.W.:* The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*, 1998, 325-349.
- [35] *Ralston, S.H.:* Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2002, 87 (6), 2460-2466.
- [36] *Plujim, S.M.F., van Essen, H.W., Bravenboer, N., Uitterlinden, A.G., Smit, J.H., Pols, H.A.P., Lips, P.:* Collagen type I $\alpha 1$ Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63, 71-77.
- [37] *Uitterlinden, A.G., Burger, H., Huang, Q., Yue, F., McGuigan, F.E., Grant, S.F., Hofman, A., vanLeeuwen, J.P., Pols, H.A., Ralston, S.H.:* Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1998, 338, 1016-1021.
- [38] *Parker M.G.:* Structure und function of the oestrogen receptor. *J Neuroendocrinol*, 1993, 5, 223-228.
- [39] *Emark, E., Pelto-Huikko, K., Grandien, K.:* Human estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 4258-4265.
- [40] *Sano, M., Inoue, S., Hosoi, T., Ouchi, Y., Emi, M., Shiraki, M., Orimo, H.:* Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 217, 378-383.

- [41] *Becherini, L., Gennari, L., masi, L., Mansani, R., Massart, F., Morelli, A., Falchetti, A., Gonnelli, S., Fiorelli, G., Tanini, A., Brandi, M.L.*: Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor α gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Molec Gen*, 2000, 9, 2043-2050.
- [42] *Gennari, L., Merlotti, D., DePaola, V., Calabro, A., Becherini, L., Martini, G., Nuti, R.*: Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: A HuGE Review. *Am J Epidemiol*, 2005, 161, 307-320.
- [43] *Koo, W.W., Gupta, J.M., Nayanar, V.V.* : Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child*, 1982, 5, 447-452.
- [44] *Ardran, G.M.*: Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol*, 1951, 24, 107-109.
- [45] *Cameron, J.R., Mazess, R.B., Sorenson, J.A.*: Precision and accuracy of bone mineral determination by direct photon absorptiometry. *Invest Radiol*, 1968, 3, 141-150.
- [46] *Greer, F.R.*: Determination of radial bone mineral content in low birth weight infants by photon absorptiometry. *J Pediatr*, 1988, 113, 213-219.
- [47] *Braillon, P.M., Salle, B.L., Brunet, J., Glorieux, F.H., Delmas, P.D., Meunier, P.J.*: Dual-energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: Validation of the technique. *Pediatr Res*, 1992, 32, 77-81.
- [48] *Ichiba, H., Shintaku, H., Fujimaru, M., Hirai, C., Okano, Y., Funato, M.*: Bone mineral density of the lumbar spine in very-low-birthweight infants: a longitudinal study. *Eur J Pediatr*, 2000, 159, 215-218.
- [49] *Fewtrell, M.S.*: Bone densitometry in children assessed by dual X ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child*, 2003, 88, 795-798.

- [50] *Prins, S.H., Jorgensen, H.L., Jorgensen, L.V., Hassager, C.:* The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol*, 1998, 18, 3-17.
- [51] *Teitelbaum, J.E., Rodriguez, R.J., Ashmeade, T.L., Yaniv, I., Osuntokun, B.O., Hudome, S., Fanaroff, A.:* Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densit*, 2006, 3, 358-362.
- [52] *Rubinacci, A., Moro, E.G., Boehm, G., de Terlizzi, F., Moro, G.L., Cadossi, R.:* Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149, 307-315.
- [53] *Backstrom, M.C., Kouri, T., Kuusela, A.L., Sievanen, H., Koivisto, A.M., Ikonen, R.S., Maki, M.:* Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphatase in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*, 2000, 89, 867-873.
- [54] *Shiff, Y., Eliakim, A., Shainkin-Kestenbaum, R., Arnon, S., Lis, M., Dolfin, T.:* Measurements of bone turnover in premature infants. *J Pediatr Endocrin Met*, 2001, 14, 389-395.
- [55] *Parfitt, A.M., Simon, L.S., Villanueva, A.R., Krane, S.M.:* Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res*, 1987, 2, 427-436.
- [56] *Bettica, P., Moro, L., Robins, S.P., Taylor, A.K., Talbot, J., Singer, F.R., Baylink, D.J.:* Bone resorption markers galactosyl-hydroxylysine, pyridinium cross-links and hydroxyproline compared. *Clin Chem*, 1992, 38, 2313-2318.

