

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem



Diagnosztikus és terápiás beavatkozások korai újszülöttkori szepszisben

Dr. Mari Judit

PhD Tézis

SZTE Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Témavezetők:

Dr. habil. Bereczki Csaba, PhD

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem

Dr. habil. Gyurkovits Zita, PhD

SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2022

Bevezetés

Az újszülöttkori szepszis ritka, de magas mortalitással járó kórkép, kezelés nélkül súlyos, életveszélyes állapotot okozhat. A megfelelő, időben adott antibiotikum alkalmazásával elkerülhető, hogy a fertőzés súlyos szepszissé progrediáljon. Sok esetben a septicus állapotú újszülöttek stabilizálásához légzéstartogatásra, invazív lélegeztetésre van szükség.

Egészen az 1980-as évek közepéig előfordult, hogy újszülöttek invazív beavatkozásait – mint lumbál punkció, endotracheális intubáció - fájdalom csillapítás nélkül végezték. Sokáig, helytelenül, azt gondolták, hogy az újszülöttek nem érzékelik a fájdalmas ingereket. Manapság rutinszerűen használunk premedikációt, fájdalomcsillapítást a fájdalmas beavatkozások, műtétek kapcsán. Ennek ellenére a különböző osztályok, országok gyakorlata nagyfokú különbségeket mutat.

Az endotracheális intubáció életmentő beavatkozás, de a beavatkozás közben számos komplikáció léphet fel. Az intubáláshoz adott premedikáció célja, hogy kivédje az azzal járó diszkomfortot, fájdalmat, csökkentse a beavatkozás következtében kialakuló bradycardia, vérnyomás változás, lehetséges intracraniális nyomásnövekedés és deszturáció esélyét.

Az újszülött intubációhoz használt premedikációról kevés irodalmi adat van, melyek legtöbbször országokon belüli analízis. Kutatások azt mutatják, hogy több országban csak az újszülöttek kis része kapott premedikációt intubálást megelőzően. Egy francia prospektív study arra a konklúzióra jutott, hogy nem konzisztens a premedikáció használata, illetve, hogy többnyire nem követik a nemzetközi ajánlásokat. Hasonló eredményeket találtak egy szaúd-arábiai kutatás során. Ezzel szemben a brit neonatológusok körében végzett 2009-es, majd 2015-ben megismételt kutatás egyre tudatosabb premedikáció használatot közölt. A neonatális osztályok 90%-a rutinszerűen használt premedikációt, ami azt jelentette, hogy az újszülöttek 93%-a kapott fájdalomcsillapítást az elektív intubációkat megelőzően. Ausztráliai perinatális intenzív centrumokban végzett kutatás hasonlóan 93%-os arányt írt le. Egy amerikai kérdőíves felmérés azt találta, hogy az ellátók tudatában vannak a premedikáció fontosságának, de a számadatok alapján az intubálást megelőző gyógyszerhasználat csak 35%-os arányt mutatott. Később, 2019-ben Foglia és munkatársai az amerikai nemzetközi regiszter adatait felhasználva arra az eredményre jutottak, hogy a nem-sürgősségi intubációk során az újszülöttek jelentős része (36%) nem részesült premedikációban.

Az Amerikai Gyermekgyógyász Társaság (AAP) egyértelműen javasolja a premedikáció használatát a nem-sürgősségi újszülöttkori intubációkhoz. Ennek ellenére nincs egyértelmű ajánlás arra, hogy pontosan milyen gyógyszert vagy gyógyszereket használjunk.

Az újszülöttkori korai szepszis klinikai tünetei és laboreltérései nem specifikusak, így nehéz egyértelműen felállítani a diagnózist. Mivel az újszülötteknél a súlyos fertőzés nem lokalizált betegségként, hanem szisztémásan jelentkezik, gyakran (15%) társul hozzá meningitis. Az első 72 órában észlelt meningitisek kb. 65-75%-át *Streptococcus agalactiae* és *E. coli* okozza.

Az újszülöttek lumbál punkciója (LP) nélkülözhetetlen lépés a meningitis diagnosztikájában. Az idegsérülések elkerülése miatt a LP-t a gerincvelőtől disztálisan végezzük. Ennek helye újszülöttekben alacsonyabban van, mint felnőttekben, L2-3 csigolyaköz

felett nem szabad LP-t végezni. Ezek alapján az újszülöttek lumbál punkcióját a harmadik (L3-4) és a negyedik (L4-5) lumbális csigolyaközben ajánlott végezni.

Az újszülöttkori LP sikertelenégi aránya igen magas, kutatások alapján elérheti az 50%-t is. Gyakran fordul elő az úgynevezett “dry tap”, illetve traumatikus LP (bevérzett liquor). A nemzetközi irodalom a sikertelenég okát több módon magyarázza: a lumbáltű túl mélyre vezetése, a lokális érzéstelenítő használatának hiánya, a beteg beavatkozás közbeni mozgása, illetve a dehidráció.

Ezidáig nagyon kevés kutatás irányult az újszülöttek liquor mennyiségének ultrahanggal való meghatározására, illetve a nagy arányú sikertelenség okának felderítésére. Még kevesebb vizsgálat történt azirányban, hogy a lumbálás helyén levő liquor mennyisége hogyan aránylik az oldalkamrák tágasságával, illetve összefüggésben van-e demográfiai és klinikai paraméterekkel.

Az újszülöttkori szepszis terápiájaként megkérdőjelezhetetlen az antibiotikumok szerepe, bár számos azonnali és késői mellékhatás miatt a cél a felelősségteljes alkalmazás, vagyis az alacsony rizikójú újszülöttek esetén az antibiotikumhasználat mérséklése biztonságos kereteken belül. Mivel az újszülöttkori szepszis klinikai tünetei nem specifikusak, általában az antibiotikumot empirikusan kezdjük el. A jelenlegi ajánlások és protokollok nagymértékű antibiotikum túlkezeléshez vezetnek, körülbelül 20-400 újszülött kap világszerte feleslegesen intravénás antibiotikumot azért, hogy egy valós korai szepszis esetet kivédjünk, kezeljünk. A korai élet során alkalmazott antibiotikus kezelésnek rövid és hosszú távú következményei vannak; hosszabb kórházi tartózkodáshoz, anya-baba kapcsolat megszakításához vezet, következményesen negatívan befolyásolja a szoptatási rátát, emellett növeli az egészségügyi kiadásokat. Az antibiotikum használat felborítja a normál mikrobiom kialakulását a születést követően, több tudományos kutatás eredménye alapján azt gondoljuk, hogy ennek következményeként összefüggésben lehet későbbi kórállapotok kialakulásával, mint például diabétesszel, obezitással, gyulladásos bélbetegségekkel, asztmával, allergiás megbetegedésekkel és rheumatoid arthritisszel.

Számos nemzetközi tanulmány kimutatta a korai újszülöttkori szepszis indikációjával alkalmazott túlzott antibiotikum felhasználást. Magyarországon, 2017-ben a Neonatológiai Tanács ajánlást adott ki azzal a céllal, hogy a korai szepszis miatt kezelt újszülöttek antibiotikum használatát nemzeti szinten racionalizálja és egységesítse.

Célok

Azt tapasztaltuk, hogy az újszülöttek intubálásához használt premedikáció Magyarországon nagy eltérést mutat. Ennek objektivizálására először hazai, majd nemzetközi felmérést készítettünk az újszülötteket ellátó orvosok körében az intubáláshoz használt gyógyszerekről. Célunk az volt, hogy lássuk a nemzetközi protokollok, ajánlások és a klinikai gyakorlat diverzitását különböző országok neonatális intenzív centrumain belül és között.

