

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A tápláltsági állapot összefüggése gyermekkori
neoplasztikus és gyulladásos bélbetegségekkel**

Dr. Kadenczki Orsolya

Témavezető: Prof. Dr. Kiss Csongor



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2023

A tápláltsági állapot összefüggése gyermekkori neoplasztikus és gyulladásos bélbetegségekkel

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kadenczki Orsolya általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológiai programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Kiss Csongor, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Benkő Ilona, PhD
Dr. Alizadeh Hussain, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tóth Attila, MTA doktora
tagok: Dr. Benkő Ilona, PhD
Dr. Alizadeh Hussain, PhD
Prof. Dr. Blaskó György, MTA doktora
Dr. Oláh Zsolt, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
„A” épületének előadóterme, 2024. április 2. 13:00 óra.

I. BEVEZETÉS

A tápláltsági állapot felmérése és értékelése a betegellátás szerves része, hiszen a kóros tápláltsági állapot jelentősen befolyásolhatja a betegség kimenetelét, illetőleg önmagában is kezelést igénylő kórállapotot képvisel. A felmérés elsődleges célja a tápanyag és kalória hiányának vagy túlzott bevitelének minél korábbi felismerése. Egyelőre nem létezik olyan módszer, mely önmagában képes lenne egy gyermek állapotát összefogóan, egzakt módon megbecsülni, ezért különböző módszerek kombinált alkalmazása javasolt.

A tápláltsági állapotban bekövetkező kóros változások felismeréséhez a gyermek felmérése elengedhetetlen része a betegvizsgálatnak, így lehetséges akut és krónikus senyvesztő betegségek miatt bekövetkező eltérések észlelése. Nemcsak az alul-, hanem a túltáplált, obese gyermekek szűrése is indokolt, különösen a gyermekkori elhízás világszerte megfigyelhető jelenléte és prevalenciájának növekedése miatt.

A malnutríció fogalma (rossz tápláltság) az egyén energia- és/vagy tápanyagbevitelének hiányosságát, eltúlzottságát vagy egyensúlyának hiányát jelenti, mely mérhető káros hatást gyakorol a test összetételére, funkciójára és klinikai kimenetelére. A malnutríció egyrészt jelenthet alultápláltságot, mely magában foglalja a sorvadást, az éhezést és az alacsony súlyt, valamint a mikrotápanyagok hiányát vagy elégtelenségét. Az alacsony testtömegű gyermek lehet sorvadtnak, éhezhet vagy egyidejűleg mindkét állapot is jelen lehet. A malnutríció spektrum másik lehetősége a túlsúly és az elhízás. Paradoxonnak tűnik, de megállapítható, hogy az alul- és túltápláltság egyes elemei keveredhetnek, és egy adott személy egészségét egyszerre károsíthatják. Ez az állapot akár még testtömeg alapján túlsúlyos vagy obese gyermekeket is sújthat, és különösen kifejezetté válhat egyéb társuló betegség, illetőleg annak kezelése következtében rosszul/alultápláltnak váló gyermekekben. Az alultápláltság egyik legfontosabb következménye a kedvezőtlen betegség kimenetel, legyen szó a beteg haláláról vagy az elvárttal szemben rosszabb terápiás válaszról, de elengedhetetlen megemlíteni a beteg rossz életminőségét is.

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1. Gyermekkori malnutríció hazánkban

Ma Magyarországon az alultápláltság igen alacsony arányban fordul elő mind kisdied, mind kisiskolás korban, mértéke fokozatosan csökken 8%-ról az 5-19 évesek között tapasztalt 1.5%-ig. Ezzel szemben az elhízás prevalenciája ennél kifejezettebb testtömeg index (BMI) alapján megítélve, és a kisgyermekkortól fokozatosan növekszik 18 éves korig, elérve a 12.6%-ot.

II.2. Gyermekkori neoplasztikus betegségek

Becslések szerint évente 400.000 0-19 éves gyermek és serdülő betegszik meg neoplasztikus („rákos”) megbetegedésben világszerte. A daganatos megbetegedések a gyermekek és serdülők vezető halálozási okai a baleseteket követően. Magas jövedelmű országokban a daganatos gyermekek több mint 80%-a meggyógyul, az alacsony jövedelmű országokban ez az arány a 30%-ot nem éri el. A földrajzi elhelyezkedésen túl a túlélést befolyásolja a daganat típusa (akut limfoblasztos leukémiában (ALL) meghaladja a 80%-ot), stádiuma, a kezelés során alkalmazott gyógyszerek és azok által okozott mellékhatások, a kezeléshez társuló szövödmények, mint a fertőzések. A gyermekkori daganatok kialakulása jelen tudásunk szerint nem előzhető meg és szűrővizsgálatok sem alkalmasak hatékony, korai felismerésükre. Ugyanakkor a túlélés esélye növelhető a korai diagnózissal, a megfelelő terápiás protokollok alkalmazásával és a szupportációs kezelés teljes körű használatával, melynek része a táplálásterápia is.

Magyarországon évente mintegy 700-800 gyermek részesül daganatellenes kezelésben. Az Országos Gyermektumor Regiszter adatai szerint 2015-2019 között 1115 0-14 éves gyermeknél diagnosztizáltak rosszindulatú hematológiai vagy szolid tumoros betegséget.

II.3. A jó tápláltsági állapot jelentősége gyermekkori neoplasztikus betegségekben

A daganatos betegség kezelése során kialakuló malnutrícióhoz, azon belül mind az alultápláltsághoz és az obezitáshoz a relapszus és a mortalitás, illetve fertőző betegségek kialakulásának nagyobb rizikója társul. A daganatbeteg gyermek tápláltsági állapota befolyásolja a kezelést (alkalmazott gyógyszerdózis), a kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat, a szupportív ellátást, a gyógyulást. A legtöbb gyermek tápláltsági állapotára maga a betegség

is hatással van. Sajnos még ma sem ismernek fel sok alultáplált daganatos gyermeket időben, és ezért nem is részesítik megfelelő táplálásterápiában őket.

A daganat típusától függően a kezelés ideje alatt a betegek 30-80%-ánál fogyás következik be, szolid tumorokban kifejezettebben, mint hematológiai rosszindulatú betegségekben. A súlycsökkenés a betegség fontos prognosztikai tényezője; minél nagyobb mértékű a fogyás, annál rövidebb a túlélési idő. A testtömeg több, mint 20%-át meghaladó, jelentős mértékű fogyás nem fordítható vissza táplálék-kiegészítőkkel.

Az obezitás világszerte emelkedő prevalenciájával párhuzamosan problémája megjelent a gyermekkori neoplasztikus betegséggel küzdő, elsősorban leukémiás betegek között is mind a diagnózis idején, mind a kezelés alatt és a kezelést követően is. A diagnózis idején túlsúlyos gyermekek teljes és eseménymentes túlélési mutatói elmaradnak a megfelelő tápláltsági állapotú társaikhoz képest. A fokozott mortalitást elsődlegesen a relapszus fokozott kockázatához és a gyógyszerek metabolizmusában bekövetkezett változásokhoz kötik.

A gyermek növekedése és fejlődése során folyamatosan változnak az élettani folyamatok, így a gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinámiája is. Ennek következtében a gyógyszerek toxicitási profilja, előre nem látható hatékonysága potenciálisan kifejezetten káros következményekkel járhat különösen az alultáplált vagy épp túlsúlyos, obez daganatbeteg gyermek kezelése során. A gyógyszer dózisok kalkulációjához szükséges ideális testtömeg és testösszetétel ismerete a jövőben a kemoterápiás kezelés megtervezésének alapját jelentheti.

II.4. Tumor cachexia

A cachexia a végstádiumban lévő betegek visszafordíthatatlan sorvadását jelenti. Krónikus gyulladásos állapotokhoz és rákos megbetegedéshez társul. A tumor cachexiát jelentős testsúlycsökkenés, étvágytalanság, gyengeség és vérszegénység, illetve szisztémás gyulladás, negatív fehérje- és energiaegyensúly, valamint a zsírmentes testtömeg akaratlan elvesztése jellemzi zsírszövet veszteséggel vagy anélkül. Klinikailag a tumor cachexia gyermekeknél gyarapodási és növekedési képtelenségben nyilvánul meg. A cachexia állapotában a szervezet tápanyaghiányt érzékelve más energiaforrásokhoz, a vázizomzathoz és a zsírszövethez nyúl, ennek megfelelően a súlyvesztés a zsírszövet és a vázizomtömeg egyenlő mértékű elvesztéséből fakad. A gyermek agyának mielinizációja és a daganatos betegség kezelésével egyidőben jelenlévő növekedés, fejlődés miatt a cachexia minél korábbi felismerése és megelőzése, hatékony kezelése táplálásterápiával, étvágy fokozókkal

elengedhetetlen a későbbi lehetséges irreverzibilis szomatikus és mentális fejlődés sérülésének elkerülése céljából is.