- [57] *Tsukahara, H., Miura, M., Hori, C., Hiraoka, M., Nosaka, K., Hata, K., Konishi, Y., Sudo, M.*: Urinary excretion of pyridinium cross-links of collagen in infancy. *Metabol*, 1996, 45, 510-514.
- [58] *Tsukahara, H., Watanabe, Y., Hirano, S., Tsubokura, H., Kimura, K., Mayumi, M.*: Assessment of bone turnover in term and preterm newborns at birth: measurement of urinary collagen crosslink excretion. *Early Hum Develop*, 1999, 53, 185-191.
- [59] *Lapillone, A., Travers, R., DiMaio, M., Salle, B.L., Glorieux, F.H.*: Urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen to assess bone resorption in infants from birth to 1 year of age. *Pediatrics*, 2002, 110, 105-109.
- [60] *Fewtrell, P.A., Cole, T.J., Lucas, A.*: Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8-12 years. *Acta Paediatr*, 2000, 89, 148-153.
- [61] *Weiler, H.A., Zuen, C.K., Seshia, M.M.*: Growth and bone mineralization of young adults weighing less than 1500 g at birth. *Early Hum Develop*, 2002, 67, 101-112.
- [62] *Fewtrell, M.S., Cole, T.J., Bishop, N.J., Lucas, A.*: Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr*, 2000, 137, 668-673.
- [63] *Ballard, J.L., Khoury, C.J., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, R.L., Lipp, R.*: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*, 1991, 119, 417-423.
- [64] *Funke, S., Kellermayer, R., Czako M., So, J., Kosztolanyi, G., Ertl, T.*: Congenital chylothorax in Opitz G/BBB syndrome. *Am J Med Gen*, 2006, 140A, 1119-1121.
- [65] *Spector, T.D., Keen, R.W., Arden, N.K., Morrison, N.A., Major, P.J., Nguyen, T.V., Kelly, P.J., Baker, J.R., Sambrook, P.N., Lanchbury, J.S.*: Influence of vitamin D

receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *BMJ*, 1995, 310, 1357-1360.

[66] *Crofton, P.M., Shrivastava, A., Wade, J.C., Stephen, R., Kelnar, J., Lyon, A.J., McIntosh, N.*: Bone and collagen markers in preterm infants: relationship with growth and bone mineral content over the first 10 weeks of life. *Pediatr Res*, 1999, 46, 581-587.

[67] *Lapillonne, A., Picaud, J-C., Glorieux, F.H., Salle, B.L.*: Bone turnover assessment in infants. *Acta Paediatr*, 2000, 89, 772-774.

[68] *Koo, W.W., Oestreich, A.E., Sherman, R., Tsang, R.C., Steichen, J.J., Young, L.W.*: Osteopenia, rickets and fractures in preterm infants. *Am J Dis Child*, 1985, 149, 1045-1046.

[69] *Koo, W.W., Shermann, R., Succop, P., Krug-Wispe, S., Tsang, R.C., Steichen, J.J., Crawford, A.H., Oestreich, A.E.*: Fractures and rickets in very low birthweight infants: conservative management and outcome. *J Pediatr Orthop*, 1989, 9, 326-330.

[70] *McIntyre, L., Specker, B.L., Hudson, P., Smith, L., Ho, M., Specker, B.*: Effect of exercise on bone mineral content in infants 1 to 15 months of age. *Pediatr Res*, 1991, 31 (97), A.

[71] *Moyer-Mileur, L., Luetkemeier, M., Boomer, L., Chan, G.M.*: Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr*, 1995, 4, 620-623.

[72] *Bailey, D.A., McKay, H.A., Mirwald, R.L., Crocker, P.R.E., Faulkner, R.A.*: A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Min Res*, 1999, 14, 1672-1679.

[73] *Litmanovitz, I., Dolfen, T., Friedland, O., Arnon, S., Regev, R., Shainkin-Kestenbaum, R., Lis, M., Eliakim, E.*: Early physical activity intervention prevents

decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112, 15-19.

[74] *Füge, K., Ertl, T., Szabó, I.*: A mozgásterápia szerepe a koraszülöttek csontosodási zavarának megelőzésében. *Magyar Nőorv L*, 1998, 61, 377-379.

[75] *Moyer-Mileur, L.J., Brunstetter, V., McNaught, T.P., Gill, G., Chan, G.M.*: Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2000, 106, 1088-1092.

[76] *Kunnas, T.A., Holmberg-Martilla, D., Karhunen, P.J.*: Analysis of estrogen receptor dinucleotide polymorphism by capillary gel electrophoresis with a populationgenetic study in 180 Finns. *Hum Hered*, 1999, 49, 142-145.

[77] *Donaghue, C., Westley, B.R., May, F.E.*: Selective promotor usage of the human estrogen receptor α gene and its regulation by estrogen. *J Mol Endocrinol*, 1999, 13, 1934-1950.

