

# A szteroidhormonok csodálatos világa a neonatológiában – az első 50 év

*Klinikai áttekintő közlemény és intézményi kohorszvizsgálat*

Pataki István dr.<sup>B</sup> ■ Balajthy András dr. ■ Kiss Csongor dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

Tanulmányukat a Szerzők Dr. Karmazsin László (1927–2012) debreceni gyermekgyógyász-professzor emlékének ajánlják

A Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján Karmazsin László professzor alapozta meg a korszerű neonatológiai intenzív betegellátást. A perinatológiai szakterület fejlődéséhez munkacsoportjának az újszülöttkori immunbiológia terén elért kutatási eredményei is hozzájárultak. A neonatalis antioxidáns rendszer vizsgálata nyomán fontos szerepet vállalt a koraszülöttséggel összefüggő kórképek patomechanizmusának feltárásában. A magzati fejlődésre és a perinatalis morbiditásra az antenatalis kortikoszteroid-profilaxis mellett egy endogén szteroidhormon, a D-vitamin is jelentős hatással bír. Karmazsin László professzor munkacsoportja világított rá a II-es típusú pneumocytákban és leukaemiás sejtekben található kortikoszteroid-receptoroknak az endogén hormonhatás kifejeződésében betöltött meghatározó szerepére. Közleményünkben e két tényező egymással is összefüggő vonatkozásait elemezzük a koraszülöttek kimenetelét illetően, az irodalmi adatok tükrében. Emellett beszámolunk a neonatalis intenzív centrumunkban végzett kohorszvizsgálat eredményeiről. A kis esetszámú (n: 37), igen kis születési súlyú koraszülöttekre fókuszáló vizsgálatban az elégtelen D-vitamin-szint és az újszülöttkori megbetegedések közötti lehetséges összefüggéseket elemeztük. Az általunk vizsgált elégtelen (<50 nmol/l) D-vitamin-szinttel rendelkező koraszülöttek csoportjában (6/37) – szemben az elégséges (50–75 nmol/l), illetve az optimális (>75 nmol/l) 25(OH)D-ellátottsággal rendelkezők csoportjával (31/37) – nagyobb arányban fordult elő a korai (1/6 vs. 0/31; p: 0,021) és a késői (1/6 vs. 1/31; p: 0,183) újszülöttkori fertőzés, a bronchopulmonalis dysplasia (3/6 vs. 8/31; p: 0,235), az enterocolitis necrotisans (1/6 vs. 1/31; p: 0,183), valamint a koraszülöttek retinopathiájának súlyos formája (1/6 vs. 0/31; p: 0,060). Az eltérés a korai fertőzések tekintetében bizonyult szignifikánsnak. Eredményeinket a kis esetszám korlátozó szerepét figyelembe véve kell értékelni.

Orv Hetil. 2025; 166(12): 443–449.

**Kulcsszavak:** perinatológia, kortikoszteroidok, kolekalciferol, D-vitamin-hiány

## The wonderful world of steroid hormones in neonatology – the first 50 years

*Clinical review article and institutional cohort study*

Professor László Karmazsin established the contemporary neonatal intensive care at the Department of Pediatrics of the University of Debrecen. His research group's achievements in the field of neonatal immunobiology contributed to advances in perinatology. Investigating the antioxidant system in neonates, he and his group played a major role in uncovering the pathomechanisms of conditions associated with prematurity. At the same time, corticosteroids, applied as antenatal prophylaxis, and another, endogenous steroid hormone, active vitamin D, have also been shown to significantly impact fetal development and perinatal morbidity. Professor Karmazsin's group pointed out to the relevance of corticosteroid receptors in mediating the effects of the hormone both in type II alveolar cells of neonates, as well as in leukemic cells. In this publication, we performed a literature review to analyze the interactions of these two steroid hormones on outcome results of the management of premature infants. Additionally, we report the results of a cohort study performed in the Neonatal Intensive Care Unit of the Department of Pediatrics of the University of Debrecen. In the presented small-sample study (n: 37), which focused on very low birth weight preterm infants, we examined the potential correlations between insufficient 25(OH)D levels and neonatal morbidities. In the group of preterm infants with insufficient (<50 nmol/L) 25(OH)D levels (N: 6/37) compared to those with sufficient (50–75 nmol/L) or optimal (>75 nmol/L) 25(OH)D levels (n: 31/37), higher incidences were observed in early (1/6 vs. 0/31; p: 0.021) and late (1/6 vs. 1/31; p: 0.183) neonatal infections, bronchopulmonary dysplasia (3/6 vs. 8/31; p: 0.235), necrotizing enterocolitis (1/6 vs. 1/31; p: 0.183), and the severe form of retinopathy of

prematurity (1/6 vs. 0/31; p: 0.060). The difference was statistically significant in the case of early infections. Our results should be evaluated considering the limiting role of the small sample size.