II.5. Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegség (IBD) a gyomor-bél traktus krónikus gyulladásos betegsége, mely klinikailag Crohn-betegséget (CD), fekélyes vastagbélgyulladást (UC) és ún. „nem klasszifikált” IBD-t foglal magába. Az IBD-ben a bél gyulladását klinikailag hasi fájdalom, hasmenés, véres széklet, súlycsökkenés, patomechanizmusát tekintve citokineket, proteolitikus enzimeket és szabad gyököket termelő neutrofilek és makrofágok bélfalba történő beáramlása jellemzi. Az IBD egész életen át tartó, nem gyógyítható, akár fiatal gyermekkorban is kialakuló, férfiakat és nőket egyaránt érintő betegség. Incidenciája és prevalenciája jelentősen megnőtt a 20. század második felében. Az IBD legmagasabb prevalenciája Észak-Európában és Észak-Amerikában figyelhető meg, 1990 óta a nyugati országokban stabilnak bizonyult vagy csökkenni kezdett, de az újonnan iparosodott Ázsia, Afrika és Dél-Amerika országaiban az előfordulási arány nőtt. A gyermekkori IBD incidenciája hazánkban 7.8/100.000 fő, melyen belül a CD incidenciája kétszerese az UC-nak (4.8/100.000 vs. 2.3/100.000).

Az IBD mortalitása nem magasabb, mint a teljes népesség mortalitása. Krónikus lefolyása miatt azonban egész életen át tartó kezelést igényel, a kórházi kezelések és a növekvő műtéti arányok miatt egyre nagyobb anyagi terhet jelent az egészségügyi rendszerek számára. A betegek életminősége még jól kontrollált betegség esetén is rosszabb, mint egészséges társaiké.

Mind a CD, mind az UC lefolyására tünetmentes időszakok (remisszió) és fellángolások (relapszus) váltakozása jellemző. A betegség aktivitása ún. aktivitási index -szel jellemezhető. A „Pediatric Crohn’s Disease Activity Indexet” (PCDAI) a CD, míg a „Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indexet” (PUCAI) a CU jellemzésére használják. A magasabb pontszámok a betegség fokozott aktivitását jelzik.

II.6. Tápláltsági állapot változása gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben

Az IBD a betegek 25%-ban gyermek- vagy serdülőkorban nyilvánul meg. A betegség gyermekkori sajátossága a növekedési zavar kialakulása a krónikus bélgyulladás szövődményeként. A megfelelő növekedés elérése a sikeres terápia jelzője is egyben. Az alultápláltság és a növekedési retardáció egyúttal egyik legjellegzetesebb extraintesztinális

manifesztáció gyermekkorban, különösen CD-ben. Az alultáplált gyermekek aránya világszerte 10-32% között változik CD-ben és 7-10% között UC-ben.

Az elmúlt néhány évben azonban a túlsúly és az elhízás az egyik legsúlyosabb közegészségügyi problémává vált gyermek és serdülőkorban egyaránt. Az Egyesült Amerikai Államok és a nyugat-európai országok mellett érzékelhetővé vált Közép-Európában is. A legújabb eredmények szerint az IBD-ben szenvedő felnőtt betegek tápláltsági állapota is változik és több túlsúlyos és elhízott beteg figyelhető meg közöttük. Ez késleltetheti az IBD diagnózisának felállítását, sőt, a túlsúlyos, IBD-ben szenvedő felnőtteknél magasabb a morbiditás, nagyobb a betegség aktivitása, korábban válik szükségessé műtéti beavatkozás, gyakoribbak a perianális szövődmények, mint a megfelelően vagy alultáplált társaiknál. Felnőtt elhízott betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő az IBD fellángolása, mint a normál testtömegű betegeknél.

Gyermekekben újonnan diagnosztizált IBD-ben szenvedő gyermekek között az obezitás 1,9-10%-ban volt jelen CD és 8,4-34%-ban UC esetében földrajzi elhelyezkedéstől függően. Egy izraeli tanulmány megállapította, hogy a BMI percentil spektrum alsó és magasabb tartományában lévő IBD-ben szenvedő gyermekeknél magasabb volt a betegségaktivitás, gyakrabban fordult elő a betegség súlyosbodása, és gyakrabban volt szükség biológiai terápiára is.

II.7. Szisztémás gyulladás és a tápláltsági állapot kapcsolata

A fejlett országokban az alultápláltság elsősorban betegségekhez társul. A betegségek miatt kialakuló alultápláltság okai között tápanyagvesztés, fokozott energiafelhasználás, csökkent tápanyagbevitel és megváltozott tápanyag utilizáció és számos külső tényező (például szegénység, kiegyensúlyozatlan diéta) szerepel.

Az oxidatív stressz által kiváltott redox-egyensúlyzavar és a proinflammatorikus mediátorok tartós termelődése a gyulladásos betegségek, köztük a daganatos és gyulladásos bélbetegségek során észlelhető szarkopénia patofiziológiai alapja. A szarkopénia a vázizomzat tömegének, minőségének és erejének degeneratív elvesztése, az egészséges öregedés normál jelensége. Gyermekekben másodlagosan jelentkezik krónikus betegségekhez társulva. A szarkopéniáselhízásra az izomvesztés és az egyidejű zsírszövet kóros felhalmozódása jellemző, melyhez a fizikai inaktivitás és nagy energiabevitel, másrészt krónikus komorbiditás, szisztémás gyulladás járul. Daganatos betegekre a hiperkatabolikus állapothoz társuló cachexia jellemző, gyulladásos bélbeteg gyermekekre elsősorban az anabolikus rezisztenciához társuló

szarkopénia. Mindkettőre igaz a szisztémás gyulladás, fokozott citokin kiáramlás és annak a tápláltsági állapotra való kedvezőtlen hatása.

Az obezitáshoz számos autoimmun betegség, mint reumatoid arthritisz, pszoriázis fokozott rizikója társul, melyek hasonló genetikai és immunológiai háttérrel rendelkeznek, mint az IBD. A zsírszövetre pro- és antiinflammatorikus citokinek termelése jellemző, melyeket összefoglaló néven adipokineknek nevezünk. Az adiponektint kizárólag adipociták termelik, több gyulladásos útvonallal összetett kölcsönhatással rendelkezik, és bizonyos fokú szerkezeti homológiát mutat a tumor nekrosis faktor-alfával (TNF- α), mely citokin az IBD patogenezisében jelentős szerepet játszik. Az adiponektin hatása antiinflammatorikus. A leptin és a rezisztin fokozza gyulladást elősegítő citokinek, például interleukin-1, interleukin-6 és TNF- α szintézisét és a szinergikusan gyulladást keltő citokinek elősegítik a leptin expresszióját a gyulladt szövetekben. A mezenterialis zsírszövet gyulladáscsökkentő adipokinek és több gyulladást elősegítő citokin forrása. Viscerális zsírszövet felszaporodás esetén megnő a keringő proinflammatorikus citokinek szintje. A Crohn-betegségre jellemző, bélfalra felkúszó mezenterialis elhelyezkedő „creeping fat”-ben kimutatható a TNF- α gén expressziója, interleukin-17-et és CRP-t is szintetizál.

Az IBD és az obezitás kialakulására egyaránt jellemző a kiegyensúlyozatlan, túlzott finomított szénhidrát, magas zsírtartalmú nyugati étrend követése is. Egyúttal mindkét betegség megjelenésére jellemző a nyugatról keletre történő terjedés iránya. Mindezzel egyidőben ma már ismert tény, hogy a bélflóra diverzitás megbomlásának patogenetikai szerepe van mind obezitásban, mind IBD-ben. A bélflóra összetételét számos tényező határozza meg, köztük az egyén étrendje. A nyugati típusú étrend a diverzitást rontja, a magas zöldség és gyümölcsfogyasztás pedig javítja. A bélflóra összetételének felborulása fokozott bél permeabilitáshoz, ezáltal állandóan jelenlévő, enyhe mértékű gyulladásához vezet. Ugyanezt a hatást eredményezi a viscerális zsírszövet, mezenterialis elhelyezkedő „creeping fat” felszaporodása, csökkent adiponektin felszabadulással. A túlzott kalóriabevitel anyagcsere változásokon keresztül oxidatív stresszt kiváltva szintén hozzájárul az enyhe gyulladás folyamatos jelenlétéhez. A fenti tényezők együttes hatása eredményezheti proinflammatorikus citokinek felszabadulását és különböző betegségek, köztük az IBD kialakulását arra fogékony egyéneknél.

II.8. Tápláltsági állapot felmérése gyermekkorban

A tápláltsági állapot felmérése antropometriai méréseken, biokémiai vizsgálatokon, fizikális vizsgálaton és étkezési napló kiértékelésén (elfogyasztott tápanyag- és kalória meghatározás) alapszik. Önmagában egyik sem nyújt átfogó képet a gyermek állapotáról, azonban sokszor nincs lehetőség mindegyik egyidejű alkalmazására.

Antropometriai módszerek közé tartozik a testtömeg, testmagasság, triceps bőrredő és felkar körfogat vastagság mérése, a protein- és energiahányos alultápláltság észlelésére érzékeny testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg (WFH), illetve a testtömeg index (BMI) kalkulációja. A tápláltsági állapotban bekövetkező rövid- és hosszútávú változások követéséhez rendszeres mérések elvégzése szükséges, majd az eredményeket növekedési görbéken javasolt ábrázolni. Az ideális testtömeg (IBW) százalékot a tápláltsági állapot indikátoraként használjuk. Segítségével megítélhető elsősorban az alultápláltság, de a túltápláltság mértéke is. Az ideális testtömeg meghatározására többféle módszer terjedt el, melyek meglepően eltérő eredményt mutatnak ugyanazon beteg esetében, konszenzus sem született még arról, melyik a legjobb módszer, ennek megfelelően annak %-ban történő kifejezése is eltérő eredményeket adhat.