Igen kevés olyan tanulmány létezik, amely vizsgálja az újszülöttek liquor mennyiségét illetve az optimális lumbálpunkciós helyet. Kutatásunk során ultrahang készüléket használtunk az újszülöttek liquortereinek vizsgálatára, a lumbál punkcióra rutinszerűen használt

csigolyaközökben illetve cranialisan. Célunk az volt, hogy egy index értéket tudjunk meghatározni, név szerint a liquor-gerinccsatorna arányt (CSF%), ami az adott csigolyaközben a liquor százalékos arányát adja meg a durazsák teljes átmérőjéhez viszonyítva. Mivel CSF% egy arányszám, független az újszülött méretétől, szemben a korábbi kutatások során használt abszolút értékekkel.

Az elérhető tudományos értekezések szerint a sikertelen LP egyik feltételezhető oka a dehidráció. Hipotézisünk az volt, hogy ezek alapján a relatív kis mennyiségű liquor lehet az oka a traumás vagy sikertelen lumbálási kísérleteknek. Célunk volt a lumbálpunkció helyén, L3-4 és L4-5 csigolyaközben meghatározni a CSF%-t, ennek varianciáját; illetve lehetséges összefüggést keresni az oldalkamrákban észlelt liquor mennyiséggel, amit a ventrikuláris index mérőszámmal határoztunk meg. Továbbá kerestük a lehetséges kapcsolatot a lumbálisan mért CSF% és az újszülöttek különböző klinikai és demográfiai paramétereinek között.

A Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Osztályán, illetve a Gyermekegészségügyi Központ Neonatális Intenzív Osztályán vizsgáltuk az érett újszülöttek és késői koraszülöttek esetében korai szepszis gyanúja esetén alkalmazott antibiotikum használat mértékét, kitérve az antibiotikum terápia indításának indikációjára és a fertőzésre utaló klinikai tünetek gyakoriságára a protokoll váltás előtti és azt követő időszakban. Célunk volt az újszülöttkori korai szepszis incidenciájának, szepszishoz köthető mortalitás és a túlzott antibiotikum használatának mérésére alkalmas overtreatment index meghatározása. Megvizsgáltuk, hogy a gyűjtött adatok alapján a 2017-ben kiadott ajánlás bevezetése óta van-e szignifikáns változás az antibiotikum használat mértékében és az újszülöttkori korai szepszis okozta mortalitásban.

Módszer

A neonatális intubációról szóló keresztmetszeti tanulmányt 2018. december és 2019. január között végeztük. Kérdőívünkkel elsősorban neonatális intenzív centrumban dolgozó, újszülöttkori intubációban jártas kollegákat szerettünk volna megcélolni. Eredetileg egy Európát felölelő tanulmányt szerettünk volna készíteni, azonban nagyon sok válasz érkezett nem európai országokból is, így végül nemzetközivé alakítottuk a vizsgálatot. Kérdőívünket a neonatális ellátók számára elérhető online felületen osztottuk meg. Emellett emailben elküldük európai, neonatológiával foglalkozó kollégáknak, akiknek email címe elérhető volt. A kérdőív kitöltésének feltétele az elmúlt öt éven belül minimum öt, nem-sürgősségi intubáció végzése volt. A részvétel teljesen anonim, önkéntes módon történt, nem lehetett visszakövetni a konkrét válaszok és válaszadók közti kapcsolatot.

A nyelvi és tartalmi értelmezhetőség érdekében a kérdőívet a két kutatást vezető tervezte, a statisztikusok validálásával. Az online felület pilot tesztelésére újszülöttkori intubálásban jártas kollegákat kértünk meg, visszajelzésük alapján készült el a kérdőív végleges változata.

Nem-sürgősségi intubáció alatt a szülőszobai ellátáson kívül történt elektív és szemi-elektív intubációt értettük.

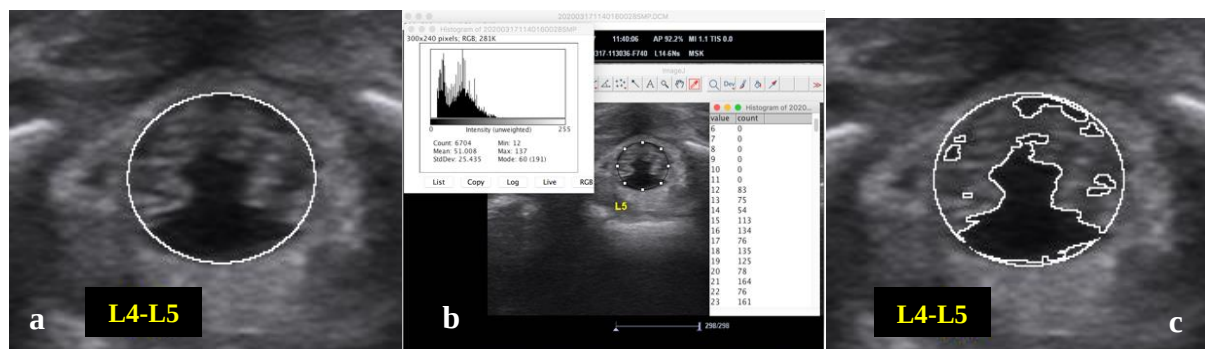
A kérdőív összesen 205 kérdést tartalmazott, az alábbi témaköröket érintve: a válaszadó szakmai pozíciója, nemzetközi és osztályos protokoll megléte, premedikáció gyakorlata, az

intubáció közben tapasztalt komplikációk és az intubálás dokumentációja. Kérdés volt, hogy milyen gyógyszert illetve gyógyszereket használnak, milyen dózisban, illetve eltér-e a koraszülöttek intubálásához használt gyógyszerelés az érett újszülöttekétől. A kulcskérdések (pl. protokoll megléte) megválaszolása nélkül nem volt lehetséges a következő oldalra lépni. Minden válaszadónak csak egy alkalommal volt lehetősége kitölteni az online kérdőívet. Osztályonként nem limitáltuk egy főre a válaszadók számát, arra is kíváncsiak voltunk, hogy egy osztályon belül is előfordulnak-e eltérések a klinikai gyakorlatban.

Az újszülöttek subarachnoideális tereit vizsgáló prospektív ultrahangos kutatásunk 2019. május és 2020. szeptember között zajlott. Az SZTE Gyermekklinika Neonatális Intenzív Centrumába felvett, egy hétnél fiatalabb, érett és koraszülött újszülöttek liquor mennyiségét vizsgáltuk. Az ultrahang vizsgálatot point-of-care GE Vivid ultrahang géppel végeztük, a gerinc területének vizsgálatára lineáris (12 MHz), a craniális ultrahang vizsgálatához microconvex (8 MHz) transzducert használtunk. Coronalis és sagittal cranialis képeket készítettünk a nagykutacson keresztül. A 3. és a 4. csigolyaköz vizsgálatára bal oldalfekvésben készült - felhúzott térdekkel, a nyak flexiója nélkül - keresztmetszeti felvételek készültek. A megfelelő csigolyaköz meghatározása hasonlóképpen történt, mint rutin LP kapcsán.