**Keywords:** perinatology, corticosteroids, cholecalciferol, vitamin D deficiency

Pataki I, Balajthy A, Kiss Cs. [The wonderful world of steroid hormones in neonatology – the first 50 years. Clinical review article and institutional cohort study]. *Orv Hetil.* 2025; 166(12): 443–449.

(Beérkezett: 2024. december 21.; elfogadva: 2025. január 4.)

### Rövidítések

1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihidroxi-D-vitamin; 25OHD = 25-hidroxi-D-vitamin; ADHD = (attention deficit hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar; BPD = bronchopulmonalis dysplasia; ESPGHAN = (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Európai Gyermek Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság; MBD = (metabolic bone disease) metabolikus csontbetegség; NE = nemzetközi egység; RDS = respiratorikus distressz-szindróma; SD = standard deviáció; SGA = (small for gestational age) a terhességi időhöz képest kis születési súly; VLBW = (very low birth weight) igen kis, 1500 g alatti születési súly

A perinatológiai ellátás terén az elmúlt öt évtizedben megvalósult fejlődésnek köszönhetően drámaian csökkent az újszülöttkori morbiditás és mortalitás [1], a koraszülés azonban továbbra is vezető halálokként szerepel az ötéves kor alatti gyermekpopulációban [2]. A koraszülés gyakorisága az irodalmi adatok alapján 4–16% között változik világszerte. 2020-ban a koraszülött gyermekek becsült száma globálisan 13,4 millióra volt tehető [3]. A koraszülöttség népegészségügyi jelentőségét a fentiek túl a különböző incidenciájú, következményes rövid és hosszú távú egészségkárosodások, a motoros, kognitív és pszichés fejlődési zavar, illetve érzékszervi fogyatékoság (például látás-, hallássérülés) előfordulása húzza alá [2, 4]. Ami nem változott az elmúlt 50 évben, az az antenatalis szteroidprofilaxis kiemelkedő szerepe a megelőzésben, hiszen ezáltal szignifikánsan csökkenthető a perinatalis és neonatalis halálozás, a respiratorikus distressz-szindróma (RDS), valamint valószínűsíthetően az intraventricularis vérzés és a fejlődésneurológiai deficit kockázata egyaránt [5, 6]. Újabb tényezőként merül fel egy másik szteroidhormonnak, az aktív D-vitaminnak a lehetséges kóroki szerepe az antenatalis és a korai postnatalis életben. Klinikai összefoglaló áttekintésünk e két kérdéskör egymással is összefüggő vonatkozásait elemzi, valamint saját adatokkal járulunk hozzá az igen kis, 1500 g alatti súlyú (VLBW-) koraszülöttek D-vitamin-ellátottságának átmetszeti képéhez, valamint a hiányos D-vitamin-ellátottsággal lehetséges módon összefüggő szövődmények elemzéséhez.

### Kortikoszteroid-profilaxis, kortikoszteroid-receptorok

Az első klinikai adatok ennek az eljárásnak a hatékonyságáról az 1970-es években keletkeztek [7, 8]. A nemzetközi munkacsoportokkal lényegében egyidejűleg a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán is megkezdődött az antenatalis dexametazonprofilaxis alkalmazása [9]. A Karmazsin László által a debreceni Gyermekgyógyászati Klinikán vezetett munkacsoport munkatársai az elsők között figyeltek fel arra, hogy a kortikoszteroid-hatás megfelelő kifejeződéséhez receptorokra van szükség. Ennek tisztázásához járultak hozzá a Karmazsin-laborban működő Kerepesi Terézia eredményei, melyek a glükokortikoid-receptorok kifejezett redukcióját az RDS kialakulásában meghatározó kóroki tényezőként azonosították [10, 11]. Későbbi kutatások igazolták a kortikoszteroid alapvető szerepét a felszínaktív „surfactant” proteinek génexpressziójának szabályozásában [12, 13]. A laboratóriumi vizsgálatok emellett hozzájárultak a glükokortikoid-receptoroknak egy másik jelentős betegség, a gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia kezelési eredményességét befolyásoló hatásának feltárásához is [14]. A kortikoszteroid-kezeléssel szemben mutatott rezisztencia továbbra is rossz prognosztikai jel akut lymphoblastos leukaemiában, ugyanakkor *in vitro* kísérletek eredménye alapján, kortikoszteroidreceptor-érzékenyítő segítségével, a kortikoszteroid-receptorok új terápiás támadáspontként is használhatók a jövőben [15].