A Nemzetközi Gyermekonkológiai Társaság (SIOP) Táplálási Munkacsoportja standard módszereket javasol a daganatos gyermek tápláltsági állapotának felmérésére, figyelembe véve annak könnyű kivitelezhetőségét és költséghatékonyságát. Ezek magukban foglalnak antropometriai módszereket (testtömeg, testmagasság, felkar körfogat, triceps bőrredő vastagság meghatározás és származtatott paraméterek, mint az életkorhoz tartozó elvárt testtömeg (WFA), testtömeg index, testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg standard deviációjának (Z-score) kalkulációja) és testösszetétel analízist. A gyulladássos bélbetegségben szenvedő gyermek tápláltsági állapotának felmérése ugyanazokat a tényezőket foglalja magába, mint a daganatbeteg gyermekeké, azonban ebben a betegcsoportban kizárólag a BMI kalkuláció javasolt.

Ritkán alkalmazott származtatott antropometriai paraméter az IBW%. Az IBW% és a BMI percentil értékek együttes használata, értékelése nem elterjedt sem egészséges, sem beteg gyermekek tápláltsági állapotának felmérése és követése során. Ennek egyik oka lehet az, hogy az IBW% kiszámítása több lépést igényel, emiatt időigényes, kézzel történő pontos kiszámítása nehéz, illetve egyetlen szervezet vagy nemzeti statisztikai adatbázis sem követi nyomon az IBW%-ot az idő múlásával, ami megnehezíti a longitudinális megfigyelést. A WHO, a nemzetközi gyermek onkológiai és gyermek-gasztroenterológiai társaságok ajánlásaiban BMI

Z-score értékek szerepelnek, ahol a -2 Z-score alatt tekinthető a gyermek alultápláltnak és 2 Z-score felett obeseznek.

A fogyás morbiditást és mortalitást befolyásoló kedvezőtlen hatása az 1930-as évek óta ismert. A 10%-nál nagyobb mértékű fogyás összefüggésbe hozható a megnövekedett morbiditási és mortalitási kockázattal függetlenül az alapbetegség folyamatától vagy az alkalmazott kezeléstől. Ennek ellenére a fogyás mértékének megítélése nem a napi rutin része és nem szerepel egyik nemzetközi gyermek onkológiai vagy gasztroenterológiai társaság ajánlásában sem a beteg tápláltsági állapotának felmérésében és követésében.

Az antropometriai mérések mellett hasznosak a laboratóriumi vizsgálatok, de nem esszenciális részei a tápláltsági állapot felmérésének. Fizikális vizsgálattal észlelhetőek a malnutríció jelei, így észlelhetővé válnak az elégtelen energia és/vagy tápanyaghiány jelei. Az étkezéssel kapcsolatos információ ismerete lényeges összetevője a táplálkozási felmérésnek, tájékoztatást nyújt az elfogyasztott étel mennyiségéről és minőségéről.

Az egyszerű antropometriai módszerek mellett egyre nagyobb figyelmet kapnak a testösszetétel meghatározásra alkalmas technikák, melyek egy része a klinikumban nem elérhető, kutatási célokra használják azokat. A kritérium eljárások közé soroljuk a kettős fotonabszorpciós technikát (DEXA), a számítógépes tomográfiát (CT) és a mágneses rezonancia képalkotó eszközt (MRI), melyek képesek a zsírtömeg, zsírmintestesttömeg, illetve az izomtömeg mennyiségének, egymáshoz viszonyított arányának meghatározására. Ezek a módszerek, bár elérhetőek a gyakorlatban, rendszeres használatuk nem életszerű, speciális számítógépes programot és gyakorlott felhasználót igényelnek. A gyors, a beteg állapotának longitudinális vizsgálatára alkalmas bioelektromos impedancia analízis (BIA) az előző technikákhoz viszonyítva sajnos pontatlan eredményeket szolgáltat, ezen túl hátránya, hogy sok esetben nem állnak rendelkezésre rassz-, nemzet- és betegségspecifikus referencia adatok.

III. CÉLKITŰZÉSEK

A tudományos munka elsődleges célja krónikus betegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának felmérése volt olyan módszerekkel, melyek napi rendszerességgel elérhetőek a magyar egészségügyi rendszerben, melyek nem megterhelőek a súlyosan beteg, akár igen rossz általános állapotban lévő beteg számára sem, melyek könnyen reprodukálhatóak. Így kutatásunk elsődleges eszközeként a testtömeg és testmagasságmérés és az ezekből az adatokból származtatható antropometriai mutatók szolgáltak.

III.1. Leukémiás és daganatbeteg gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése

1. Retrospektív, longitudinális módszerrel meghatározni az alultápláltság prevalenciáját és súlyosságát rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermekek körében Északkelet-Magyarországon aktív daganatellenes kezelés ideje alatt, mivel hazánkban eddig hasonló felmérés nem történt.
2. Olyan antropometriai paramétereket alkalmazni a BMI meghatározás mellett, mint az aktuális testtömeg és a magassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként megjelenített ideális testtömeg % és a fogyás %, annak érdekében, hogy olyan egyszerű, könnyen kalkulálható mutatót találjunk, mely megbízhatóbban érzékeli a malnutríció kialakulását akár normál tápláltságú gyermekeknél is.
3. Vizsgálni a betegek tápláltsági állapota és a túlélés közötti korrelációt.

III.2. Crohn beteg és colitis ulcerosás gyermekek tápláltsági állapotának felmérése; a tápláltsági állapot és a kórlefolyás összefüggéseinek elemzése

1. Keresztmetszeti vizsgálatban felmérni a malnutríció prevalenciáját az obezitásra fókuszálva a diagnózis felállításának idejében IBD-s gyermekek körében Magyarországon.
2. A BMI mellett egyéb antropometriai paramétereket, mint a BW- és WFH Z-score-t és az IBW %-ot alkalmazni a tápláltsági állapot felmérésére.
3. Összehasonlítani a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegeket tápláltsági állapotuk alapján.
4. Összefüggést keresni a betegek tápláltsági állapota és a betegség aktivitása között a diagnózis idején.

IV. ANYAGOK és MÓDSZEREK

IV.1. Betegek neoplasztikus megbetegedéssel

A retrospektív, követéses vizsgálatban a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Gyermekhematológiai-Onkológiai Tercier Betegellátó Központjában 1999-2009 között diagnosztizált és kezelt 1-18 év közötti gyermekek vettek részt. Ebben az időszakban 218 gyermek részesült aktív daganatellenes kezelésben a Magyar Gyermekonkológiai-Hematológiai Csoport hatályos irányelvei szerint. A betegeket öt évig követtük nyomon. A vizsgálatban nem vett részt 44 beteg, azok, akik a kezelést követően nem jártak gondozásra (lost-to-follow up), illetve akik kezelését másik gyermekonkológiai központban folytatták. Végül 174 beteget vontunk be a vizsgálatba. A vizsgálatot a Magyar Orvostudományi Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (DE KK RKEB/IKEB No. 5623-2020), a részt vevő betegek törvényes képviselői írásos beleegyezésüket adták.

IV.2. Betegek gyulladásos bélbetegséggel

A keresztmetszeti vizsgálatban a 2010-2016 között diagnosztizált és a Magyar Gyermek IBD Regiszterben (HUPIR) regisztrált 0 és 18 év közötti CD vagy UC gyermekek vettek részt, 699 CD és 328 UC beteg. A vizsgálatból kimaradtak azok, akiknél nem állt rendelkezésre kellő adat az ileocolonoscopiáról, az ugyanebből a régióból vett szövettani mintákról, és akiknél nem történt meg a részletes diagnosztikus kivizsgálás (endoszkópia, szövettan, radiológia), illetve azok a betegek, akik nem egyeztek bele a vizsgálatba. A regiszter adatbázisában a beteg életkora, neme, magassága, testtömege, betegség aktivitási indexe szerepel. A vizsgálatot a Magyar Orvostudományi Kutatótanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (10434/2012/EKU (175/PI/12)).

IV.3. Tápláltsági állapot megítélése

A betegek testtömeg (kg-ban kifejezve) és testhossz vagy testmagasság (cm-ben kifejezve) adatait az orvosi dokumentáció, illetve a regiszter adatbázisa tartalmazta. A testtömeg (BW), a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg és a BMI (kg/m^2) szórásértékeit (SDS; Z-score) a hazai longitudinális gyermeknövekedési felmérés referenciaértékei alapján számítottuk ki. Az IBW%-ot az aktuálisan mért $\text{BW} \cdot 100 / \text{WFH}$ 50 percentilis hányadosaként határoztuk meg.

Daganatos gyermekeknél az adatok felvétele a diagnózis idején, a kezelés alatt bekövetkezett legnagyobb mértékű fogyás és a kezelés végén történt. Gyulladásos bélbeteg

gyermekeknél a diagnózis idején mért testtömeg és testmagasság értékekkel végeztünk kalkulációt.

A WHO kritériumai alapján a beteg alultápláltnak tekinthető, ha a BW vagy a WFH, vagy a BMI Z-score $< -2,0$, obeseznek, ha a Z-score > 2 . Az IBW% 90% alatti értéke esetén a beteg alultápláltnak tekinthető, elhízott, ha az IBW% $> 120\%$. Az alultápláltság mértékét az IBW% alapján meghatározhatjuk: a beteg súlyosan alultáplált, ha az IBW% $< 70\%$, közepes mértékben alultáplált, ha 70-80% és enyhe mértékben alultáplált, ha 80-90% közötti.