[78] *Van Meurs, J.B., Schuit, S.C., Weel, A.E., van der Klift, M., Bergink, A.P., Arp, P.P., Colin, E.M., Fang, Y., Hofman, A., van Duijn, C.M., van Leeuwen, J.P., Pols, H.A., Uitterlinden, A.G.*: Association of 5'estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Hum Mol Gen*, 2003, 12, 1745-1754.

[79] *Bidlingmaier, F., Strom T.M., Dorr, H.G., Eisenmenger, W., Knorr, D.*: Estrone and estradiol concentrations in human ovaries, testes, and adrenals during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65, 862-867.

[80] *Dötsch, J., Dörr, H.G., Wildt, L.*: Exposure to endogenous estrogens during lifetime. *The Handbook of Environmental Chemistry*. Metzler, M (ed). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001, 81-99.

- [81] *Speroff, L.*: A clinical understanding of the estrogen receptor. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 900, 26-39.
- [82] *Pavlin, D., Bedalov, A., Kronenberg, M.*: Analysis of regulatory regions in the COL1A1 gene responsible for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated transcriptional repression in osteoblastic cells. *J Cell Biochem*, 1994, 56, 490-501.
- [83] *Slack, J.L., DeAnn, J.L., Bornstein, P.*: Regulation of expression of the type I collagen genes. *Am J Med Genet*, 1993, 45, 140-151.
- [84] *Demarini, S.*: Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr*, 2005, 94, 87-92.
- [85] *Steichen, J.J., Gratton, T.L., Tsang, R.C.*: Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment. *J Pediatr*, 1980, 96, 528-533.
- [86] *Büttiker, V., Fanconi, S., Burger, R.*: Chylothorax in children. Guidelines for diagnosis and management. *Chest*, 1999, 116, 682-687.
- [87] *Baghetti, M., La Scala, G., Belli, D., Bugmann, P., Kalangos, A., LeCoultré, C.*: Etiology and management of pediatric chylothorax. *J Pediatr*, 2000, 136, 653-658.
- [88] *Young, S., Dalglish, S., Eccleston, A., Akierman, A., McMillan, D.*: Severe congenital chylothorax treated with octreotide. *J Perinatol*, 2004, 24, 200-202.
- [89] *Tibballs, J., Soto, R., Bharucha, T.*: Management of newborn lymphangiectasia and chylothorax after cardiac surgery with octreotide infusion. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77, 2213-2215.
- [90] *Sahin, Y., Aydin, D.*: Congenital chylothorax treated with octreotide. *Ind J Pediatr*, 2005, 72, 885-888.
- [91] *Roehr, C.C., Jung, A., Curcin, O.A., Proquitte, H., Hammer, H., Wauer, R.R.*: Loculated neonatal chylothorax treated with octreotide: Complete recovery while on unrestricted full fat breast milk. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(5), 1981-1982.

[92] *Heikenen, J., Pohl, J.F., Werlin, S.L., Bucuvalas, C.:* Octreotide in pediatric infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35, 600-609.

12. Publikációs jegyzék

12.1. Témakörben megjelent közlemények jegyzéke

Angol nyelven

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Vida G., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Influence of genetic polymorphisms on bone disease of preterm infants. *Pediatr Res* 60(5):607-612, 2006 IF: 2,619
2. **Funke S.**, Kellermayer R., Czakó M., So J., Kosztolányi G., Ertl T.: Congenital chylothorax in Opitz G/BBB syndrome. *Am J Med Genet A* 15;140A(10):1119-1121, 2006 IF: 2,063

Magyar nyelven

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Vida G., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Koraszülöttek csontanyagcsere-betegsége és genetikai polimorfizmusok. *Orv Hetil* 148 (41): 1961-1969, 2007 IF: -
2. Ertl T., **Funke S.**: Igen kis súlyú újszülöttek osteopeniája. *Gyermekorvos Továbbképzés, Neonatológia*, 7 (1): 29-34, 2008 IF: -

Angol nyelvű, idézhető absztraktok

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Osteopenia of prematurity (OOP) and genetic polymorphisms: a pilot study. *Eur J Hum Gen* 11 (Suppl 1), 231, 2003 IF: 3,669

2. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Osteopenia of prematurity (OOP). Is there a genetic background? J Perinat Med 31 (Suppl 1), 256, 2003 IF: 0,790
3. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteopenia in very low birth weight (VLBW) infants. Eur J Hum Gen 12 (Suppl 1), 275, 2004 IF: 2,741
4. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Szabó I., Kosztolányi Gy.: Is osteopenia of prematurity (OOP) associated with the estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism? J Matern Fetal Neonatal Med 16 (Suppl 1), 56, 2004 IF: -
5. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Vida G., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Genetic polymorphisms, clinical risk factors and bone disease of preterms. Eur J Hum Gen 14 (Suppl 1), 108, 2006 IF: 3,697
6. Flach E., **Funke S.**, Kellermayer R, Czakó M, So J, Kosztolányi G, Ertl T: Octreotide treatment in congenital chylothorax with Opitz G/BBB syndrome. Paed Perinat Drug Ther 7 (Suppl 1), 142, 2006 IF: -

12.2. Témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Angol nyelven

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Osteopenia of prematurity (OOP) and genetic polymorphisms: a pilot study. European Human Genetics Conference, Birmingham, England, 2003.05.03-06.
2. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Osteopenia of prematurity (OOP). Is there a genetic background? The 6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan, 2003.09.13-16.

(Young Perinatologists Award)
3. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Association of oestrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteopenia in very low birth weight (VLBW) infants. European Human Genetics Conference, München, Germany, 2004.06.12-15.
4. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Szabó I., Kosztolányi Gy.: Is osteopenia of prematurity (OOP) associated with the estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism? XIX. European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece, 2004.10.13-16.
5. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Vida G., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Genetic polymorphisms, clinical risk factors and bone disease of preterms. European Human Genetics Conference, Amsterdam, Netherlands, 2006.05.06-09.
6. Flach E., **Funke S.**, Kellermayer R., Czakó M., So J., Kosztolányi Gy., Ertl T.: Octreotide treatment in congenital chylothorax with Opitz G/BBB syndrome. European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDP), Stockholm, Sweden, 2006.06.14-17.

Magyar nyelven

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Genetikai polimorfizmusok szerepe osteopenia kialakulásának kockázatára koraszülöttekben. Magyar Perinatológiai Társaság Kongresszusa, Nyíregyháza, 2004.09.02-04.
2. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Koraszülöttek osteopéniája és genetikai polimorfizmusok. Magyar Humángenetikusok V. Munkakonferenciája, Szeged, 2004.11.11-13.
3. **Funke S.**, Kellermayer R.: Congenitalis chylothorax társulása multiplex fejlődési rendellenességgel. PTE ÁOK OEC Tudományos Szakosztályának Ülése, 2005.11.28.
4. **Funke S.**, Kellermayer R., Flach E., Sárkány I., Vida G., Gyarmati J., Ertl T.: Congenitalis chylothorax kezelésére alkalmazott somatostatin analóggal szerzett tapasztalataink. Magyar Perinatológiai Társaság V. Országos Kongresszusa, Szolnok, 2006.09.08-09.

Német nyelven

1. **Funke S.**: Osteopenie bei Frühgeborenen – genetische Polymorphismen und hormonelle Hintergründe. Deutsch-Ungarische Freundschaftsgesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, XI. Wissenschaftliche Tagung, Budapest, 2005.10.01-03.

12.3. Nem a témakörben megjelent közlemények jegyzéke

Angol nyelven, elsőszerzős

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Cser B., Kosztolányi Gy., Illés T: Dystrophic scoliosis and genetic polymorphisms in patients with neurofibromatosis. Eur J Hum Gen 10 (Suppl 1), 92, 2002 (abstract) IF: 3,136
2. **Funke S.**, Morava É., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Two brothers with different phenotypic expression of the laterality sequence. J Matern Fetal Neonatal Med 11, (Suppl 1), 48, 2002 (abstract) IF: -
3. **Funke S.**, Flach E., Mánfai Z., Ertl T.: Testicular dysgenesis syndrome: more common after assisted reproduction? Eur J Hum Gen 16 (Suppl 2), 118, 2008 (abstract) IF: 3,697

Magyar nyelven, elsőszerzős

1. **Funke S.**, Rodriguez-Palmero M., Demmelmair H., Ertl T., Szabó I., Koletzko B.: Közepes láncú trigliceridek hatása a linolsav- metabolizmusra koraszülöttekben. Gyermekgyógy 55 (3), 549-260, 2004 IF: -

Német nyelven, elsőszerzős

1. **Funke S.**, Rodriguez M., Fink M., Demmelmair H., Ertl T., Szabó I., Koletzko B.: Auswirkungen mittelkettiger Triglyzeride auf den Metabolismus der Linolsäure. Z Geburtsh Neonatol 205 (Suppl 1), 2001 (abstract) IF: 0,362
2. **Funke S.**, Morava É., Horváth A., Adamovich K., Kosztolányi Gy.: Wiederholtes Vorkommen der Lateralitätssequenz innerhalb einer Familie mit abweichender Expressivität. Monatsschr Kinderheilkd 152,173-177, 2004 IF: 0,147