Az összes ultrahang vizsgálatot ugyanaz az előre betanított és gyermekradiológusok által képzett kutató végezte. A vizsgálók közti megbízhatóság kalkulálására a concordance correlation coefficient-et (CCC) használtuk, melynek során nagyon jó (>90%) eredményt találtunk. Az UH felvételeket Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) formátumban mentettük és egy, az ultrahangot végzőtől független, klinikai adatokat nem ismerő kolléga végezte a képek feldolgozását. Az alábbi klinikai paramétereket gyűjtöttük az elektronikus lázlaprendszer (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia; Philips) segítségével: nem, gesztációs kor, posztnatális kor, születési súly, hossz és az enterális táplálás mennyisége az összes napi folyadék bevitel arányában.

Az UH felvételeket azonos erősítés (gain) beállítás mellett analizáltuk. A 3. és a 4. csigolyaközi gerinccsatornát manuálisan rajzoltuk körbe (Fig. 1a) az ImageJ software segítségével. A körberajzolt terület összes pixel számát (0-255 szürkeségi érték) meghatároztuk (Fig. 1b). Az echomentes terület és a durazsák keresztmetszetének arányával fejeztük ki az adott csigolyaközben észlelt liquor mennyiséget (CSF%). GNU Image Manipulation Program software-t használtunk ahhoz, hogy meghatározzuk melyik szürkeségi értéket gondoljuk echomentes területnek, mely szerint a 0-25 szürkeségi érték felelt meg a fekete vagy echomentes területnek. Ahhoz, hogy a CSF%-t ki tudjuk fejezni, el kellett osztani a 0-25 szürkeségi érték pixel számát a teljes gerincvelő (0-255 szürkeségi érték) pixel számával. A kalkuláció végeredményeként a gerincvelőben található relatív liquor mennyiségét kapjuk meg a gerincvelő területéhez viszonyítva (Fig. 1c).



1. ábra: A gerincscatna manuális körberajzolása (1a), A körberajzolt terület szürkességi értékek alapján való megoszlása GIMP software segítségével (1b), CSF% számolása (1c)

A harmadik kutatási témaként 2014. január 1. és 2018. december 31. között a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Osztályán, illetve a Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ Neonatális Intenzív osztályán kezelt 34. gesztációs hét után született újszülöttek adatait vizsgáltuk nem, születési súly, szepszisre utaló klinikai tünetek jelenléte és antibiotikum kezelés alkalmazása és annak hossza tekintetében. Analizáltuk az antibiotikum kezelés és a klinikai tünetek megjelenésének összefüggését.

A bizonyított korai szepszis kritériumai: pozitív hemokultúra és/vagy cerebrospinalis folyadék a 7. postnatális nap előtt és 5 napnál hosszabb antibiotikum kezelés szükségessége.

Hemokultúrával igazolt szepszis alapján megállapítottuk a korai kezdetű szepszis incidenciáját 1000 újszülöttre vonatkozóan. Elemeztük a kontamináns és a szepszist okozó patogéneket.

Meghatároztuk az antibiotikum kezelés napjainak számát, a teljes antibiotikum expozíciót és az úgynevezett overtreatment indexet, vagyis a túlzott mértékű antibiotikum kezelést jellemző arányt és a szepszissel összefüggésbe hozható halálos kimenetelek számát. Az overtreatment index az egy bizonyított szepszis esetre eső antibiotikummal kezelt újszülöttek számát mutatja. Ezzel a számmal határozzuk meg, hogy hány újszülöttet kezeltek azért antibiotikummal, hogy meggyógyítsanak egy bizonyított szepszisben szenvedő újszülöttet

Eredmények

A kérdőív weboldalát 1257 alkalommal keresték fel, összesen 718 kérdőív került leadásra, 633 válaszadó 40 európai, 85 válasz 30 nem-európai országból érkezett. A válaszok összesen 454 kórház osztályairól jöttek, az egy intézményen belülről érkező válaszok 11 és 1 között változtak (mean 1.58, median 1). A válaszadók megoszlása egyenletes volt az európai és nem európai országok tekintetében is. A válaszok nagy részét (48.1%) európai neonatális intenzív centrumban dolgozó neonatológus szakorvosoktól kaptuk. Az intubálások több, mint felét neonatológus szakorvosok végezték.

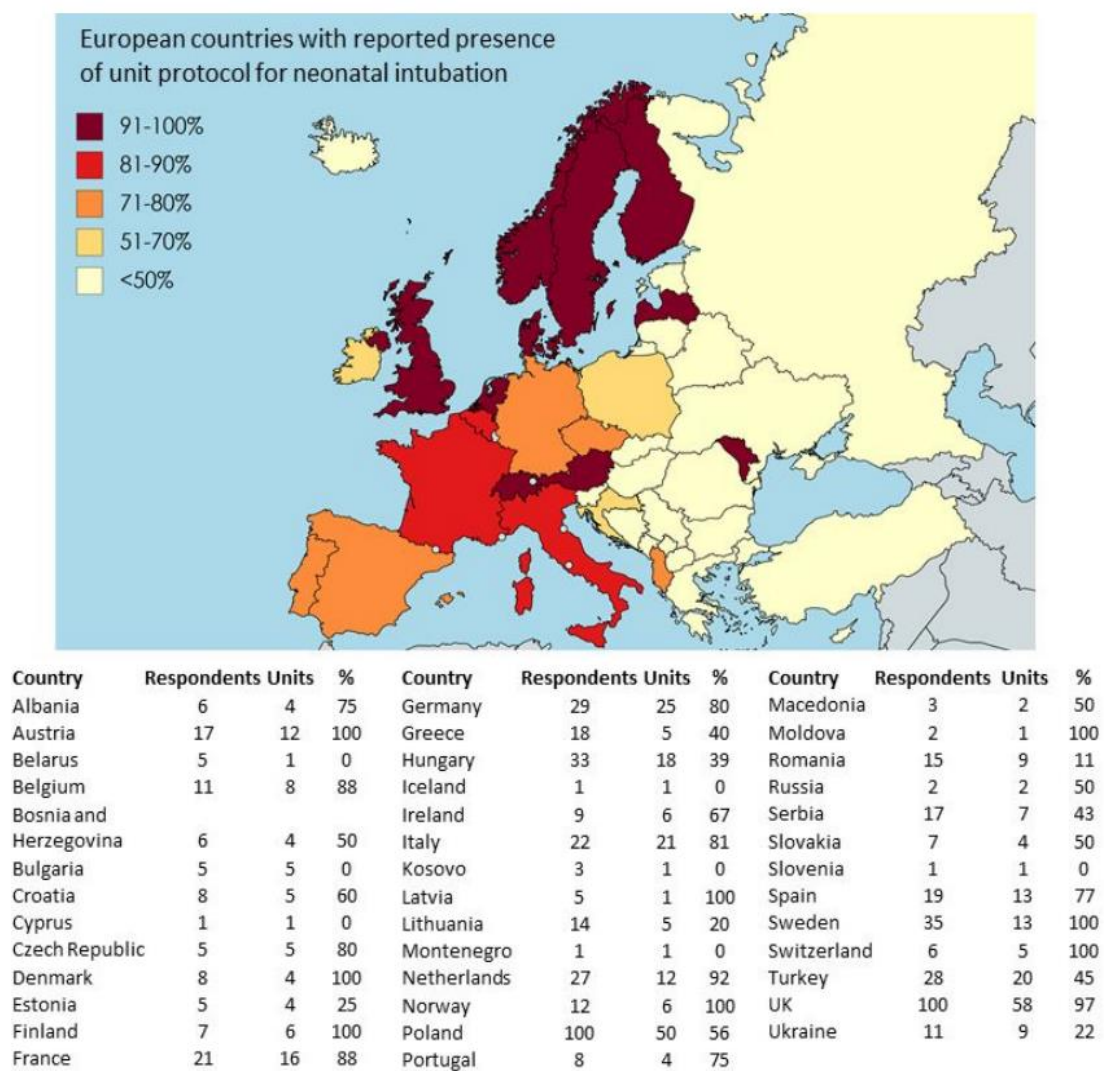
A protokollt használó válaszadók arányát az 1. táblázat mutatja. Világszerte 145 osztály ellátói válaszolták, hogy nem követnek protokollt az újszülöttkori intubálások kapcsán. Ezen válaszadók 37%-a egyáltalán nem használ premedikációt a nem-sürgősségi intubáláshoz, ami az összes beérkezett válasz 11.9%-át jelenti. A premedikációt használók közül 60.4%-ban a saját preferenciájuk alapján választanak gyógyszer(ke)t. Szignifikánsan többen adnak csak

egyféle gyógyszert premedikációként azok, akik nem követnek protokollt (42/227, 18.5% vs. 3/388, 0.8%).