Daganatbeteg gyermekeknél meghatároztuk a fogyás %-ot (F%) is, mely során a diagnózis idején mért testtömeget vettük kiindulási alapnak. Ez alapján a gyermek súlyosan alultáplált, ha a fogyás mértéke meghaladja a testtömeg 30%-át, közepesen alultáplált 20-30% között és enyhén, ha a testtömegvesztés 10-20% között van.

A magyar referenciagörbék fiúknál 184 cm, lányoknál 175 cm magasság felett nem tartalmaznak adatokat, így 44 kiemelkedően magas serdülőkorú gyulladásos bélbetegnél nem volt lehetséges a WFH és az IBW% meghatározása. Ezért a testmagasság által befolyásolt elemzéseket csak korlátozott számú (N=983) betegnél végeztük el. Ez az adatvesztés azonban nem befolyásolta a statisztikai elemzést, mivel a betegek nagy száma lehetővé tette a számítás elvégzését.

IV.4. Végpontok neoplasztikus betegségben szenvedő betegeknél

Rosszindulatú hematológiai és szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek esetében a tápláltsági állapot teljes (overall survival - OS) és eseménymentes (event free survival - EFS) túlélésre gyakorolt hatását vizsgáltuk. A végpont mindkét esetben az 5 éves túlélés volt.

IV.5. Betegség aktivitásának megítélése gyulladásos bélbetegségben

A betegség aktivitását validált klinikai aktivitási indexekkel határoztuk meg: a gyermekkori fekélyes vastagbélgyulladás aktivitási indexével (PUCAI) és a gyermekkori Crohn betegség aktivitási indexével (PCDAI). A PUCAI a betegséget 10 pont alatt inaktívnak, 10–34 pont között enyhének, 35–65 pont között mérsékelten súlyosnak és 65 pontot meghaladóan súlyosnak minősíti. A PCDAI kategóriái a következők: inaktív betegség < 10 pont, enyhe 11-29 pont között, közepes 30-37 pont között és súlyos 37,5 pont felett.

IV.6. Alkalmazott statisztikai módszerek neoplasztikus betegséggel élő betegek retrospektív, longitudinális vizsgálatában

A normalitást Shapiro–Wilk teszttel értékeltük. Pearson-korrelációt használtunk a két folytonos változó közötti kapcsolat erősségének számszerűsítésére. Többváltozós logisztikus regressziós modelleket készítettünk többváltozós elemzésekhez. Kiszámítottuk az ötéves teljes és eseménymentes túlélést. Az OS és az EFS kockázati arányának kiszámításához a többváltozós Cox arányos kockázati modellt használtuk. Megbecsültük a Kaplan–Meier túlélési görbéket és log-rank tesztekkel hasonlítottuk össze azokat. Az elemzéshez az Intercooled Stata 10-es verzióját (StataCorpLLC, TX, USA) használtuk, és a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

IV.7. Alkalmazott statisztikai módszerek gyulladásos bélbeteg gyermekek keresztmetszeti vizsgálatában

A CD és UC betegek közötti kategorikus változókat chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt teszttel értékeltük. Kolgomorov-Smirnov tesztet használtunk a folyamatos változók normalitás vizsgálatára. A kvantitatív változókat Kruskal-Wallis vagy Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Pearson korrelációt végeztünk a tápláltsági állapot és az aktivitási index közötti összefüggés felmérésére. Lineáris korrelációs elemzést végeztünk a tápláltsági állapot és a betegség aktivitása közötti kölcsönhatás feltárására. Emellett kvadratus és kubikus görbe modellezést és polinomiális regressziós analízist végeztünk az antropometriai adatok és a betegségaktivitás közötti nemlineáris korreláció jellemzésére. A 0,05-nél kisebb p értékeket tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics 26.0.0.0 programmal készült.

V. EREDMÉNYEK

V.1. Beteg karakterisztika és követés leukémiás és daganatbetegekben

A 174 beteg között 100 onko-hematológiai (57,5%) és 74 rosszindulatú szolid daganatos (42,5%) gyermek volt. A diagnózis felállításakor a medián életkor 7,34 év volt (tartomány: 1,09–17,06 év). Összesen 100 beteg (57,5%) volt fiú. Végül 137 beteget (78,7%) követtünk nyomon a terápia végéig, 2 malignus hematológiai betegnél következett be korai relapszus, 15 pedig meghalt. A szolid tumoros betegek között két korai relapszus fordult elő, hat beteg a kezelés alatt halt meg, tizenkettő progresszív betegségben szenvedett, nem került remisszióba. Összesen 33 beteget veszítettünk el a daganatellenes kezelés során, 36 beteget pedig az öt éves követés alatt.

V.2. A betegek tápláltsági állapota a kiinduláskor és a nyomon követés során

A BW, WFH és BMI Z-score-ok nem különböztek szignifikánsan a $Z=0$ -tól a diagnózis időpontjában az összes beteg adatának átlagát vizsgálva, az átlagos IBW% 90% felett volt, azaz a betegek tápláltsági állapota megfelelő volt a diagnózis idején. Általánosságban elmondható, hogy a betegek testtömege csökkent a kezelés során, az átlagértékek szignifikánsan csökkentek, a betegek tápláltsági állapota rosszabb volt a vizsgálat második időpontjában a kiindulási értékhez (a diagnózis időpontjához) képest. A kezelés végére a testtömeg elsősorban a rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedők csoportjában emelkedett, ami azt jelenti, hogy az értékek magasabbak vagy hasonlóak voltak a kiindulási értékekhez képest. Szolid tumoros betegség esetében a testtömeg gyarapodás aránya a betegek között alacsonyabb és kevésbé kifejezett mértékű volt.

Az alultáplált betegek aránya a vizsgálat három időpontjában a következőképpen alakult. Az IBW% több alultáplált beteget jelzett, mint bármely más mutató bármely időpontban. A diagnózis idején a betegek 5,0%-a, 4,6%-a és 4,0%-a volt alultáplált a BW, WFH és BMI Z-score alapján. Az IBW% alkalmazásakor a betegek 30,5%-ának volt az IBW%-a 90% alatt. Ezt a hematológiai rosszindulatú betegek 26,0%-ánál és a szolid daganatos betegek 32,4%-ánál figyeltük meg.

A kezelés során a betegek testtömege csökkent, az alultáplált gyermekek aránya nőtt. Az IBW% tűnt a legérzékenyebb eszköznek a tápláltsági állapot felmérésére. Az IBW% szerint a betegek 57,00%-a vált alultáplálttá a kezelés ideje alatt, a hematológiai csoportban a betegek 55,55%-a, míg szolid tumoros betegeknél a gyermekek 59,10%-a volt alultáplált. A több, mint

10%-ot meghaladó F%-ot figyelembe véve a betegek 44,94%-a volt alultáplált. Az alultápláltság súlyosságát a fogyás százalék alapján vizsgálva az összes beteg 31,10%-a enyhén, 12,90%-a közepes mértékben volt alultáplált. A rosszindulatú hematológiai betegek körében a gyermekek 32,90%-a enyhén, 11,30%-a közepes mértékben, míg a szolid tumoros betegek 28,50%-a enyhén és 15,00%-a közepes mértékben alultáplált volt.

A kezelés végére az alultáplált betegek aránya csökkent a rosszindulatú hematológiai malignitásban szenvedők csoportjában IBW% alapján (55,55%-ról 7,00%-ra), a többi paraméter alultáplált beteget nem jelzett. A szolid tumoros gyermekek jelentős része azonban alultáplált maradt, amint azt a BW, WFH, BMI Z-score értékei, de leginkább az IBW% jelzi (59,10%-ról csupán 36,20%-ra csökkent).

V.3. Túlélés és a tápláltsági állapot közötti kapcsolat

A betegség kimenetelét és a túlélést nagymértékben befolyásolja a rosszindulatú daganat természete. A malignus hematológiai betegségben szenvedők 26%-a, a szolid tumorosok 58%-a halt meg a kezelés alatt vagy azt követően. Logisztikus regressziós elemzésünk szerint a mortalitás kockázata (odds ratio; OR) 2,54-szer magasabb szolid tumoros betegeknél, mint hematológiai rosszindulatú betegség esetén ($p < 0,001$, CI: 1,53-4,22).

A diagnózis időpontjában mért és kalkulált tápláltsági állapotról informáló antropometriai mutatók (BW, WFH, BMI Z-score és IBW%) értékei kedvezőek az összes beteg adatainak értékelése alapján. Ugyanez tapasztalható a kezelés végén is. Jó tápláltsági állapot esetében a mortalitás kockázata alacsonyabb. Azonban a malignus hematológiai betegségben szenvedő betegek csoportjának túlélési valószínűségét BW Z-score alapján vizsgálva, ha a betegeket alultáplált és megfelelően táplált csoportba soroljuk, azt tapasztaltuk, hogy a -2 Z-score alatti testtömeg esetén a beteg túlélési esélyei csökkentek. Különösen szembetűnő volt ez a hatás az eseménymentes túlélés alakulására.

Kizárólag a szolid tumoros betegek túlélési esélyeit vizsgálva is megállapítható, hogy a diagnózis idején észlelt, BMI Z-score-ral (HR: 4,54, 95% CI: 1,48-13,97, $p = 0,0081$) és IBW%-kal meghatározott alultápláltság (HR: 2,71, 95% CI: 1,45-5,07, $p = 0,002$) szignifikánsan rontotta az ötéves OS-t.