### A kortikoszteroidok és az antioxidáns rendszer összefüggései

A kortikoszteroid-profilaxis másik érdekes, klinikailag releváns tudományos vonatkozása az antioxidáns rendszerre, ezáltal számos koraszülött-patológiai kórképre (bronchopulmonalis dysplasia, koraszülöttek retinopathiája, periventricularis leukomalacia, enterocolitis necroticans) gyakorolt hatása volt [16], amelyet Karmazsin László a munkatársaival, Lakatos Lajossal, Oroszlán Györggyel és Balla Györggyel ugyancsak behatóan és eredményesen tanulmányozott [17–20]. A születést

követően a vérben az oxigén koncentrációja és használata egyaránt jelentősen fokozódik a magzati korhoz képest, ami a képződő reaktív-oxigén-intermedierek mennyiségének robbanásszerű emelkedéséhez vezet [21]. Tekintettel az újszülöttkorban csökkent hatékonysággal működő antioxidáns védelmi rendszerre [22], érett újszülötteknél, de különösen koraszülötteknél a reaktív gyökök által okozott károsodás kockázata nagy [23, 24]. Az oxidatív stressz csökkentése útján a koraszülöttek kimenetele javítható [25, 26]. Az antenatalis kortikoszteroid-profilaxis antioxidáns és antiinflammációs hatására ma már metabolomikai bizonyítékok is rendelkezésre állnak [27].

## Egy másik szteroidhormon, az aktív D-vitamin

Napjainkban figyeltek fel alapkutatók és klinikusok arra a tényre, hogy a koraszülöttek postnatalis állapotára nemcsak a kortikoszteroid-profilaxis hat kedvezően, hanem egy másik szteroidhormon is. Ez a D-vitaminból a szervezetben képződő és hatását ugyancsak szteroidreceptorok közvetítésével kifejtő aktív  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [28]. *In vitro*, molekuláris biológiai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a kortikoszteroid és a D-vitamin közös szignalizációs útvonalon keresztül fejti ki pozitív hatását a felületaktív anyag termelésére [29]. Továbbá szinergista módon a kortikoszteroid-profilaxis a D-vitaminreceptor transzkripciójának fokozása útján felerősíti az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  fiziológiai hatásait [30, 31], míg a D-vitamin a glükokortikoid-receptor kifejeződését fokozza [32].

## A D-vitamin szerepe a várandósság idején és újszülöttkorban

A D-vitamin központi funkciója a csontanyagcserében jól ismert. Emellett azonban számos tanulmány igazolta a D-vitaminnak az embrionális fejlődésben betöltött meghatározó szerepét: részt vesz a sejtproliferáció és -differenciálódás, az apoptózis és az angiogenesis szabályozásában, beleértve a magzati tüdőfejlődést is [33–35]. A  $25(\text{OH})\text{D}$ -t a hosszú féléletideje (15–25 nap) alkalmassá teszi a D-vitamin-status ellenőrzésére, követésére [36, 37]. A köldökzsinórvér  $25(\text{OH})\text{D}$ -szintje pedig szoros korrelációt mutat az anyai D-vitamin-statusszal [38–40]. A D-vitamin széles körű, sok szerv működését és fejlődését meghatározó, befolyásoló élettani hatásai arra engednek következtetni, hogy a várandósság idején kiemelkedően fontos a megfelelő anyai D-vitamin-szint biztosítása [41]. Az anyai D-vitamin-hiány káros anyai és neonatalis következményeit egy friss metaanalízis értékeli. A klinikai adatok elemzése alapján a várandós anyák D-vitamin-hiánya megnöveli a vetélés, a praecclampsia, a gestációs diabetes és a bakteriális vaginosis, valamint a koraszülés, a gestációs korhoz képest kis születési súly