A legtöbb ellátó (78.5%) ugyanazon gyógyszereket használja érett és koraszülött újszülöttekben.

A kérdőív alapján a leggyakrabban adott gyógyszerkombináció a fentanyl, atropin és succinylcholin együttes adása volt (6.8%).

A legegységesebb gyógyszerhasználatot Svédországban és az Egyesült Királyságban dolgozók jelentették. Svéd centrumokból jövő válaszok 85.1%-a (23/27) jelölte meg a (remi)fentanyl, thiopenthal, atropin és succinylcholin kombinációt. Fentanyl, atropin és succinylcholin együttes adását az Egyesült Királyságban dolgozók 87.3%-a (69/79) választotta rutinszerűen használt gyógyszerkombinációként.



2. ábra: A protokollt használó válaszadók aránya Európa országaiban

Szedatívumot a válaszadók 43.3%-a használt rutinszerűen, 21.6%-a csak speciális esetekben, 15.3%-uk egyáltalán nem. A szedatívum nem használatának okaként legtöbbször (42.6%) a mellékhatások elkerülését jelölték meg.

Izomrelaxáns és vagolyticum használata szignifikánsan magasabb a protokollt követők körében, 40.5% vs. 7.0% illetve 38.7% vs. 4.0%. Számos aggály merült fel az izomrelaxáns rutinszerű használata miatt, ezek közül a spontán légzési aktivitás blokkolását, a fájdalomreakciók és az esetleges központi idegrendszeri görcsök elfedését említették 15%-ban. Azonban a leggyakoribb (17%) oka az izomrelaxáns mellőzésének az volt, hogy adását feleslegesnek gondolták.

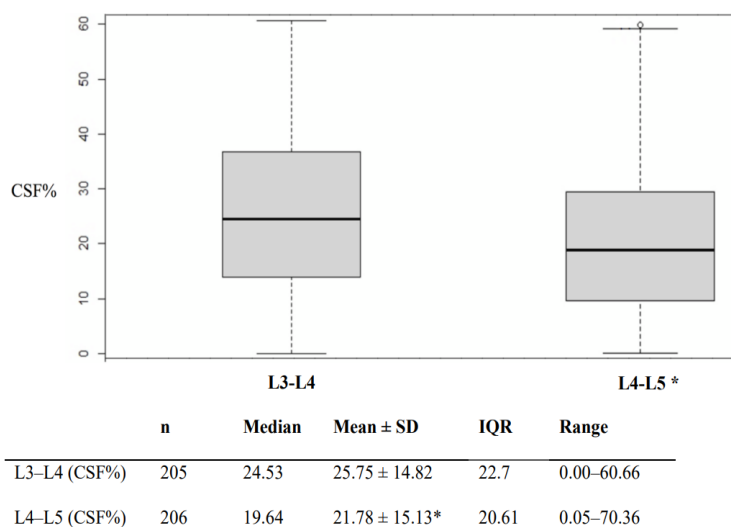
A kérdőív tartalmazott azirányú kérdéseket is, hogy az ellátók mennyire elégedettek a jelenleg használt premedikációs gyakorlatukkal. Körülbelül a válaszadók egy negyede (24.8%) érezte csak úgy, hogy nincs szükség a jelen gyakorlat megváltoztatására. A protokollt követők csoportjában szignifikánsan magasabb elégedettségi szintet tapasztaltunk (32.5% vs. 11.9%).

Mindössze a dolgozók 19.3%-a jegyezte fel magának az intubációs gyakorlatát, és összesen csak 11.4% válaszadó osztályán volt az intubálást és a közben fellépő komplikációkat feljegyző regiszter.

Az újszülöttek subarachnoideális tereit vizsgáló prospektív ultrahangos kutatásunk 2019. május és 2020. szeptember között zajlott. A kutatás ideje alatt 386 újszülött került felvételre a neonatális intenzív osztályunkra, amiből 208 újszülöttet került bevonásra.

A vizsgálat során egy hétnél fiatalabb újszülötteket vizsgáltunk (gesztációs kor, median: 35 hét [mean $\pm$ SD: 34.61 $\pm$ 3.79 hét], születési súly, median: 2200 g [mean $\pm$ SD: 2413 $\pm$ 921 g]). UH vizsgálat átlagosan a 3. életnapon történt [mean $\pm$ SD: 3,21 $\pm$ 2,07].

A lumbális keresztmetszeti UH képeken észlelt liquor mennyiség kifejezetten nagymértékű varianciát mutatott a vizsgált újszülöttek körében. Egyes újszülötteknek már szemmel láthatóan több liquor volt látható az ultrahang vizsgálat során, mint másoknak. A statisztikai analízis a látottakkal egyöntetűen nagy különbségeket mutatott a CSF%-t illetően mind a lumbális 3. (0%–61%) és a 4. csigolyaközben (0.1%–70%) is. A 3-4. csigolyaközben mért CSF% szignifikánsan magasabb volt, mint a 4-5. csigolyaközben (25,75 $\pm$ 14,82 vs. 21,78 $\pm$ 15,13,; $p = 0,007$) (Fig 3). Pozitív korrelációt észleltünk a 3. és a 4. csigolyaközben mért CSF% között ($r = 067$).