A Cox regressziós analízissel meghatározott ötéves OS és EFS a betegek teljes populációjában azt mutatják, hogy minél alacsonyabb a testtömeg és a számított index a kezelés ideje alatt, annál nagyobb a halálozás, illetőleg a visszaesés vagy a másodlagos rosszindulatú daganatok kockázata a betegeknél. A kezelés következtében bekövetkező tápláltsági állapot

romlása mindkét betegcsoportban kedvezőtlenül befolyásolta az OS-t. A kórosan alacsony BW (HR: 7,2, 95% CI: 2,59–20,49, $p < 0,001$), WFH (HR: 2,85, 95% CI: 1,1–7,38, $p = 0,03$) és BMI Z-score (HR: 5,98, 95% CI: 2,59–20,49–16,74, $p < 0,001$) szignifikáns összefüggést mutatnak az OS-sel a hematológiai csoportban. Szolid tumoros betegeknél a WFH (HR: 2,67, 95% CI: 1,3–5,49, $p < 0,001$) és a BMI (HR: 2,47, 95% CI: 1,19–5,14, $p = 0,015$) hasonló eredményeket mutat. Az IBW%-nak csak a szolid tumoros betegek csoportjában van szignifikáns hatása a túlélésre (HR: 3,79, 95% CI: 1,25–8,24, $p < 0,001$). A F% mindkét betegcsoportban kedvezőtlenül befolyásolta a túlélést (HR: 4,13, 95% CI: 2,1–8,12, $p < 0,001$). A relapszus vagy halál kockázat szignifikánsan magasabb azoknál a hematológiai rosszindulatú betegeknél, akiknek a F%-a meghaladta a 20%-ot (HR: 5,34, 95% CI: 1,97–14,44, $p < 0,001$). Ezzel szemben a mérsékelt fokú fogyás nem rontja az EFS-t a szolid tumoros betegek körében (HR: 1,49, 95% CI: 0,59–3,72, $p = 0,39$).

A terápia végén mért testtömeg és az abból kalkulált antropometriai mutatóknak nem voltak hatással a túlélésre a teljes vizsgálati populációban, erre az időpontra a betegek testtömege gyarapodott, a számított indexek értéke javult. A BW, WFH és BMI nem volt hatással az OS-re a malignus hematológiai betegek csoportjában. A betegek ekkor már nem voltak alultápláltak, és a túlélést nem befolyásolta a terápia végén észlelt tápláltsági állapot. Ezzel szemben a BMI-státusz minden vizsgált időpontban kifejezett hatással volt a szolid tumoros betegek túlélésére. Minél alacsonyabb volt a beteg testtömege, így az abból kalkulált BMI index, annál nagyobb volt a halál vagy relapszus kockázata. A legerősebb és szignifikáns összefüggést a kezelés végén találtuk EFS esetében (HR: 8,4, 95% CI: 1,77–40,52, $p < 0,001$). Minden szolid tumoros beteg, aki a kezelés végén is súlyosan alultáplált maradt BMI alapján, progresszív betegségben szenvedett, és belehalt a betegségébe.

V.4. Beteg karakterisztika Crohn beteg és colitis ulcerosás betegeknél

A vizsgálatba 699 CD és 328 UC beteget vontunk be. A medián életkor a diagnózis felállításának időpontjában CD-ben 14,4 év volt (átlag 13,7 év, tartomány 1,1–18,0 év). Az UC betegek átlagéletkora 13,4 év volt (átlag 12,7 év, tartomány 1,6–18,0 év). Négyszázhet (41,77%) CD és 158 (48,17%) UC beteg volt lány. A betegség aktivitási index számításai szerint 343 (50,66%) enyhe, 152 (22,90%) közepesen súlyos és 149 (22,00%) gyermek súlyos CD-ben szenvedett, 143 gyermeknek (45,68%) enyhe, 140-nek (44,72%) közepesen súlyos és 30-nak (9,60%) súlyos fekélyes vastagbélgyulladás volt.

V.5. CD és UC betegek tápláltsági állapotának jellemzése

A betegek többségének tápláltsági állapota megfelelő volt, függetlenül a diagnózis típusától és a vizsgált antropometriai paramétertől. Az elhízott és alultáplált betegek egyaránt kis populációt képviseltek, nem volt szignifikáns különbség a kétféle kóros tápláltsági állapot gyakorisága között. Az UC betegek nagyobb hányada volt elhízott bármely antropometriai paraméterrel vizsgálva, de a CD betegekhez képest az eltérés nem volt szignifikáns. A CD-s betegek 2,71%, 2,28%, 2,69% és 7,02%-a volt elhízott a BW, BMI, WFH Z-score és IBW% alapján, míg a UC csoportban 6,42%, 5,48%, 4,80% és 12,17% volt elhízott a fentiek szerint. Az IBW% mindkét csoportban 2-3-szor több elhízott beteget azonosított, mint amennyit bármely más paraméter. A tápláltsági állapot spektrumának másik végén a CD-ben szenvedő betegek közül több volt alultáplált minden paraméter alapján, mint az UC betegeknél, de a különbség nem volt szignifikáns a két betegcsoport között.

V.6. A tápláltsági állapot eltérései és a betegségaktivitás közötti összefüggés

A CD betegek medián PCDAI-értéke 30 (átlag: $30,60 \pm 15,03$; tartomány: 0-87,5), az UC betegek PUCAI medián értéke 35 volt (átlag $38,56 \pm 19,02$; tartomány 5-85). A betegségek aktivitását a BW, WFH, BMI Z-score és IBW% alapján meghatározott eltérő tápláltsági állapotú betegcsoportokban elemezve azt találtuk, hogy a CD betegek csoportjában az PCDAI szignifikánsan magasabb volt az alultápláltak között, mint a megfelelően táplált és elhízott betegeknél, függetlenül az alkalmazott antropometriai paramétertől. A PCDAI további szignifikáns csökkenést mutatott az elhízott betegeknél a megfelelően táplált betegekhez képest.

Ezzel szemben az UC betegek csoportjában csak a WFH és BMI meghatározáson alapuló becslések mutattak szignifikáns különbséget a tápláltsági állapot szerint az alcsoportok betegségaktivitási mutatói között. A CD betegekhez hasonlóan az alultáplált betegek betegségaktivitása szignifikánsan magasabb volt, mint a megfelelően táplált vagy elhízott betegeké. Nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a PUCAI-ban a megfelelően táplált és elhízott betegek között.

Lineáris regressziós analízissel nem találtunk szignifikáns korrelációt az antropometriai eredmények és az aktivitási indexek, azaz a betegség aktivitása között sem a CD, sem a UC betegek csoportjában. Mivel eredményeink arra utaltak, hogy az aktivitási indexek és a tápláltsági állapot között összetettebb összefüggés állhat fenn, ezért a CD és UC betegek teljes

populációját két csoportra osztottuk. A medián alatti és feletti csoportokat egymástól függetlenül ismét lineáris regresszió analízissel elemeztük. A medián alatt lévő CD betegek egyes antropometriai mutatói és a betegség aktivitása között szignifikáns negatív korrelációt találtunk. Azaz a rosszabb tápláltsági állapot súlyosabb betegség aktivitással társult (BW Z-score R: -0.148, B: -7.440, p:0.006, WFH Z-score R: -0.221, B: -7.080, p:0.000, BMI Z-score R: -0.314, B: -10.745, p:0.000, IBW% R: -0.194, B: -0.465, p:0.000). Ezzel szemben a medián értéket meghaladó antropometriai paraméterekkel jellemezhető CD betegek körében semmilyen szignifikáns összefüggés nem mutatkozott.

A medián alatti antropometriai értékekkel jellemezhető UC betegek csoportjában csak a WFH Z-score-ral (R:-0.196, B: -6.955, p:0.002) és az IBW%-kal (R: -0.174, B: -0.537, p:0.033) lehetett ugyanezt a szignifikánsan negatív korrelációt reprodukálni a betegség aktivitásával összefüggésben, hasonlóan a CD betegekhez. Az IBW% medián értéke feletti UC betegek alcsoportjában ellentétes, szignifikánsan pozitív korreláció (R:0.166, B:0.171, p:0.044) volt megfigyelhető a betegség aktivitásával, ami U-alakú korrelációs görbével leírható összefüggésre utal a betegség aktivitása és a tápláltsági állapot között.

A betegségaktivitás és a tápláltsági állapot közötti összefüggés további feltárásacéljából további elemzést, polinomiális regressziós analízist végeztünk. CD betegeknél az összes vizsgált paraméter csökkenő, szignifikáns köbös korrelációt mutatott (szigma alakú görbe) a betegség aktivitásával, ahol az R értékek 0,22, 0,22, 0,22, 0,23 (p=0,000) voltak BW, WFH, BMI, és IBW% szerint.

Ezzel szemben az UC-s betegek teljes csoportjában jellegzetes U alakú görbét kaptunk a PUCAI és a tápláltsági állapot kapcsolatát kvadratikus analízissel vizsgálva. Az összes tápláltsági állapotot jelző antropometriai paraméter, mint a testtömeg, a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg, a testtömegindex és az ideális testtömeg százalék szignifikánsan korrelált a betegség aktivitásával, az R érték 0,16 (p=0,019), 0,19 (p=0,004), 0,2 (p=0,019), illetve 0,19 (p=0,006) volt. Ezek az eredmények a táplálkozási állapot bimodális hatását feltételezik a betegség aktivitás és az antropometriai mutatók között UC betegeknél, mely szerint az optimálistól mind negatív, mind pozitív irányba (alultápláltság és obezitás) történő deviáció kedvezőtlenül hat a betegség aktivitására.