(SGA), illetve a gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) és az autizmus-spektrumzavar kialakulásának kockázatát [42, 43]. A csökkent D-vitamin-szint kóroki szerepét nemcsak a koraszülöttek intraventricularis vérzésének, de a felnőttkori cerebrovasculáris betegségeknek a kialakulásában is feltételezik [44, 45]. Várandósság mellett a D-vitamin-hiány prevalenciája széles tartományban változik (6,6–95%), aminek hátterében földrajzi, szocioökonómiai és kulturális okok is azonosíthatók [46–48]. A várandósság idején az optimális napi D-vitamin-adag tekintetében egyelőre nincs nemzetközi konszenzus [49, 50], számos klinikai vizsgálat eredménye azonban arra utal, hogy a napi 4000 NE D-vitamin bevétele biztonságos, és jelentős mértékben csökkenti a D-vitamin-hiánnyal vagy csökkent D-vitamin-szinttel összefüggő anyai és neonatalis kockázatokat [51, 52]. A fentiek ismeretében nem meglepő, hogy két metaanalízis is szoros korrelációt talált a korai, az első 24 órában meghatározott neonatalis szérumban D-vitamin-szint és az RDS között, melyek tanúsága szerint az alacsony D-vitamin-szint jelentős kockázati tényezőként szerepel az RDS kialakulásában [53, 54]. A koraszülöttek krónikus tüdőbetegsége, a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) multifaktoriális kórkép [55]. A D-vitaminnak a tüdőfejlődésben betöltött funkciója, antioxidáns és antiinflammációs hatása ante- és postnatalis korban egyaránt klinikai jelentőséggel bír [56, 57]. Állatkísérletek és klinikai vizsgálatok eredményei támasztják alá, hogy a D-vitamin-hiány talaján bronchialis hiperreaktivitás, emelkedett légúti ellenállás, csökkent tüdőcompliance és fokozott légúti gyulladás alakulhat ki [58, 59]. Egy több mint 900 koraszülött adatait feldolgozó metaanalízis szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy a korai postnatalis szakban felismert D-vitamin-hiány szignifikánsan növeli a BPD kialakulásának kockázatát [60].

A Debreceni Egyetem Neonatológiai Centrumában 2023 májusában dolgoztuk át a koraszülöttek metabolikus csontbetegségének (MBD) megelőzését szolgáló osztályos protokollunkat az ESPGHAN 2023-ban publikált, az 1800 g alatti születési súlyú koraszülöttek táplálására vonatkozó irányelveinek ismeretében. A protokoll részeként a D-vitamin-szint meghatározására is sor kerül az MBD szempontjából nagy rizikó csoportba tartozó VLBW-koraszülöttek esetében.

## Anyag és módszer

2023. 06. 01. és 12. 31. között 51 VLBW-koraszülöttet (átlag gestációs kor a születéskor, terhességi hetekben: 29,45, SD: 3,16; átlag születési súly: 1100,39 g, SD: 306,75) vettünk fel Neonatológiai Intenzív Osztályunkra. Az új, módosított osztályos gyakorlat úgymond tanuló időszakát jelzi, hogy ebben a periódusban összesen 37/51 gyermeknél (átlag gestációs kor a születéskor, terhességi hetekben: 29,73, SD: 3,18; átlag születési súly: 1109,73 g; SD: 301,55) végeztük el a születést követő 3 héten belül a  $25(\text{OH})\text{D}$ -szérumszint vizsgálatát.

1. táblázat | A vizsgálatunkban szereplő koraszülöttek perinatalis jellemzői és morbiditásai