Angol nyelven, társszerzős

1. Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Szabó I., Rascher W., Blum W.F., Sulyok E.: Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: Their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 75: 167-176, 1999 IF: 0,784
2. Hadzsiev K., **Funke S.**, Morava É, Karteszi J., Bartsch O., Méhes K.: Cotsirilos syndrome in twins from unaffected parents. *Eur J Hum Gen*, 10 (Suppl 1), 115, 2002 (abstract) IF: 3,136
3. Rodriguez M., **Funke S.**, Fink M., Demmelmair H., Turini M., Crozier G., Koletzko B.: Plasma fatty acids and ¹³C linoleic acid metabolism in preterm infants fed a formula with medium-chain triglycerides. *J Lipid Res*, 44(1): 41-48, 2003 IF: 3,893
4. Ertl T., Mónos M., Vizer M., Hadzsiev K., Sárkány I., Vida G., **S. Funke**, Arany A., Szabó I.: Pulmonary adaptation of preterm infants after in utero direct fetal steroid administration to prevent respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 11 (Suppl 1), 29, 2002 (abstract) IF:-
5. Minda H., Kovács A., **Funke S.**, Szász M., Burus I., Marosvölgyi T., Decsi T.: Fatty acids in human milk during the first month of lactation. *Pediatr Res* 52, 781, 2002 (abstract) IF: 3,382
6. Decsi T., Kovács A., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I.: Daily comparison of fatty acid composition of early human milk following preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastr Nutr* 36(4), 577, 2003 (abstract) IF: 1,402

7. Sárkány I., Ertl T., Vizer M., Vida G., **Funke S.**, Arany A., Szabó I.: Perinatal effects of fetal betamethasone treatment in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med* 31 (Suppl 1), 216, 2003 (abstract) IF: 0,790
8. Szabó I., Vizer M., Arany A., Sárkány I., Vida G., **S. Funke**, Ertl T.: Direct fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in VLBW human infants. *J Perinat Med* 31 (Suppl 1), 178, 2003 (abstract) IF: 0,790
9. Decsi T., Kovács A., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I.: Fatty acids in early human milk following preterm and full-term delivery. *Pediatr Res* 54, 600, 2003 (abstract) IF: 3,064
10. Minda H., Kovács Á., **Funke S.**, Szász M., Burus I., Molnár S., Marosvölgyi T., Decsi T.: Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: A day-to-day approach on the first week. *Ann Nutr Metab* 48(3):202-9, 2004 IF: 1,816
11. Kovács Á., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I., Decsi T.: Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery. *J Pediatr Gastr Nutr* 41: 454-459, 2005 IF: 2,077

Magyar nyelven, társszerzős

1. Kovács A., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I., Decsi T.: Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. *Gyermekgyógy* 54 (Suppl 1), 78, 2003 (abstract) IF: -
2. Kovács A., Minda H., **Funke S.**, Szász M., Burus I., Marosvölgyi T., Decsi T.: Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. *Gyermekgyógy* 55 (4), 460-466, 2004 IF: -

3. Gyarmati J., Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Vida G., Szabó I.: Hyperglycaemia 1000 g alatti koraszülöttekben. *Gyermekgyógy* 55 (6): 633-639, 2004 IF: -
4. Flach E., Ertl T., **Funke S.**, Veszprémi B., Mánfai Z., Szabó I.: Az in vitro fertilisatio neonatalis vonatkozásai. *Magy Nőorv L* 68: 375-380, 2005 IF: -
5. Ertl T., Gyarmati J., Gaál V., Szabó I., Sárkány I., **Funke S.**, Vida G.: A hyperglycaemia szerepe a koraszülöttek retinopathiájának kialakulásában *Gyermekgyógy* 56: 599-604, 2005 IF: -
6. Marosvölgyi T., Kovács A., Lohner Sz., **Funke S.**, Burus I., Decsi T.: Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülött és érett újszülött szülő anyákban a szoptatás első három hetében. *Orv Hetil* 147 (31): 1459-1463, 2006 IF: -
7. Flach E., Kellermayer R., Ertl T., Vida G., Sárkány I., **Funke S.**, Gyarmati J.: Cutis marmorata teleangiectatica congenita egy eset kapcsán. *Orv Hetil* 148 (36): 1717-1720, 2007 IF: -
8. Vida G., Sárkány I., **Funke S.**, Gyarmati J., Storcz J., Gaál V., Vincze O., Ertl T.: Extrém alacsony gesztációs korú koraszülöttek életkilátásai. *Orv Hetil* 148 (48): 2279-2284, 2007 IF: -