VI. MEGBESZÉLÉS

Mind a daganatos, mind a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermek betegek körében elvégzett epidemiológiai vizsgálataink az elsők, melyek a betegek tápláltsági állapotának felmérésével foglalkoznak hazánkban. Daganatos betegségben szenvedő gyermekek esetében vizsgálatunk elsősorban a kezelés ideje alatt bekövetkező testtömegvesztésre és annak túlélésre kifejezett kedvezőtlen hatására irányultak. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekeknél a testtömegvesztés, különösen a diagnózis idejében jól ismert klinikai tünet. Az elhízásra és annak a betegség aktivitását esetlegesen befolyásoló hatására még külföldön is kisebb figyelem irányul, annak ellenére, hogy az obezitás a modern világ talán egyik legveszélyesebb népbetegsége. A tápláltsági állapot felmérésére és követésére a szakirodalom és a tudományos társaságok is leginkább a BMI Z-score kalkulálását és követését javasolják. Vizsgálatainkkal szerettünk volna olyan testalkati mutatókat is a figyelem középpontjába helyezni (ideális testtömeg százalék, fogyás százalék), melyek rutinszerű alkalmazása nem elterjedt, azonban esetlegesen az általunk vizsgált betegcsoportokban érzékenyebben képesek a beteg tápláltsági állapotát és prognózisát megítélni. Eredményeink mindkét vizsgálati csoportban igazolták hipotézisünket, mely szerint akár az aktuális testtömeg és a testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként megjelenő IBW%, akár a F% is hasznos antropometriai mutatók daganatos, illetve gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának megítélésében.

VI.1. Daganatos betegek tápláltsági állapotfelmérése

Rosszindulatú hematológiai és szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek 4-5%-a bizonyult alultápláltnak a diagnózis idején a klasszikus antropometriai mutatók meghatározásával, míg 90% alatti IBW% határérték figyelembevételével 30%-uk. A kezelés ideje alatt a kezelés és egyéb ismert iatrogén tényezők (ízetlen kórházi étel, kimaradt étkezések, perioperatív karentia, rossz étkezési szokások) és az alapbetegség hatására a betegek tápláltsági állapota romlott, testtömegük csökkent, az alultápláltság aránya 2-3 szorosára nőtt. Az alultápláltság gyakori szövődménye a gyermekkori daganatos betegségeknek, prevalenciája 5-60% között változik világszerte. Saját BMI Z-score meghatározáson alapuló eredményeink hasonlóak, mint a fejlett, magas GDP-vel rendelkező országok riportjaiban szereplő adatok. Egy holland felmérésben a betegek hasonló arányban váltak alultáplálttá, mint nálunk, míg egy svájci felmérésben a tápláltsági állapotot BMI Z-score-al meghatározva a betegek 41-47%-ának romlott a tápláltsági állapota. Nálunk a rosszindulatú hematológiai betegek körében az

alultápláltság 11.1%-ban, szolid tumoros betegségben 26.5%-ban fordult elő a kezelés ideje alatt BMI Z-score alapján. A daganatellenes terápia végére betegeink tápláltsági állapota javult, melyért testtömeg gyarapodásuk, így a származtatott antropometriai paraméterek értékének javulása a felelős.

A BW, WFH és BMI Z-score segítségével meghatározott tápláltsági állapot alapján a betegek hasonló arányban bizonyultak alultápláltnak a vizsgálat bármely időpontjában. Ezzel szemben az IBW% jelentősen nagyobb mértékben jelzett alultápláltságot a betegek követésére általánosan ajánlott mutatókkal szemben. Diagnózis idején hatszorosa, kezelés ideje alatt és a kezelés végén négyszeresnek adódott a különbség. Az IBW%-hoz hasonló eredmény született a F% számításával. Eszerint a mutató szerint a betegek 44.94% bizonyult alultápláltnak, míg IBW% alapján 57%. Ennek jelentősége a következőkben rejlik: ha a gyermek testtömege diagnózis idején optimális vagy túlsúlyos, testmagasság növekedése pedig esetleg lelassul, akkor a kezelés ideje alatt a BW, WFH és BMI Z-score csökkenhet, de nem feltétlenül válik kórosan alacsonnyá, a beteg nem tekintendő alultápláltnak. A fogyás egyértelműen jelzi az elégtelen kalóriabevitelt, az éhezést és az emiatt kialakuló alultápláltságot. Az IBW% ezzel párhuzamosan változik, értéke csökken és 90% alatt egyértelműen felhívja a figyelmet a protein- és energiahányos alultápláltság jelenlétére.

A rendelkezésünkre álló adatok alapján szolid tumoros betegeknél csupán azt az állapotot tudtuk megítélni, mely a diagnózis időpontjában jellemezte a gyermeket. Jól ismert tény, hogy daganatos betegségben kórjelző tünet lehet a testtömegvesztés, gyermekkorban a gyarapodás elmaradása. Ez a folyamat a daganat kialakulásával párhuzamosan megkezdődhet, míg a daganat tényének a megállapítása heteket, de akár hosszú hónapokat is késhet a betegség tényleges fellépéséhez képest. Míg felnőtt onkológiai betegeknél ezt a faktort figyelembe veszik, addig ez sajnos kevés figyelmet kap a gyermekonkológiai centrumokban. A diagnózis megállapításának idejére bekövetkezett esetleges testtömegvesztést így nem tudtuk figyelembe venni számításaink során, eredményeink nem minden esetben mutatják a gyermek valós tápláltsági állapotát és emiatt az antropometriai paramétereken alapuló túlélési eredmények is jobbak lehetnek, mint azok valójában.

A gyermekkori daganatos betegség túlélését befolyásolja az alapbetegség típusa. Szolid tumoros betegségben a mortalitás kockázata saját betegcsoportunkban 2.54-szer nagyobb, mint hematológiai betegség esetén. A teljes és eseménymentes túlélésre is kedvezőtlenül hatott a diagnózis idején mért alacsonyabb testtömeg és az abból kalkulált BMI Z-score és IBW% szolid tumoros betegeknél. A kezelés ideje alatt bekövetkezett testtömegvesztés, azaz fogyás mindkét betegcsoportban rontotta a túlélést. Minél nagyobb mértékben vesztett a gyermek a

testtömegéből, annál nagyobb volt a mortalitás kockázata. Ezt az összefüggést leginkább rosszindulatú hematológiai betegségben szenvedők eseménymentes túlélését vizsgálva észleltük, akik testtömegvesztése meghaladta a 20%-ot, a relapszus vagy halál kockázata 5.34-szeres volt szemben a testtömegükből nem veszítettekhez képest. Áttekintve ezeknek a betegeknek az adatait, azt találtuk, hogy többségük akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedett, a 49 ALL betegből 5-en veszítették életüket a kezelés ideje alatt. Manapság, különösen a magas rizikójú ALL betegeknél a fertőzések, gyógyszer toxicitás és a kezeléshez társuló mortalitás a legfontosabb túlélést befolyásoló tényezők, az alultápláltságnak sokkal kisebb jelentősége van ebből a szempontból. Az alultápláltság azonban fokozza a fertőzések kialakulásának és a kezeléshez társuló mellékhatásoknak a kockázatát. Nyugat-európai vizsgálatok az alultápláltság nálunk észlelt gyakoriságának alacsonyabb arányáról, és a kezelés végére tapasztalt súlygyarapodásról számolnak be. A rendelkezésünkre álló adatok alapján nem tudunk magyarázatot adni arra, miért volt a vizsgálati kohorsz esetében gyakoribb a testtömegvesztés jelensége, de feltételeznünk kell, hogy a vizsgálati időszak, különösen annak első szakaszának idején szupportáló kezelésünk kisebb figyelmet fordított a táplálásterápiára, mint az a megfelelő időszakban a nyugat-európai centrumok gyakorlata szerint történt.

Szolid tumoros betegségben szenvedő gyermekek túlélési esélyei rosszabbak voltak, mint a malignus hematológiai betegségben szenvedő gyermekeké. Betegségük mellett túlélési esélyeiket csökkentette a kezelés végére is megmaradó alultápláltság. A vizsgálat utolsó időpontjában kalkulált alacsony BMI Z-score, a rossz tápláltsági állapot 8.4-szeresére emelte a mortalitás és relapszus kockázatát a progresszív betegségben szenvedőknél.

Eredményeink segítségével információhoz jutottunk az aktív daganatellenes kezelésben részesülő gyermekek tápláltsági állapotáról és megbizonyosodhattunk arról, hogy az alultápláltság aránya a diagnózis idején nem tér el a nyugat-európai, magas GDP-vel rendelkező, fejlett egészségügyi rendszerekkel bíró országok prevalencia adataitól. A diagnózis idején tapasztalt jó tápláltsági állapot csökkenti az eseménymentes túlélés valószínűségét. Betegeink túlélési mutatói azonban ugyanakkor elmaradnak a nyugat-európai és észak-amerikai eredményektől. Ebben a kedvezőtlen tényben szerepe lehet annak, hogy a fogyás mértéke, az alultápláltság aránya a kezelés során meghaladta a Nyugat-Európában és Észak-Amerikában megfigyelt szintet, sőt szolid tumorok esetén még az aktív daganatellenes kezelés befejezésekor is kifejezett volt. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra, hogy a betegek tápláltsági állapotának követése, a fogyás megelőzése, illetőleg a betegek megfelelő kalORIZÁLÁSA elengedhetetlen része a gondozásnak. Az alultápláltság korai felismerését adataink szerint elsősorban az aktuális testtömeg és testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként megjelenített IBW%

meghatározása teszi lehetővé, ezért daganatbeteg gyermekekben javasolható meghatározása és követése a BMI Z-score kalkuláció mellett. Hasonló előnyöket kínál a F% kiszámítása. 10%-ot meghaladó fogyás esetén a korai táplálás terápiával a további fogyás megakadályozható, ezzel a túlélés esélyei növelhetők. Retrospektív vizsgálatunk korlátját jelenti az alacsony esetszám, ezáltal nem volt lehetőségünk az alultápláltság és a túlélés közötti összefüggést különböző betegség csoportokban vizsgálni, illetve a betegségeket egymással összehasonlítani. A retrospektív jelleg miatt nem volt lehetőségünk arra sem, hogy feltérképezhessük, mi okozta pontosan a betegek halálát, illetve testtömegvesztését, különösen az ALL miatt kezelt gyermekeknél, akiknél az alultápláltság nem tekinthető prognosztikai faktornak túlélés szempontjából, így nem tudjuk, hogy a fogyás megakadályozása, súlygyarapodás elérése megelőzhette volna-e a halálukhoz vezető kórlefolyást.