	D-vitamin-szint: 50 nmol/l >	D-vitamin-szint: 50 nmol/l ≤	p-Érték
A betegek száma	6	31	–
A fiúk aránya	4 (66,7%)	15 (48,4%)	0,405
D-vitamin-szint (átlag, szórás)	40,71 ± 8,91	79,20 ± 23,84	<0,001
Gestációs hét születéskor (átlag, szórás)	30,5 ± 3,08	29,58 ± 3,22	0,527
Születési súly (átlag, szórás)	1266,66 ± 186,73	1079,35 ± 312,13	0,167
SGA	1 (16,7%)	11 (35,5%)	0,367
Sectio caesarea	4 (66,7%)	27 (87,1%)	0,214
Apgar – 1 perc <4	1 (16,7%)	0	0,162
Apgar – 5 perc <4	0	0	–
Antenatalis kortikoszteroid-profilaxis	4 (66,7%)	25 (80,6%)	0,591
Chorioamnionitis	0	4 (12,9%)	0,476
Mortalitás	0	1 (3,2%)	0,656
Keringéstámogatás az első 72 életórában	0	0	–
Korai neonatalis fertőzés	1 (16,7%)	0	0,021
Késői neonatalis fertőzés	1 (16,7%)	1 (3,2%)	0,183
Surfactantkezelés	3 (50,0%)	18 (58,1%)	0,715
Gépi lélegeztetés	1 (16,7%)	9 (29,0%)	0,532
Bronchopulmonalis dysplasia (BPD)	3 (50,0%)	8 (25,8%)	0,235
Enterocolitis necrotisans (NEC)	1 (16,7%)	1 (3,2%)	0,183
Sebészi beavatkozást igénylő NEC	0	1 (3,2%)	0,838
Koraszülöttek retinopathiája (ROP)	1 (16,7%)	7 (22,6%)	0,751
Lézeres fotokoagulációt igénylő ROP	1 (16,7%)	0	0,060
Intraventricularis vérzés st. III–IV.	0	2 (6,5%)	0,729
Periventricularis leukomalacia	0	2 (6,5%)	0,698
Túlélés morbidítások nélkül	4 (66,7%)	26 (83,9%)	0,325

SGA = a terhességi időhöz képest kis születési súly

A 25(OH)D-, kolekalciferolszint meghatározására a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében alkalmazott, standardizált, minőségbiztosított eljárással került sor. A 37 VLBW-koraszülött perinatalis jellemzőit és morbiditásait az 1. táblázatban tüntettük fel. A statisztikai vizsgálatok során a folyamatos változók esetében párosítatlan Student-féle *t*-tesztet, a kategorikus változóknál Pearson-féle  $\chi^2$ - vagy Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A statisztikai analízist SPSS V.25 program (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével végeztük el. Szignifikánsnak tekintettük az eltéréseket  $p < 0,05$  esetén.

## Eredmények

A vizsgált populációban az átlagos 25(OH)D-szint 72,96 nmol/l-nek adódott (SD: 26,30), 6/37 koraszülöttnél elégtelen, <50 nmol/l volt a 25(OH)D-koncentráció, 17/37 gyermeknél elégséges, 50–75 nmol/l tartományba eső érték, míg a fennmaradó 14/37 esetben optimális, azaz >75 nmol/l 25(OH)kolekalciferol-szérumszint igazolódott.

Az elvégzett statisztikai analízis alapján az általunk vizsgált elégtelen, <50 nmol/l D-vitamin-szinttel rendelkező koraszülöttek csoportjában (6/37) – szemben

az elégséges, illetve optimális 25(OH)D-szinttel rendelkezők csoportjával (31/37) – a vizsgálati időszakban gyakrabban fordult elő korai (1/6 vs. 0/31; p: 0,021) és késői (1/6 vs. 1/31; p: 0,183) újszülöttkori fertőzés. Az infekció kórokozója mindhárom esetben azonosítható volt (*Treponema pallidum*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). A további morbiditások vonatkozásában az eredmények azt mutatták, hogy az elégtelen 25(OH)D-szinttel rendelkező koraszülötteknél a BPD (3/6 vs. 8/31; p: 0,235), az enterocolitis necroticans (1/6 vs. 1/31; p: 0,183) és a koraszülöttek retinopathiájának súlyos formája (1/6 vs. 0/31; p: 0,060) szintén nagyobb arányban jelentkezett. Az eltérés kizárólag a korai fertőzések vonatkozásában bizonyult szignifikánsnak.

A felületaktív anyag adását (3/6 vs. 18/31; p: 0,715) és az invazív lélegeztetési igényt (1/6 vs. 9/31; p: 0,532) illetően nem találtunk lényeges különbséget a két csoport között. A morbiditások nélküli túlélés az elégséges, illetve optimális D-vitamin-szinttel rendelkezők csoportjában fordult elő nagyobb hányadban (4/6 vs. 26/31; p: 0,325) a vizsgálat időtartama alatt.