Német nyelven, társszerzős

1. Sárkány I., Ertl T., **Funke S.**, Szabó I.: Procalcitonin, Früherkennungsmarker der Perinatalen Infektion. *Z Geburtsh Neonatol* 37, 203, 1999 (abstract) IF: 0,362
2. Sárkány I., **Funke S.**, Vizer M., Mónos M., Vida G., Hadzsiev K., Arany A, Szabó I., Ertl T.: Die Auswirkung der intrauterinen direkten fötalen Steroidgabe auf die Lungenreifung Frühgeborener. *Kinderärztliche Praxis Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin* 73 (33), 155, 2002 IF: -

12.4. Nem a témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Angol nyelven, elsőszerzős

1. **Funke S.**, Morava É., Czakó M., Cser B., Kosztolányi Gy., Illés T.: Dystrophic scoliosis and genetic polymorphisms in patients with neurofibromatosis. European Human Genetics Conference. Strasbourg, France, 2002.05.23-25.
2. **Funke S.**, Morava É., Ertl T., Kosztolányi Gy.: Two brothers with different phenotypic expression of the laterality sequence. European Congress of Perinatal Medicine. Oslo, Norway, 2002.06.19-22.
3. **Funke S.**, E. Flach, Z. Mánfai, T. Ertl: Testicular dysgenesis syndrome: more common after assisted reproduction? European Human Genetics Conference. Barcelona, Spain, 2008.05.31- 06.03.

Magyar nyelven, elsőszerzős

1. **Funke S.**, Kovács Á., Hadzsiev K., Sárkány I.: Az IRDS és az agyvérzés gyakorisága antenatalis steroidprophylaxist követően. Fiatal szülész- nőgyógyász orvosok IV. tudományos ülése és baráti találkozója. Győr, 1997.05.16–17.
2. **Funke S.**, Ertl T., Tóth G., Szabó I.: Antenatalis glucocorticoid kezelés hatása a koraszülöttek morbiditására, mortalitására. A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa. Salgótarján, 1997.05.29–31.
3. **Funke S.**, Sárkány I., Thurzó V., Ertl T.: Igen alacsony súlyú, lélegeztetett koraszülöttek ellátása: anyagi csőd vagy csupa haszon? Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése. Pécs, 1998.04.15–18.

4. **Funke S.**, Ertl T., Hadzsiev K.: Direkt intrauterin magzati steroid kezelés – Új lehetőség a respiratorikus distress szindróma megelőzésére. Magyar Gyermekorvosok Társasága Évi Nagygyűlése. Szeged, 1998.06.25–27.
5. **Funke S.**, Rodriguez-Palmero M., Demmelmair H., Ertl T., Szabó I., Koletzko B.: Közepes láncú trigliceridek hatása a linolsav metabolizmusra koraszülöttekben. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2001. Évi Nagygyűlése. Pécs, 2001.06.15-16.
6. **Funke S.**: IVF terhesség - neonatális vonatkozások. Neonatalis Intenzív Centrumok X. Jubileumi Tudományos Megbeszélése. Balatonfüred, 2002.04.04.-05.
7. **Funke S.**, Flach E., Mánfai Z., Ertl T., Sárkány I., Vida G., Szabó I.: IVF útján fogant terhességek kimenetele és az újszülöttek utánvizsgálata. A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat Dunántúli Szekciójának IV. Tudományos Ülése. Balatonvilágos, Club Aliga, 2002.10.25-26.
8. **Funke S.**: IVF terhességből született újszülöttek nyomonkövetése. MART Kongresszus, Harkány, 2006.11.24-25.
9. **Funke S.**, Flach E., Mánfai Z., Ertl T.: In vitro fertilizáció és testikuláris diszgenézis szindróma. Van összefüggés? Magyar Perinatológiai Társaság 6. Országos Kongresszusa, Győr, 2007.09.27-29.

Német nyelven, első szerzős

1. **S. Funke**, M. Rodriguez, H. Demmelmair, T. Ertl, I. Szabó, B. Koletzko: Auswirkungen mittelkettiger Triglyceride auf den Metabolismus der Linolsäure. 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Lübeck, BRD, 2001.06.21-23.
2. **S. Funke**, E. Flach, Z. Mánfai, T. Ertl: In vitro fertilisation (IVF) und Testikulares Dysgenese Syndrom (TDS). Tagung der Deutsch- Ungarischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Pécs, 2007.09.14-16.