Az alultápláltság és a nem megfelelő táplálás támogatás (enterális és parenterális) következményei a szupportív ellátás fontos aspektusai, amelyeket sajnos túl gyakran figyelmen kívül hagyunk/hagynak a daganatellenes kezelésre való összpontosítás miatt. Saját eredményeink, valamint több hazai gyermekonkológiai központ hasonló megfigyelései készítettek bennünket arra, hogy útmutatót készítsünk a daganatos gyermekek táplálás támogatására kezelésük ideje alatt. Az útmutató alkalmazásának eredményei azonban nem tükröződnek ebben a retrospektív kohorszban. Az elmúlt években a daganatellenes kezelés ideje alatt végzett testösszetétel analízisek jelentőségéről napvilágot látott eredmények arra ösztönöznek bennünket, hogy az antropometriai módszerek mellett használjuk, alkalmazzuk azokat a modern eljárásokat, melyek elérhetőek centrumunkban (BIA) vagy informatikai programok beszerzésével, gyakorlat elsajátításával elérhetővé váljanak gyermek betegek számára is (DEXA, CT, MRI). Az izomtömeg és zsírtömeg ismerete lehetőséget teremt az egyéni, beteg orientált táplálásterápia megtervezésére, egyúttal a beteg rehabilitációjára.

VI.2. Tápláltsági állapot és gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek

IBD esetén az alultápláltság mind gyermek, mind felnőttkorban gyakori jelenség a diagnózis felállítása előtt és azt követően is, főként a CD betegek körében. Az IBD kezelésének szakmai ajánlásaiban is nagy figyelmet fordítanak a hiányállapotok megszüntetésére, a beteg optimális táplálásterápiájára. Gyermekkori CD-ben a remisszió indukció elfogadott terápiás modalitásává vált a kizárólagos enterális táplálás, mely képes a nyálkahártya gyógyítására (mucosal healing). Emellett szteroid spóroló hatása is van, mivel remissziós hatékonysága

megegyezik a kortikoszteroidokéval, így utóbbi, túlsúlyt is okozó mellékhatás profillal rendelkező hatóanyagnak az alkalmazása mellőzhető a terápiás arzenálból. Mindezek mellett a tápszert megfelelő mennyiségben fogyasztva az alultáplált betegek tápláltsági állapota javítható.

A 2010-2016 között diagnosztizált IBD-ben szenvedő magyar gyermekek körében végzett első, tápláltsági állapotra irányuló epidemiológiai vizsgálat eredményei alapján az alultápláltság mértéke nem volt kifejezetten magas. BMI Z-score alapján megítélve a CD betegek 2.7%-a, UC betegek 1.83%-a bizonyult alultápláltnak. Eredményeinket észak-amerikai és európai országok adataival összehasonlítva az alultápláltság prevalenciája egyértelműen alacsonyabb hazánkban IBD-s gyermekek körében. Hasonlóan kevés gyermeket találtunk túlsúlyosnak, obeseznek a szakmai ajánlások szerint alkalmazott BMI Z-score alapján. Az obese gyermekek aránya közel hasonló volt az átlag magyar gyermekpopulációban végzett felmérés eredményeihez képest. A CD betegek 2.28%-a, az UC betegek 5.45%-a volt obese, BMI Z-score-juk meghaladta a 2-t.

A daganatos betegek körében hasznosnak bizonyult IBW% kalkulációjával mind az alultápláltság, mind az obezitás nagyobb arányban vált kimutathatóvá diagnózis idejében, amikor a gyermekek gyógyszeres, így kortikoszteroid kezelésben sem részesültek még. Crohn betegek körében az IBW% a vizsgált populáció felében (50.45%) bizonyult 90%-nál alacsonyabbnak, míg CU betegeknél 33.67%-ban. Az obezitás 7.02%-ban volt jelen CD-ben és 12.17%-ban UC-ben. Az obese UC gyermekek CD-hez képest magasabb aránya nemcsak hazánkban, hanem más nemzetek gyermekbetegeinél is jellemző.

Mivel az alultápláltság ténye jól ismert gyermekkori IBD-ben, figyelmünket az obezitás irányába fordítottuk. Az obezitás közegészségügyi jelentősége vitathatatlan, mindemellett jól ismert tény, hogy az IBD kialakulásában genetikai tényezők mellett környezeti okok és a bél mikroflórájának megváltozása játszik szerepet. Mindezek igazak az obezitásra is és felnőtt epidemiológiai tanulmányok felvetik, hogy az obezitás fokozza a CD kialakulásának kockázatát fiatal észak-amerikai nők körében. Gyermek populációban végzett, az obezitás és az IBD kapcsolatát tagláló vizsgálatok elsősorban az elhízás prevalenciájára fókuszálnak. Ezek a felmérések az obezitást UC-ben találják gyakoribbnak.

A gyulladásos bélbetegség aktivitását non-invazív módszerek alkalmazása nélkül aktivitási indexek (PUCAI, PCDAI) kalkulálásával lehet a legegyszerűbben megítélni. Statisztikai analízis során azt láttuk, hogy CD-ben az alultáplált gyermekek aktivitási indexe magasabb, a testtömeg emelkedésével fokozatosan csökken, a megfelelően táplált és az obese betegek aktivitási indexe alacsonyabb a diagnózis idejében. Ezzel szemben UC-ban mind az

alultáplált, mind az obez gyermekek PUCAI értéke magasabb volt. Polinomiális regressziós analízissel végzett számításaink eredményei alapján elsőként számoltunk be arról, hogy antropometriai módszerekkel meghatározott obezitás és a gyermekkori UC aktivitása között összefüggés lehet, felvetve annak a lehetőségét, hogy az obezitás negatív hatással van a betegségre. Az asszociáció akkor bizonyult különösen robosztusnak, amikor a tápláltsági állapotot IBW%-kal határoztuk meg.

Eredményeink alátámasztják azt a teóriát, hogy az obezitás, mint proinflammatorikus állapot hozzájárulhat a betegség aktivitásának fokozódásához UC-ben. Sőt, akár az obezitás a gyermekkori UC kialakulásának egyik rizikófaktora is lehet, hasonlóan felnőttkori reumatoid artritiszhez.

Vizsgálatunk eredményeit korlátozza, hogy nem végeztünk pontos testösszetétel analízist. Köztudott, hogy az obezitás legérzékenyebb antropometriai indikátora a BMI index meghatározás. Elhízás esetén a testtömeg gyarapodásért a túlzott zsírszövet felhalmozódás jellemző, azonban a testtömeg gyarapodását, így a BMI értékének emelkedését fokozott izomtömeg gyarapodás is eredményezheti olyan személyekben, akikben a zsírszövet akkumulációja nincs jelen (például testépítők). Mivel nincsenek adataink a zsírmentes testtömeg és a zsírszövet mennyiségéről és megoszlási arányáról a vizsgált populációban, így csupán feltételezhetjük, hogy a magasabb BMI és IBW% valóban gyulladásos aktivitással rendelkező zsírszövetből adódik. Mindezek mellett nincsen információnk a viscerálisan elhelyezkedő, a bélfalra felkúszó, hormonálisan aktív mesenterialis zsírszövet jelenlétéről és mennyiségéről, mely elsősorban CD-ben jellemző entitás és hasonlóan a látványosan jelenlévő excesszív zsírszövethez proinflammatorikus citokin produkció jellemzi. Vizsgálatunk további korlátját jelenti, hogy nem rendelkezünk adattal a betegek étrendi, finomított cukor és zsírfogyasztási szokásairól. Ezek túlzott bevitele, a nyugati típusú étrend folytatása a gyulladásos bélbetegségek egyik legfontosabb környezeti etiológiai faktorai. Ugyanezek az étrendi szokások felelősek az obezitás kialakulásáért is.

A bélflóra diverzitásának megváltozása, a gyulladásos jelenségek és az obezitás kialakulásában játszott szerepe a kutatások középpontjába került. A bélflóra összetételének megváltozása ismert IBD-ben, de egyelőre azt nem tudjuk, hogy az egyensúly felborulása elsőként bélgyulladást vagy obezitást okoz-e, így kérdéses, hogy hasonlóan más autoimmun betegségekhez, az obezitás egyértelmű rizikófaktorot jelent-e gyermekkori UC kialakulásában.