## Megbeszélés

Eredményeinket az alacsony esetszám korlátozó szerepét figyelembe véve kell értékelni. Az alacsony mintaszám csökkenti a vizsgálat statisztikai erejét, illetve annak valószínűségét, hogy egy statisztikailag szignifikáns eltérés valódi hatást jelenítsen meg [61], ennek megfelelően eredményeink ok-okozati összefüggések feltárására nem alkalmasak. A D-vitamin-ellátottságot kifejező 25(OH)D-szérumszint a vizsgálatba vont koraszülöttek közel ötödében elégtelen volt, és csupán a csoport kisebb felében bizonyult optimálisnak. A 25(OH)D felezési idejének (15–25 nap) ismeretében a fenti adatok az anyai D-vitamin-statusra is utalnak, ez pedig azt valószínűsíti, hogy a vizsgált csoportban az édesanyák nagyobb részének (23/37) alacsony D-vitamin-szintje volt a peripartum időszakban. A vizsgálatunkban szereplő koraszülöttek esetében az anyai D-vitamin-szintre vonatkozó adatok nem álltak rendelkezésre. A várandósok D-vitamin-hiányának hazai prevalenciáját felmérő vizsgálat egyelőre nem történt. A perinatológiai ellátás célja, hogy a koraszülöttek várható egészségfüggő életminősége minél jobban közelítsen az érett újszülöttekéhez. A kortikoszteroid-profilaxis és a megfelelő anyai D-vitamin-szint biztosítása az ellátás fontos pilléreit képezik. Egy friss közlemény tanúsága szerint a postnatalis dexametazonkezelés jelentősen képes növelni a cerebrális paresis nélküli túlélést a BPD-re nézve nagy kockázatú koraszülötteknél [62], ami arra utal, hogy a postnatalis kortikoszteroid-kezelés célzott, jól megválasztott betegcsoportban történő alkalmazása a várható életminőség további javulását eredményezheti [63, 64].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* P. I.: A közlemény áttekintő részének összeállítása, megírása, a kohorszvizsgálat adataiból végzett statisztikai elemzés eredményeinek értelmezése, összefoglalása. B. A.: A kohorszvizsgálat adatainak statisztikai elemzése, az eredmények értelmezése. K. Cs.: A közlemény áttekintő részének összeállítása, megírása, szerkesztése, a kohorszvizsgálat adataiból végzett statisztikai elemzés eredményeinek értelmezése, összefoglalása, a közlemény véleményezése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A 25(OH)D-szint meghatározása a Debreceni Orvostudományi Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. Az adatgyűjtésben nyújtott segítségért köszönetet mondunk *Taracközi Dániel*nek, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kara V. éves hallgatójának.

## Irodalom

- [1] Berger TM, Fontana M, Stocker M. The journey towards lung protective respiratory support in preterm neonates. *Neonatology* 2013; 104: 265–274.
- [2] Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–2019: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: 106–115. Erratum: *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6: e4.
- [3] Ohuma E, Moller AB, Bradley E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2023; 402: 1261–1271. Erratum: *Lancet* 2024; 403: 618.
- [4] Barfield WD. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018; 45: 565–577.
- [5] McPherson C, Wambach JA. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm neonates. *Neonatal Netw.* 2018; 37: 169–177.
- [6] McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD004454.
- [7] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515–525.
- [8] Morrison JC, Whybrew WD, Bucovaz ET, et al. Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 131: 358–366.
- [9] Nagy Gy, Kardos Z, Pohánka O, et al. Prevention of respiratory distress syndrome prior to delivery using steroids. [Steroidprophylaxe des Atemnotsyndroms vor der Geburt.] *Zentralbl Gynaekol.* 1977; 99: 610–617. [German]
- [10] Kerepesi T, Arányi P. Glucocorticoid receptors in circulating lymphocytes of premature infants and newborns. *Acta Paediatr Hung.* 1983; 24: 343–347.
- [11] Kerepesi T, Arányi P. Low levels of glucocorticoid binding sites in circulating lymphocytes of premature infants suffering from