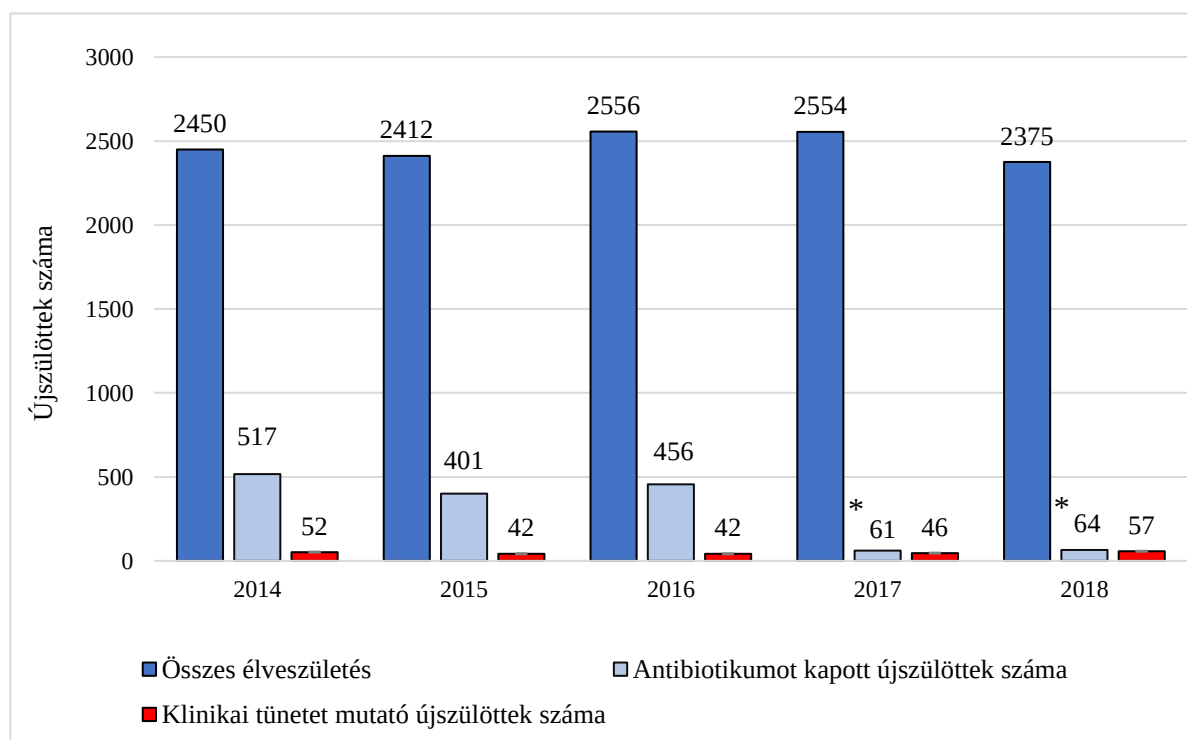
3. ábra: A 3. és a 4. csigolyaközökben mért CSF% * $p = 0.007$ ($p < 0.05$)

Nem találtunk korrelációt a klinikai paraméterek (gesztációs kor, posztnatális kor, születési súly, enterális folyadékbevitel aránya) és a két, lumbálásra használt csigolyaközben számított CSF% között.

A koronális síkban készült koponya UH-n mért ventrikuláris index 0,18–0,44 közötti értékeket mutatott. Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a VI értékek középső 50%-a igen szűk eloszlást mutatott, IQR 0.06. A VI független volt a klinikai paraméterektől (correlation coefficient: 0.02–0.34). Továbbá nem találtunk korrelációt a VI és a 3. és 4. csigolyaközökben mért CSF% között sem.

2014-ben az újszülöttek 21,10%-a (n=517), 2015-ben 16,63%-a (n=401), 2016-ban 17,84%-a (n=456) részesült antibiotikum kezelésben. 2017-ben az összes újszülött 2,39%-a (n=61), 2018-ban 2,69%-a (n=64) kapott antibiotikumot a születés után szepszis gyanú indikációjával. Az antibiotikummal kezelt újszülöttek száma a 2017-es évtől kezdve szignifikáns ($p=0,00001$) csökkenést mutatott.

Az antibiotikumot kapott újszülöttek közül 2014-ben az újszülöttek 10,06%-nál (n=52), 2015-ben 10,47%-nál (n=42), 2016-ban 9,21%-nál (n=42) jelentkeztek fertőzésre utaló klinikai tünetek. 2017-ben az antibiotikum terápiában részesült újszülöttek 75,41%-a (n=46), 2018-ban 89,06%-a (n=57) mutatott fertőzésre utaló klinikai tüneteket, tehát nem változott szignifikánsan ($p=0.285$) a klinikai tüneteket mutató újszülöttek száma az évek során. (4. ábra)



4. ábra – Összes élveszületés, antibiotikumot kapott újszülöttek és klinikai tüneteket mutató újszülöttek száma évenkénti lebontásban * $p<0,05$

A leggyakrabban (72,5%) légzésszavar - tachypnoe, légzési segédizmok használata és grunting – alapján indikáltak antibiotikum terápiát. Kisebb százalékban fordult elő szülőszobai komplikáció (pl.: bradycardia [szívfrekvencia <100], renyhe légzési aktivitás, alacsony

szaturáció [$<90\%$]), táplálási nehezítettség, apnoe, testhőmérséklet instabilitás. Egészen ritkán fordult elő központi idegrendszeri görcstevékenység, rossz szöveti perfúzió, tachycardia (szívfrekvencia $>160/\text{perc}$), hypoglycaemia, irritabilitás mint antibiotikum terápiát indikáló tünet. A hemokultúrával igazolt szepszisek mindegyikében jelentkezett klinikai tünet :3 esetben tachypnoe, egy esetben táplálászavar.

Az esetek 83,43%-ban ($n=287$) az első életnapon történt a hemokultúra vétele. Összesen 6 alkalommal igazolódott pozitív hemokultúra a vizsgált 5 év alatt, ebből 2 eset kontaminációnak bizonyult. Hemokultúrával bizonyított szepszis négy esetben fordult elő (3. ábra), a szeptikus újszülöttek adatai a 1. táblázatban láthatóak.

A szepszis kórokozói *E. Coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus* és *Staphylococcus epidermidis* voltak. A hemokultúra pozitivitásig eltelt idő 8 és 12 óra között mozgott. Egyetlen alkalommal sem észleltünk szepszishez társuló meningitist. A kontaminációt egy-egy esetben *Micrococcus luteus* és *Staphylococcus warnerii* okozta. A vizsgált periódus alatt összesen nyolc haláleset volt, egyik eset sem hozható összefüggésbe fertőzéssel, szepszissel.

A hemokultúra pozitív esetek alapján az általunk periódusban előforduló szeptikus újszülöttek száma alapján az újszülöttkori korai szepszis incidencia 1000 újszülöttre vonatkoztatva 0,324.

2014-ben összesen 2450 újszülött született, erre a születésszámmra eső antibiotikum terápia napjainak száma összesen 1350, 2015-ben a 2412 újszülöttre 963, 2016-ban 2556 élveszülésre 1077 napnak megfelelő antibiotikum terápiát alkalmaztak. 2017-ben 2554 újszülöttre 249, 2018-ban 2375 újszülöttre 269 napnak megfelelő antibiotikum terápia jutott. Megállapítható, hogy 2017-ben és 2018-ban szignifikáns ($p=10^{-5}$) csökkenés van az antibiotikum terápia napokra vonatkoztatott hosszában.

A fenti számokat felhasználva megadhatjuk a teljes antibiotikum expozíciót, vagyis az összes antibiotikum terápia napokban megadott mennyiségét 1000 élveszülésre vonatkozóan. Ezen eredményekben is jól látható a csökkenés: az empirikus antibiotikum terápia alkalmazása esetén 2014-ben 551 nap, 2015-ben 399 nap, 2016-ban 421 nap a teljes antibiotikum expozíció, ami a protokollváltás utáni két évben 97 illetve 113 napra csökkent.

Kutatásunkban az 5 év alatt 1502 újszülött kapott antibiotikum kezelést szepsziszre való rizikó miatt és összesen 4 szeptikus eset fordult elő. Ez alapján az overtreatment index az 5 év átlagában: 375,5. Amennyiben külön vizsgáljuk az ajánlás bevezetést megelőző, illetve az azt követő időszak overtreatment indexét, láthatjuk hogy míg az első 3 évben 1371, míg az utolsó két évre vonatkoztatva ez az érték radikálisan, 41,6-ra csökkent.