Angol nyelven, társszerzős

1. Ertl T., Szabó I., Vizer M., **Funke S.**, Tóth G.: Neonatal outcome after direct steroid treatment. Congress of the European Society for Pediatric Research. Szeged, 1997.08.31–09.04.
2. Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Szabó I., Rascher W., Sulyok E.: Leptin levels during pregnancy and in the neonatal period. Trilateral symposium on endocrinology. Nürnberg, BRD, 1998.05.02-04.
3. Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Hadzsiev K., Szabó I.: Erythropoietin has no effect on serum testosterone level in male preterm infants during neonatal period. 6th Congress of the European Society for Developmental Pharmacology. Ajaccio, Corsica, 1998.06.04-06.
4. Hadzsiev K., **Funke S.**, Morava É., Karteszi J., Méhes K.: Cotsirilos syndrome in twins from unaffected parents. European Human Genetics Conference. Strasbourg, France, 2002.05.23-25.

5. Ertl T., Mónos M., Vizer M., Hadzsiev K., Sárkány I., Vida G., **Funke S.**, Arany A., Szabó I.: Pulmonary adaptation of preterm infants after in utero direct fetal steroid administration to prevent respiratory distress syndrome. European Congress of Perinatal Medicine. Oslo, Norway, 2002.06.19-22.
6. Minda H., Kovács A., **Funke S.**, Szász M., Burus I., Marosvölgyi T., Decsi T.: Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: A day-to-day approach on the first week. ESPGHAN conference, Taormina, Italy, 2002.06.05-08.
7. Minda H., Kovács A., **Funke S.**, Szász M., Burus I., Marosvölgyi T., Decsi T.: Fatty acids in human milk during the first month of lactation. ESPR. Utrecht, Netherlands, 2002.09.04-07.
8. Ertl T., Vizer M., Sárkány I., Vida G., **Funke S.**, Arany A., Szabó I.: Fetal intramuscular betamethasone treatment to prevent respiratory distress syndrome. 8th biennial congress of the European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology. Liege, Belgium, 2002.10.25-28.
9. Decsi T., Kovács A., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I.: Daily comparison of fatty acid composition of early human milk following preterm and full-term delivery. ESPGHAN 36th annual meeting, Prague, Czech Republic, 2003.04.04-07.
10. Sárkány I., Ertl T., Vizer M., Vida G., **Funke S.**, Arany A., Szabó I.: Perinatal effects of fetal betamethasone treatment in preeclampsia and intrauterine growth restriction. 6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan, 2003.09.13-16.
11. Szabó I., Vizer M., Arany A., Sárkány I., Vida G., **Funke S.**, Ertl T.: Direct fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in VLBW human infants. 6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan, 2003.09.13-16.

Magyar nyelven, társszerzős

1. Kovács Á., **Funke S.**, Hadzsiev K., Thurzó V.: Az intracranialis vérzések előfordulása 1500 g alatti koraszülötteknél 5 éves beteganyagunkban. Fiatal szülész- nőgyógyász orvosok IV. Tudományos Ülése. Győr, 1997.05. 16-17.
2. Sárkány I., Ertl T., Thurzó V., Kovács Á., **Funke S.**, Szabó I.: Exogén surfactant készítményekkel szerzett tapasztalataink. A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa. Salgótarján, 1997.05.29-31.
3. Hadzsiev K, Ertl T., **Funke S.**, Tóth G., Szabó I.: Direkt magzati betamethasone kezelés hatása koraszülöttek mortalitására. A Magyar Gyermekorvosok Társasága 1997. Évi Nagygyűlése. Szombathely, 1997.06.19–21.
4. Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Sulyok E., Rascher W., Szabó I.: Koraszülöttek leptin koncentrációjának postnatalis változása. Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése. Pécs, 1998.04.15–18.
5. Sárkány I., Ertl T., **Funke S.**, Sziray Á., Thurzó V.: Természetes és mesterséges típusú felületaktív anyagok hatása a koraszülöttek lélegeztetésére. Magyar Nőorvos Társaság XXVI. Nagygyűlése. Pécs, 1998.04.15–18.
6. Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Hadzsiev K., Szabó I: Erythropoeitin hatása a szérum tesztoszteron szintre fiú koraszülöttekben. Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Kongresszusa. Balatonszéplak, 1998.05.20–22.