- hyaline membrane disease. *J Steroid Biochem.* 1985; 22: 151–154.
- [12] Ballard PL, Hawgood S, Liley H, et al. Regulation of pulmonary surfactant apoprotein SP 28-36 gene in fetal human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 9527–9531.
- [13] Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW, et al. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996; 14: 599–607.
- [14] Kiss C, Kovács I, Kerepesi T, et al. Clinical significance of glucocorticoid receptors in acute leukaemia. Preliminary observations in Hungary and review of the literature. *Acta Paediatr Hung.* 1987; 28: 127–135.
- [15] Toscan CE, Jing D, Mayoh C, et al. Reversal of glucocorticoid resistance in paediatric acute lymphoblastic leukaemia is dependent on restoring BIM expression. *Br J Cancer* 2020; 122: 1769–1781.
- [16] Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol Neonate* 2005; 88: 228–236.
- [17] Oroszlán Gy, Lakatos L, Matkovics B, et al. Antioxidant effects of D-penicillamine in the neonatal period. [A D-Penicillamin antioxidáns hatásai újszülöttkorban.] *Gyermekgyógyászat* 1981; 32: 564–570. [Hungarian]
- [18] Karmazsin L, Balla Gy, Gömöry A, et al. Investigation of lipid peroxidation during intravenous oxygenation under experimental conditions. [Lipidperoxidáció vizsgálata vénás oxigénadás során kísérleti körülmények között.] *Kísérl Orv Tud.* 1987; 39: 342–348.
- [19] Karmazsin L, Oláh VA, Balla G, et al. Serum antioxidant activity in premature babies. *Acta Paediatr Hung.* 1990; 30: 217–224.
- [20] Matkovics B, Karmazsin L, Kalász H. (eds.) Radicals, ions and tissue damage. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1990.
- [21] Vento M, Aguar M, Escobar J, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2945–2955.
- [22] Frank L, Sosenko RS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr.* 1987; 110: 9–14.
- [23] Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1–4.
- [24] Comporti M, Signorini C, Leoncini S, et al. Plasma F2-isoprostanes are elevated in newborns and inversely correlated to gestational age. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 724–732.
- [25] Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, et al. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Ital J Pediatr.* 2020; 46: 100.
- [26] Balajthy A, Kovács PE, Márki M, et al. Trends in the management of respiratory distress syndrome in very preterm infants transferred to the Clinical Center of the University of Debrecen. [A respirációs distressz szindróma kezelésének trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 571–576. [Hungarian]
- [27] Valerio E, Meneghelli M, Stocchero M, et al. The impact of antenatal corticosteroids on the metabolome of preterm newborns: an untargeted approach. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 5860.
- [28] Phokela SS, Peleg S, Moya FR, et al. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ . *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 289: L617–L626.
- [29] Tillis CC, Huang HW, Bi W, et al. Glucocorticoid regulation of human pulmonary surfactant protein-B (SP-B) mRNA stability is independent of activated glucocorticoid receptor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011; 300: L940–L950.
- [30] Hidalgo AA, Trump DL, Johnson CS. Glucocorticoid regulation of the vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121: 372–375.
- [31] Hidalgo AA, Deeb KK, Pike JW, et al. Dexamethasone enhances  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  effects by increasing vitamin D receptor transcription. *J Biol Chem.* 2011; 286: 36228–36237.
- [32] Mahboub B, Al Heialy S, Hachim MY, et al. Vitamin D Regulates the expression of glucocorticoid receptors in blood of severe asthmatic patients. *J Immunol Res.* 2021; 2021: 9947370.
- [33] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
- [34] Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, et al. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 308: L587–L602.
- [35] Chen L, Wilson R, Bennett E, et al. Identification of vitamin D sensitive pathways during lung development. *Respir Res.* 2016; 17: 47.
- [36] Lips P. Relative value of 25(OH)D and  $1,25(OH)_2D$  measurements. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1668–1671.
- [37] Jones KS, Assar S, Harnpanich D, et al.  $25(OH)D_2$  half-life is shorter than  $25(OH)D_3$  half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3373–3381.
- [38] Novakovic B, Galati JC, Chen A, et al. Maternal vitamin D predominates over genetic factors in determining neonatal circulating vitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 188–195.
- [39] Jacquemyn Y, Ajaji M, Karepouan N. Vitamin D levels in maternal serum and umbilical cord blood in a multi-ethnic population in Antwerp, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013; 5: 3–5.
- [40] Karras SN, Shah I, Petroczi A, et al. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. *Nutr J.* 2013; 12: 77.
- [41] Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 429.e1–e9.
- [42] Chien MC, Huang CY, Wang JH, et al. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: an umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Nutr Diabetes* 2024; 14: 35.
- [43] Mutlu N, Esra H, Begum A, et al. Relation of maternal vitamin D status with gestational diabetes mellitus and perinatal outcome. *Afr Health Sci.* 2015; 15: 523–531.
- [44] Boskabadi H, Zakerihamidi M, Faramarzi R. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intra-ventricular hemorrhage: a cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2018; 16: 429–434.
- [45] Pál É, Ungvári Z, Várbíró S, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cerebrovascular diseases. [A D-vitamin-hiány mint a cerebrovasculáris betegségek kockázati tényezője.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1958–1968. [Hungarian]
- [46] Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180: P23–P54.
- [47] Wyskida M, Owczarek A, Szybalska A, et al. Socio-economic determinants of vitamin D deficiency in the older Polish population: results from the PolSenior study. *Public Health Nutr.* 2018; 21: 1995–2003.
- [48] Hussain T, Eimal Latif AH, Malik S, et al. Vitamin D deficiency and associated risk factors in muslim housewives of quetta, pakistan: a cross-sectional study. *Cureus* 2021; 13: e17643.
- [49] Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142–1152.
- [50] Institute of Medicine of the National Academies (US). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press; Washington, DC, 2010.