Megbeszélés

Kutatásaink célja volt, hogy a korai újszülöttkori szepszis ellátásának három különböző elemét és azoknak az hatékonyságát vizsgálta:

Az újszülöttkori intubálásokat összefoglaló nemzetközi felmérés nagy különbségeket és diverzitást észlelt a használt premedikáció terén. Ez a nemzetközi felmérés fontos lépés ahhoz, hogy egy nemzetközileg egységes ajánlás születhessen ebben a témakörben.

Ultrahangos vizsgálattal nagy diverzitás mutatkozott a lumbál punkció szintjében észlelt liquor mennyiségében. Erdeményeink szerint a lumbális 3. csigolyköz tartható optimálisabb pozíciónak újszülöttek lumbálpunkciója esetén.

A perinatális antibiotikum expozíciót felmérő kutatásunk - a nemzeti ajánlás bevezetésének hatására - a felesleges antibiotikum adásának szignifikáns csökkenését mutatta.

Az általunk végzett felmérés volt az első, országokat átfogó, nemzetközi adatokat összegző felmérés az újszülöttkori intubációról és az ehhez használt premedikációról. Az online kérdőív válaszai 40 európai és 30 nem-európai ország ellátóitól érkeztek. Adatokat nem csak az intubáláshoz használt premedikációról, hanem a dolgozók pozíciójáról, intubáláshoz használt gyógyszerekkel való tapasztalatáról, annak biztonságosságáról, mellékhatásokról, a saját gyakorlatukkal való elégedettségéről kérdeztük. Legtöbb válasz neonatológusoktól, másodsorban pedig neonatológia iránt érdeklődő gyakornokoktól érkezett. A válaszadók kevéssel több, mint fele használ protokollt az újszülöttkori intubáláshoz. A protokollt nem használók egy harmada, az összes válaszadó 12%-a, egyáltalán nem ad gyógyszert az újszülöttek nem-sürgősségi intubálásához. A gyógyszerhasználatról való eltekintés okaként legtöbbször a gyógyszerek mellékhatásainak elkerülését nevezték meg. A leggyakrabban használt gyógyszerkombináció fentanyl, atropin és succinylcholin együttes adása volt.

A kérdőív megtervezésekor követtük a nemzetközi ajánlásokat (Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys statement). Ennek ellenére tisztában vagyunk azzal, hogy egy önkéntes kérdőív kitöltése nagy „bias”-hoz vezethet, mivel a válaszadók nem random szelekcióval kerülnek kiválasztásra. Ezen felül az általunk emailben kiküldött kérdőívek a válaszadók, osztályok egyenlőtlen reprezentációjához vezethet. Emellett a kérdőív retrospektív, emlékezetből való kitöltése kapcsán azt is szem előtt kell tartanunk, hogy a válaszok megadását az emberi emlékezőképesség is befolyásolhatja. Kérdőíves válaszadás nem feltétlen tükrözi a valós gyakorlatot. Emiatt az eredmények összegzésénél és a következtetés levonásakor óvatosan kell eljárni. Mindezek ellenére azt láttuk, hogy a kérdőívek feldolgozása során kapott eredményeink összhangban vannak Foglia és munkatársai által végzett prospektív amerikai regiszter tanulmány eredményeivel.

Újszülöttkorban tapasztalt, ismétlődő fájdalom ingerek negatívan befolyásolják a fejlődésneurológiai kimenetelt. Ennek ellenére a protokollt nem használó ellátók több, mint egy harmada nem alkalmaz fájdalomcsillapítást újszülöttek intubációjához. Ezt a mellékhatások, toxikus hatások elkerülésével, a biztonságos gyógyszereléshez túl rövid idővel, adverz reakciókkal indokolták, illetve azzal, hogy a gyógyszeradás kockázata meghaladja az intubáláshoz adott premedikáció hasznát.

Egy nemzetközi, a fentanyl elsősorban fájdalomcsillapító hatását vizsgáló kutatás azt mutatta, hogy újszülöttekben nincs adverz hatása, még abban az esetben sem, ha azt kombinációban alkalmazzuk izomrelaxánssal és atropinnal együtt. A leggyakoribb fentanyl által kiváltott mellékhatás, a mellkasfal rigiditás megelőzhető a gyógyszer lassú beadásával, illetve naloxon adásával visszafordítható.

Az ausztrál, amerikai és brit osztályok szinte 100%-a rendelkezik írott protokollal. Ezzel szemben, főleg a kelet-európai régióba tartozó neonatális intenzív centrumokban nem követnek újszülöttkori intubálásra vonatkozó ajánlást vagy protokollt Feltételezzük, hogy ez annak

következménye lehet, hogy az ellátók nincsenek tisztában azzal a ténnyel, hogy a halmozódó fájdalmas beavatkozásoknak negatív hosszútávú következményei vannak a fejlődésneurológiai kimenetelre.

Kutatásunk kitért az alkalmazott szedatívumokra, analgetikumokra, izomrelaxánsra. Eredményeink alapján, hasonlóan a korábbi felmérésekhez, a fentanyl volt a leggyakrabban használt fájdalomcsillapító. Ezzel ellentétben, egy 2012-ben megjelent kutatás eredményei szerint még mindig a morphin a legkedveltebb fájdalomcsillapító gyógyszer Ausztrália és Új Zéland területén. Premedikáció esetén a fentanlynak a morfinnal szemben számos előnyös tulajdonsága van, például a gyorsabb farmakokinetikája, ami valószínűleg megmagyarázza az ellátók fentanyl használati preferenciáját.

Angliában és Ausztráliában elsősorban suxamethoniumot használnak izomrelaxánsként, szemben egy francia kutatás eredményeivel, ahol az ellátók többsége benzodiazepint használ izomrelaxáns használata nélkül, ópiát adásával kiegészítve vagy anélkül. A National Emergency Airway Registry for Neonates nevű kohort study azt mutatta, hogy izomrelaxáns használata javította az intubáció kivitelezését, csökkentette a komplikációkat. Izomrelaxáns adása elleni érvek közt felsorolták a spontán légzési aktivitás megszűnését, és az alveolusok összeesését és az alveolusok újra megnyitásának szükségességét a beavatkozást követően.

Propofol a válaszadók 16,2%-a használta érett újszülöttekben, illetve 10,9%-a koraszülöttek esetén. Több ellátó propofol premedikációval végzi az INSURE (intubáció-surfactant adás–extubáció), illetve LISA (less invasive surfactant administration) beavatkozásokat. A propofol előnyei közé tartozik, hogy csak ritkán okoz apnoét, így adásával elkerülhető a hosszabb lélegeztetés. Egy randomizált kontroll trial úgy találta, hogy a protokoll szerint adott dózisu propofol csak az újszülöttek felében volt hatásos, és a fent említettekkel szemben több újszülött igényelt hosszabb lélegeztámogatást. Egy 2018-ban közzétett tudományos munka a propofol adást követően kifejezetten gyors visszarendeződést közzétett, a mellékhatásként leírt hypotenzio abban a csoportban volt magasabb, akiknek a propofol által okozott hatás hosszabb időszakra nyúlt, de állapotukat ezek az újszülöttek is spontán rendezték.

A felmérésünk azt mutatta, hogy sokak a nemzetközi ajánlások ellenére sem használnak premedikációt nem-sürgősségi intubációhoz. Képzési kezdeményezésekre, oktatási programokra lenne szükség az ajánlások, protokollok mentén történő ellátás javítására.