7. Sárkány I., **Funke S.**, Thurzó V., Ertl T., Szabó I.: Koraszülött ellátás anyagi vonzata Magyarországon. Magyar Gyermekorvosok Társasága Nagygyűlése. Szeged, 1998.06.25–27.
8. Vida G., Vincze O., Ertl T., Sárkány I., **Funke S.**, Pytel J., Szabó I.: Az objektív hallásszűrés jelentősége újszülöttkorban. Perinatológus párbeszéd. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Nőorvos Társaság Perinatalis Szekciójának XXV. Jubileumi Kongresszusa. Budapest, 2001.06.07-09.
9. Marosvölgyi T., Kovács A., **Funke S.**, Burus I., Minda H., Decsi T.: Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. A Magyar Gyermekorvosok Társasága Nagygyűlése, Tatabánya, 2002.06.13-15.
10. Sárkány I., Vida G., **Funke S.**, Ertl T., Vizer M., Arany A., Szabó I.: Magzati betamethasone kezelés perinatalis hatásai preeclampsia és intrauterin növekedési retardáció eseteiben. Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek, 2002.09.27-28.
11. Flach E., **Funke S.**, Mánfai Z., Ertl T., Sárkány I., Vida G., Szabó I.: Az IVF terhesség neonatológiai vonatkozásai. Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek, 2002.09.27-28.
12. Gyarmati J., Ertl T., **Funke S.**, Sárkány I., Szabó I., Vida G.: Hyperglycaemia előfordulása 1000 a alatti koraszülöttekben. Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa. Lakitelek, 2002.09.27-28.
13. Vida G., Sárkány I., **Funke S.**, Ertl T., Szabó I.: Fejlődési rendellenességek előfordulása élveszületett újszülöttek között neonatalis intenzív centrumunkban. Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek, 2002.09.27-28.

14. Till Á., Vida G., Ertl T., Vizer M., **Funke S.**, Sárkány I., Szabó I.: A rekeszsérv intrauterin felismerésének nehézségei- esetbemutatók. Magyar Nőorvosok Társasága Dél-Nyugat Dunántúli Szekciójának IV. Tudományos Ülése, Balatonaliga, 2002.10.25-26.
15. Kovács A., **Funke S.**, Marosvölgyi T., Burus I., Decsi T.: Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. Magyar Gyermekorvosok Társasága Nagygyűlése, 2003.06.12-14.
16. Gyarmati J., Ertl T., Flach E., **Funke S.**, Sárkány I., Till Á., Vida G., Szabó I.: Extrémén alacsony súlyú koraszülöttek túlélési esélyei, életkilátásai. Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat Dunántúli Szekciójának V. Kongresszusa. Nagykanizsa-Zalakaros, 2003.09.26-27.
17. Flach E., Ertl T., **Funke S.**, Gyarmati J., Sárkány I., Till Á., Vida G., Szabó I.: Újszülöttek ultrahangos szűrővizsgálata. Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Zalakaros, 2003.09.26-27.
18. Sárkány I., Ertl T., Vizer M., Vida G., **Funke S.**, Arany A., Szabó I.: Intrauterin steroid kezelésben részesült újszülöttek követéses vizsgálata. Magyar Perinatológiai Társaság III. Országos Kongresszusa. Nyíregyháza. 2004.09.02-04.
19. Flach E., Ertl T., Sárkány I., **Funke S.**, Vida G., Gyarmati J., Till Á., Szabó I.: Extremén kis súlyú koraszülöttek postnatalis súlynövekedése az első kilenc élethétben. Magyar Perinatológiai Társaság III. Országos Kongresszusa. Nyíregyháza. 2004.09.02-04.

20. Vida G., **Funke S.**, Sárkány I., Gyarmati J., Ertl T., Szabó I.: Extrém alacsony gestációs korú koraszülöttek életkilátásai. Magyar Perinatológiai Társaság IV. Kongresszusa, Gyula, 2005.09. 08-10.
21. Sárkány I., Vizer M., Arany A., **Funke S.**, Vida G., Ertl T.: Intrauterin steroid kezelésben részesült koraszülöttek morbiditási adatai. Magyar Perinatológiai Társaság VI. Országos Kongresszusa, Győr, 2007.09.27-29.
22. Flach E., **Funke S.**, Sárkány I., Vida G., Gyarmati J., Ertl T.: Terminusközeli koraszülöttek morbiditási mutatói. Magyar Perinatológiai Társaság, VI. Országos Kongresszusa, Győr, 2007.09.27-29.
23. Kött I., Veszprémi B., **Funke S.**: Évekig onkoterápiás kezelés alatt álló nőbeteg graviditása. PTE Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztályának Ülése, Pécs, 2007.12.10.

Német nyelven, társszerzős

1. Sárkány I., **Funke S.**, Ertl T., Mónos M., Hadzsiev K., Vida G., Arany A., Szabó I.: Die Auswirkungen der intrauterinen, direkten fötalen Steroidgabe auf die Lungenreifung Frühgeborener. 28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Mainz, BRD, 2002.06.27-29.