- [51] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2341–2357. Erratum: *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 3001.
- [52] Dahma G, Neamtu R, Nitu R, et al. The influence of maternal vitamin D supplementation in pregnancies associated with pre-eclampsia: a case-control study. *Nutrients* 2022; 14: 3008.
- [53] Zang R, Zhang Y, Zhang H, et al. Association between vitamin D level and neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022; 9: 803143.
- [54] Kim YJ, Lim G, Lee R, et al. Association between vitamin D level and respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2023; 18: e0279064.
- [55] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723–1729.
- [56] Mandell E, Seedorf GJ, Ryan S, et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 309: L1018–L1026.
- [57] Saadon A, Ambalavanan N, Zinn K, et al. Effect of prenatal versus postnatal vitamin D deficiency on pulmonary structure and function in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56: 383–392.
- [58] Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 337–346.
- [59] Foong RE, Bosco A, Jones AC, et al. The effects of in utero vitamin D deficiency on airway smooth muscle mass and lung function. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 53: 664–675.
- [60] Park HW, Lim G, Park YM, et al. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15: e0235332.
- [61] Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14: 365–376. Erratum: *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14: 451.
- [62] Doyle LW, Mainzer R, Cheong JL. Systemic postnatal corticosteroids, bronchopulmonary dysplasia, and survival free of cerebral palsy. *JAMA Pediatr.* 2025; 179: 65–72.
- [63] Kim SW, Andronis L, Seppänen AV, et al. Health-related quality of life of children born very preterm: a multinational European cohort study. *Qual Life Res.* 2023; 32: 47–58.
- [64] Varni JW, Burwinkle TM, Sherman SA, et al. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy: hearing the voices of the children. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 592–597.

(Pataki István dr.,  
 Debrecen, Csonka u. 7., 4029  
 e-mail: ipataki@med.unideb.hu)

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány és a Kútvölgyi Klinika Alapítvány közösen pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvos-biológiai kutatással foglalkozó személyek számára.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás, vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva kardiovaszkuláris és anyagcsere betegség területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2025. május 1.** (elbírálásának határideje: 2025. május 20.) A Kuratórium által odaítélésre kerülő díj: I. helyezett nettó 250 000 Ft. II. díj nettó 150 000 Ft, III. helyezett nettó 100 000 Ft.

A pályázatot a [palyazat@romicsalapitvany.hu](mailto:palyazat@romicsalapitvany.hu) e-mail címre elektronikus aláírással ellátva (ügyfélkapuval létrehozott AVDH aláírás is megfelelő), PDF formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 10.000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A PDF fájl mérete nem haladhatja meg a 25 MB-ot. A pályázathoz a fentiekhez azonos módon, külön PDF formátumú fájlban mellékelni kell rövid szakmai életrajzot, a születési idő, lakcím e-mail és telefonelérhetőségek megjelölésével. A szakmai önéletrajz végén nyilatkozni kell, hogy a pályázó a közölt személyes adatoknak a Romics Alapítvány által történő kezeléséhez hozzájárul, tudomásul veszi, hogy a Kuratórium minden tagja megismerheti adatait és pályázatát. A pályázatot papíron kinyomtatott formában **nem kell** megküldeni.

Az Alapítvány adatairól, működéséről az alapítvány honlapján – [www.romicsalapitvany.hu](http://www.romicsalapitvany.hu) – található információ.