Az újszülöttek liquortereinek vizsgálatára irányuló ultrahangos kutatásunk eredményei alapján azt mondhatjuk, hogy az lumbál punkcióra használt csigolyaközök szintjében észlelt liquor mennyisége széles határok közt mozog. A 3. lumbális csigolyaközben szignifikánsan nagyobb mennyiségű gerincvelői folyadékot észleltünk a 4. csigolyaközhöz képest. Nem találtunk összefüggést a klinikai paraméterek (gesztációs kor, postnatális kor, születési súly, hossz, enterális folyadékbevitel aránya) és az észlelt liquor mennyisége között. Továbbá nem volt kapcsolat a ventrikuláris index-szel kifejezett, oldalkamrákban észlelt liquor mennyiség és a lumbális gerinc szintjében - liquor mennyiséget mérő - CSF% értékei között.

Szeptikus újszülöttek lumbálpunkciója meningitis kizárása miatt kifejezetten fontos. Bár a perinatális intenzív centrumokban, sürgősségi osztályokon az újszülöttkori lumbál punkció az egyik leggyakrabban végrehajtott beavatkozás, nagyon kevés kutatás vizsgálta az

újszülöttek liquortereit, az ezt befolyásoló klinikai tényezőket, az újszülöttkori lumbálpunkció nagy arányú sikertelenségének okát.

Az általunk észlelt liquor mennyiségének nagy variabilitása részben magyarázhatja a sikertelen lumbál punkciók egy részét. Különösen, ha azokra az újszülöttekre gondolunk, akiknek minimális mennyiségű liquort észleltünk az ultrahangos mérések során. Coley és munkatársai szerint az ultrahanggal észlelt keskeny subarachnoidális tér összefüggésben van a lumbál punkciók sikertelenségével. Ezek alapján kimondhatjuk, hogy a lumbálpunkciós helyek ultrahangos vizsgálata fontos és hasznos lehet a klinikai gyakorlatban.

Két kutatócsoport (Lo és mts. és Oulego-Eroz és mts.) ultrahanggal vizsgálta a subarachnoidális tereket újszülöttekben. Longitudinális UH metszeteket használtak, megadva subarachnoidális tér szélességét (SSW) különböző lumbál punkciós pozíciókban mérve. Oulego-Eroz és munkatársai szignifikáns összefüggést talált a gesztációs kor és az SSW között, emellett az ülő pozícióval és a gerinc flexiójával növekedett a filum terminale mögött mért SSW. Lo és munkatársai pozitív korrelációt észleltek az újszülöttek súlya és a mm-ben kifejezett SSW között, a fenti kutatással ellentétben nem találtak szignifikáns különbséget a különböző lumbálpunkciós pozíciókban mért SSW értékekben. A fenti tanulmányokban a subarachnoideális teret hosszmetseti ultrahang képeken vizsgálták, méretét abszolút értékben adták meg. A saját vizsgálatunk ezzel szemben keresztmetseti képeken, relatív mennyiséget - a durasákhoz arányítva – adja meg a liquor mennyiséget. A liquor mennyiség arányszámként való kifejezése magyarázhatja, hogy vizsgálatunk nem talált összefüggést az újszülött méreteivel. Azt gondoljuk, hogy a liquor relatív arányszámban való kifejezése precízebb, összehasonlíthatóbb, mint egy abszolút értéként kifejezett mérőszám.

Nem találtunk összefüggést a lumbális gerinccsatornában mért liquor mennyiség és a koponya UH során mért oldalkamrák tágassága közt. Ezen eredményeink szerint az agyi UH-on észlelt kamratágasság alapján nem lehet következtetni a lumbál punkció helyén levő liquor mennyiségre.

A magasabb lumbál punkciós lokalizációban észlelt nagyobb mennyiségű relatív liquor mennyiséget a gerinccsatorna első lumbális csigolyától kezdődő caudális irányú szűkülésével magyarázzuk. Ezek alapján a cauda equina:liquor arány caudális irányban emelkedik, ezzel párhuzamosan a CSF% csökken.

Tudományos kutatások azt feltételezik, hogy a súlyos dehidráció befolyásolja a liquor mennyiséget. Rankin és munkatársai azt vizsgálták, hogy pylorus stenosis miatt dehidrált csecsemők rehidráálásával változik-e a subarachnoidális tér tágassága. Eredményeikkel nem tudták bizonyítani, hogy az intravénásan adott bólus folyadék megnövelte volna a subarachnoidálisan mért liquorteret. Rankin és mtsai kutatásával szemben a jelen kutatásunk az első élethetükben levő újszülötteket vizsgálta, ami lehetőséget adott arra, hogy a születést követő első pár életnapon történő folyadék-átrendeződés alatti időszakban vizsgálhattuk őket, bár "extrém" dehidrációs állapotot ezen periódusban nem volt lehetőség vizsgálni. Vizsgálatunk kapcsán az enterális folyadékbevitel teljes összefolyadék bevitelhez való aránya és a liquortér tágassága közti összefüggést kerestük. Rankin vizsgálata szintén milliméterben, abszolút értékben határozta meg a subarachnoidális tér tágasságát, szemben az általunk használt relatív index-szel.

Kutatásunk egyik erőssége, hogy nagyszámú ($n = 208$) újszülött populációt ölel fel, mely során különböző gesztációs korú és születési súlyú újszülött liquortereit vizsgálhattuk. Ugyanazon kutató végezte az össze UH vizsgálatot, ezzel standardizálva a készített képek minőségét. Minden UH elvégzésekor egységes testhelyzetet használtunk, illetve az összes felvétel DICOM formátumban lett feldolgozva.

A kutatásunk legfőbb limitációja, hogy a kutatás részeként nem történt lumbál punkció egyik újszülöttnél sem. Az UH felvételeken történő gerinccsatorna körberajzolása szabad szem ellenőrzés mellett, ImageJ szoftver segítségével zajlott. Az echomentes liquor szürkeségi fokának meghatározása, bár a szoftver segítségével, de tulajdonképpen szubjektív módon, a tapasztalataink alapján történt. Annak ellenére, hogy enterális táplálás aránya széles harárokban belül változott, majdnem minden újszülött normohidrálási terven volt, így az dehidráció súlyos fokozatait vizsgálni nem tudtuk.

A legfrissebb nemzetközi populáció alapú, illetve multicentrumos vizsgálatok publikációja alapján az érett újszülöttek és a késői koraszülöttek korai szepszis incidenciája 0,25-0,95/1000. Az antibiotikummal kezelt újszülöttek aránya nagy varianciát mutat attól függően, hogy milyen ajánlást, protokollt használnak, illetve használnak-e szepszis-kalkulátort. A szepszis kalkulátorok az anyai rizikó faktorok, klinikai tünetek és a helyileg meghatározott szepszis incidencia alapján rizikóbecslést készítenek, és javaslatot ad, hogy az újszülöttet kezeljük-e antibiotikummal. Skandináv, amerikai, francia, brit és orosz szerzők publikált adatai szerint az antibiotikummal kezelt újszülöttek aránya országonként 1,2-10% között változik, illetve legtöbbször országokon belül is nagy varianciát mutat.

Saját adatainkat a nemzetközi irodalmi adatokkal összevetve láthatjuk, hogy az irányelv bevezetése előtti időszakban dokumentált 16-20% extrém magas antibiotikum használatot jelent. Ezzel szemben a 2017 és 2018 évekre számolt 2,3% illetve 2,7% még nemzetközi viszonylatban is elfogadható antibiotikum felhasználást mutat. Kutatásunk középpontjában a túlzott mértékű antibiotikum használat okának felkutatása is állt. A korábbi években számos esetben alkalmaztak „megelőzésképpen” antibiotikumot újszülöttkori fertőzés, szepszis gyanúja miatt olyan esetekben is, amikor az újszülötteknek nem voltak fertőzésre utaló klinikai tünetek. Az újszülöttek ezen esetekben átlagosan két napos antibiotikum kezelésben részesültek. Az indikációt ilyenkor anyai rizikófaktorok képezték, mint például pozitív anyai hüvelyváladék, anyai láz, chorioamnionitis, idő előtti burokrepedés, gondozatlan terhesség, intenzív kívüli szülés.

A 2018-2019 évek során antibiotikummal kezelt újszülöttek többségének (75-89%) volt klinikai tünete, a kezelést indikáló tünetek közül a légzésszavar volt a leggyakoribb. Mivel a megszületést követő adaptáció elhúzódásának tünetei igen hasonlóak a korai szepszisben észlelt tünetekkel, csupán a klinikum alapján igen nehezen differenciálható egymástól az infektív eredetű, rapid lefolyású betegség kezdeti fázisa és a benignus, kezelést nem igénylő adaptációs zavar. Több nemzetközi kutatás a klinikai tünetek sorozatos észlelését, az újszülött szoros obszervációját megbízható módszernek tartja a korai szepszis észlelésére és identifikálására, a felesleges antibiotikum kezelés elkerülésére. Egy francia több centrumos vizsgálat azt találta, hogy a klinikai tünetek prediktív értéke sokkal magasabb volt, mint az anyai rizikófaktorok figyelembe vétele. Ugyanez a kutatócsoport a köldökzsinór vérből meghatározott PCT

(procalcitonin) szerepét vizsgálva kimutatta $PCT > 0,6$ értéknek erős prediktivitását korai újszülöttkori szepszisre.

2017-ben megjelent magyar állásfoglalás az újszülöttkori szepszis egységes ellátásának céljából hozták létre, remélve, hogy az ajánlott kritérium rendszer mentén az antibiotikum használat mértéke is csökkenni fog. A fenti állásfoglalás 2017. második felében lett publikus, de annak provizorikus verziója alapján 2017. januárjától klinikánkon helyi protokollváltás történt, így az antibiotikum használat változását áttételesen a 2017-ben megjelent ajánlás következményének tekintjük.

Adatgyűjtésünk során azt észleltük, hogy a protokoll váltás előtt az „empirikus” antibiotikum terápiát minden esetben a születést követően pár órán belül elindították az újszülötteknél. 2017 után az antibiotikum terápia legfőbb indikációja a fertőzésre utaló klinikai tünetek jelenléte volt. Igen ritkán tünetmentes újszülött esetén is alkalmaztunk antibiotikum kezelést, ezen esetekben többszörösen terhelő anyai anamnézis, súlyos labor eltérések képezték az indikációt.

Az öt év adatainak retrospektív elemzése alapján 2017-től szignifikánsan csökkent az újszülöttkori korai szepszis indikációval adott antibiotikum használat, ezzel párhuzamosan nem nőtt a fertőzés tüneteit mutató újszülöttek száma, a szepszis incidenciája és a szepszissel összefüggésbe hozható mortalitás sem.

Jelen tanulmány nem terjedt ki az antibiotikummal kezelt újszülöttek esetében az antibiotikum használat hosszútávú következményeinek, szövődményeinek vizsgálatára. Hasonlóan a 2017 utáni antibiotikum használat csökkenésének másodlagos előnyeit sem elemeztük kutatásunkban. A jövőben érdemes lenne vizsgálni, hogy az „empirikus” terápia megszűnésével csökken-e az újszülöttek körében alkalmazott laboratóriumi beavatkozások száma.

Konklúzió

Kiemelten szükség van az újszülöttkori fájdalomról, fájdalom észlelésről szóló oktatásra, mivel adataink alapján számos ellátó a mai napig nem használ premedikációt az újszülöttek intubálásához. A 70 országot felölelő felmérésünk rámutatott az ellátók közti nagymértékű eltérésre az irányelvek és a klinikai gyakorlat terén. Ez figyelemfelhívás arra, hogy kifejezett igény van egy klinikai kutatásokra és tapasztalatokra épülő, nemzetközi ajánlásra az újszülöttkori intubációval kapcsolatosan.

A lumbál punkció helyén észlelt liquor mennyisége nagy variabilitást mutat, a felső, 3. csigolyaközben szignifikánsan több gerincvelői folyadékot észleltünk. Amennyiben azt feltételezzük, hogy a lumbál punkció sikerességét meghatározza a liquor mennyisége, a magasabban levő csigolyaköz az optimális újszülöttek lumbál punkciója esetén. A gerinc UH vizsgálat egy egyszerű, ismételhető és fájdalommentes vizsgálómódszer, ami kifejezetten alkalmas újszülöttek liquortereinek vizsgálatára. A lumbál punkciók kapcsán való CSF% mérés használata lényegesen javíthatja az újszülöttkori LP-k sikerességét.

Eredményeink azt mutatták, hogy a korai szepszis esetén alkalmazandó antibiotikum kezeléssel kapcsolatos új állásfoglalás bevezetése (2017) óta az antibiotikum használat szignifikáns

mértékben (16-20% vs. 2,3-2,7%) és biztonságosan, a mortalitás emelkedése nélkül csökkenthető volt. Az irányelv bevezetését követő évek antibiotikum felhasználása nemzetközi adatokkal összevetve is alacsonynak mondható.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném megköszönni dr. habil. Bereczki Csaba intézetvezető docens úrnak, az egyik témavezetőmnek, hogy lehetőséget adott arra, hogy a Gyermekklinikán dolgozhassak, és szakképzésem alatt 6 hónapot az Egyesült Királyságban tölthessek. Köszönöm a folyamatos támogatást és a tudományos útmutatásokat.

Nagy hálával tartozom a másik témavezetőmnek, dr. habil. Gyurkovits Zitának, aki a hozzáállásával nemcsak nekem, de sokaknak mutat példát a klinikai és tudományos munkájával. Nagyon sok köszönettel tartozok neki a sok jó és hasznos tanáccsal segítette a klinikai kutatásaimat és végig kísért és támogatott ezen az úton.

Lekötelezett vagyok a lengyel kolleganőknnek, Joanna Seliga-Siwecka-nak, akivel egy Salzburg OMI Seminar kapcsán ismerkedtem meg, a tudományos kutatás terén való elhivatottsága, látásmódja, a klinikai gyakorlati neonatológia iránt való szeretete nagyban befolyásolta a tudományos karrieremet.

Nagyon sok kollegának és barátoknak tartozok köszönettel a Gyerekklinikáról, akik barátságukkal, munkájukkal, elhivatottságukkal hozzájárultak az akadémiai és tudományos előrehajtásomat.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak a támogatást. Szeretném anyukámnak megköszönni azt, hogy segített azzá az emberré lenni, aki vagyok ma. A nyíltszívű és őszinte nagylányomnak, Eszternek, aki mindig ott van, ha szükségünk van rá; a melegszívű, okos fiamnak, Endrének, és drága Emmának, aki sokszor vigyázott a kicsi Emíliára, mikor dolgoztam vagy a kutatással foglalkoztam. A férjemnek, Krisztiánnak, hogy kitárta számunkra a világot, lehetővé tette, hogy külföldön éljünk, ezzel szélesítve a látókörünket.

Legvégül pedig szeretném a PhD munkámat édesapámnak ajánlani, aki nagyon büszke lenne rám, ha ma velünk lehetne.