Vizsgálatunk elsődleges célja az obezitás gyakoriságának és betegség aktivitásra kifejtett hatásának felmérése volt, de nem mehetünk el szó nélkül amellett, hogy nemcsak a túlzott zsírszövet felhalmozódás, hanem a szemmel nem látható, testtömeg gyarapodásként nem

megnyilvánuló, proinflammatorikus citokinek felszabadulásáért felelős mezenteriális zsírszövet minél korábbi észlelése és esetleg mennyiségének csökkentése is a gyulladásos bélbeteg gyermekek kezelési protokolljának részévé válhat a jövőben. Testtömeg gyarapodásként nem megnyilvánuló, bár alapos fizikális vizsgálattal sejthető szarkopéniás obezitás miatt is szükséges a beteg zsír- és zsírmentes testtömegének pontos analízise. A testösszetétel arányának ismerete lehetőséget teremthet a gyulladásos bélbeteg táplálás terápiájának megtervezésére fokozott fehérje, csökkentett szénhidrát bevitel formájában kiegészítve a fizikai aktivitás fokozásával, a gyermek rehabilitációjával. Hasonlóan a daganatos betegségeknel említett, centrumunkban elérhető testösszetétel analízis lehetőségekre, érdemes azokat IBD miatt kezelt gyermekeknel is alkalmazni (DEXA, CT, MRI, BIA). További prospektív vizsgálatok szükségesek az obezitásnak a de novo IBD-ben nyújtott szerepének és a betegség kimenetelének vizsgálatára pontos testösszetétel meghatározással és pro- és antiinflammatorikus citoinek, adiponektinek vizsgálatával.

VII. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az észak-kelet-magyarországi régió daganatos betegségben szenvedő gyermekei között az alultápláltság mértéke megegyezik a nyugat-európai és észak-amerikai, fejlett egészségügyi rendszerekkel, magas GDP-vel rendelkező országok prevalencia adataival.
2. A nemzetközi ajánlásokban a tápláltsági állapot megítélésére napjainkban ritkán javasolt IBW% alkalmazásával az alultáplált daganatos gyermekek nagyobb aránya észlelhető. Az aktuális testtömeg és testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként megjelenített IBW% és a F% mindennapi betegellátásban történő használatával lehetőség van a túlélést kedvezőtlen irányban befolyásoló testtömegvesztés mihamarabbi észlelésére, ezáltal a szupportív táplálás terápia elkezdésére.
3. A mortalitás kockázatát, a túlélés valószínűségét leginkább befolyásoló tényező a diagnózis idején jól táplált hematológiai malignitásban szenvedő gyermekek között a kezelés ideje alatt bekövetkezett fogyás. A testtömeg több, mint 20%-t elvesztő, egyébként jó túlélési esélyekkel rendelkező hematológiai betegségben szenvedő gyermekek mortalitása jelentősen fokozott.
4. A magyar gyulladásos bélbeteg gyermekek között az alultápláltság prevalenciája alacsonyabb, mint Nyugat-Európában és Észak-Amerikában. Az obezitás ezzel szemben hasonló gyakorisággal fordul elő. Az obezitás előfordulása IBD betegek körében nem gyakoribb, mint az átlag hazai populációban.
5. A diagnózis idején meghatározott betegség aktivitási index közepesen súlyos vagy súlyos betegséget jelez alultáplált és obez UC betegeknél egyaránt. A kapcsolat a tápláltsági állapot IBW%-kal történő meghatározása esetén a legszorosabb. IBW% kalkulációja nemcsak a daganatos, hanem a gyulladásos bélbeteg gyermekek esetében is szenzitív módszernek számít a tápláltsági állapot megítélésében.
6. A diagnózis idején az alultáplált és obez UC betegeknél észlelt közepesen súlyos vagy súlyos betegség aktivitás felveti a tápláltsági állapot bimodális hatását a betegség aktivitásában. Ezek szerint nemcsak az alultáplált beteg betegség aktivitása magas, hanem akár a diagnózis idején jelenlévő obezitáshoz társulóan is. Megállapításunk első a nemzetközi irodalomban.

VIII. ÖSSZEFOGLALÁS

A fejlődő, folyamatosan növekedésben lévő gyermek szervezet számára a megfelelő tápláltsági állapot fenntartása, betegség esetén annak megőrzése a gyermekgyógyászat egyik legfontosabb feladata. A tápláltsági állapot romlása, alultápláltság kialakulása jól ismert szövődménye a daganatos betegségeknek. Az alultápláltság kedvezőtlenül hat a morbiditásra és a mortalitásra és károsítja a beteg életminőségét. A gyermekkori daganatos megbetegedések száma évről évre nő világszerte, egyelőre a vezető halálokokat képviselik a fejlett országokban a baleseteket követően. A daganatos megbetegedésekhez hasonlóan az IBD prevalenciája is fokozatosan emelkedik, a betegek negyedét serdülőkorban diagnosztizálják. Az IBD esetében nem a magas mortalitás, hanem a társuló betegségek, szövődmények, az egészségügyi rendszerek emelkedő anyagi terhelése, a gazdaság költségkiesése jelent társadalmi problémát. A betegek életminőségét elsősorban betegségük aktivitása határozza meg, de azt rontja a rossz tápláltsági állapotuk, akár alultápláltak, akár túlsúlyosak. IBD esetében az obezitás proinflammatorikus hatása révén akár súlyosbíthatja is a beteg panaszait, betegségének aktivitását. Ezentúl az obezitáshoz társuló betegségek tovább ronthatják a beteg életminőségét, megnehezíthetik gyógykezelését.

Munkánk során a mindennapos klinikai gyakorlatban könnyen elérhető és kivitelezhető antropometriai módszerekkel határoztuk meg daganatos és gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotát. A daganatos és a gasztroenterológiai társaságok által javasolt tápláltsági állapot felmérésére szolgáló antropometriai mutatók mellett (BW, WFH, BMI Z-score) a gyakorlatban kevésbé elterjedt, de a protein- és energiahány miatt bekövetkező, tápláltsági állapot változását jól jelző paraméterekkel (IBW%, F%) is végeztünk számításokat.

Eredményeink igazolták az alultápláltságnak a túlélésre gyakorolt kedvezőtlen hatását daganatos gyermekeknél, különösen abban az esetben, amikor a tápláltsági állapotot aktuális testtömeg és testmagassághoz tartozó elvárt testtömeg arányaként megjelenített IBW%-kal és F%-kal ítéltük meg. Az alultápláltság mielőbbi felismerésével, a szupportív táplálásterápia bevezetésével a betegek túlélési esélyei növelhetők. A túlterhelt hazai egészségügyi környezetben kívánatos cél, hogy a tápláltsági állapot változását a legegyszerűbb módszerrel követhessék a beteg gondozásában résztvevő szereplők. A testtömeg és testmagasság változásának követése és a testtömegcsökkenés százalékos meghatározása ésszerű módszerek tűnik a testösszetétel pontos mérésére szolgáló eszközök (pl. DEXA, bioelektromos impedancia analízis) hiányában is. Mivel az alultápláltság szorosan összefügg a túléléssel, adataink

alátámasztják a rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának szoros nyomon követésének fontosságát.

Gyulladásos bélbetegségben szenvedő magyar gyermekek között az alultápláltság és az obezitás sem gyakoribb jelenség, mint egészséges társaiknál. Azonban az elhízás, különösen, ha az IBW%-kal ítéltük meg, az UC betegség aktivitásának fontos kockázati tényezője volt a magyar gyermekbeteg populációban. Vizsgálatunk feltárta, hogy a daganatos betegcsoportban alkalmazott IBW% értékes módszer az IBD-ben szenvedő gyermekek tápláltsági állapotának felmérésére, és több nem megfelelő tápláltsági állapotú beteget azonosított, mint a BMI Z-score. Tekintettel arra, hogy nemcsak az alultápláltság, hanem az elhízás is hátrányosan befolyásolta az IBD betegségaktivitását UC-val diagnosztizált betegeinknél, elengedhetetlen a túlsúlyos gyermekek mielőbbi felismerése és a testtömeg csökkentés irányában tett megelőző intézkedések megtétele.

IX. TÁRGYSZAVAK

- táplálás, daganat, gyermek, túlélés, fogyás
- obezitás, gyulladásos bélbetegség, aktivitási index, Crohn-betegség, colitis ulcerosa

X. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/523/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

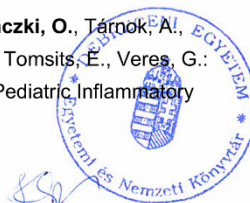
Jelölt: Kadenczki Orsolya
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038300

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kadenczki, O.**, Dezsőfi, A., Cseh, Á., Szűcs, D., Vass, N., Nemes, É., Tárnok, A., Szakos, E., Guthy, I., Kovács, M., Karoliny, A., Czelecz, J., Kiss, C., Müller, K. E.: Disease Activity Is Associated with Obesity in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 19, 1-12, 2022.
2. **Kadenczki, O.**, Nagy, A. C., Kiss, C.: Prevalence of Undernutrition and Effect of Body Weight Loss on Survival among Pediatric Cancer Patients in Northeastern Hungary. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 18 (4), 1-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041478>
IF: 4.614

További közlemények

3. Stercel, V., Lóczi, L., **Kadenczki, O.**, Nemes, É., Nagy, B. J., Hodossy-Takács, R., Szabó, A. Á., Fagyas, M., Kappelmayer, J., Szabó, T., Bagoly, Z.: Effect of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination on thrombin generation in children with inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 14, 1-12, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1257072>
IF: 7.3 (2022)
4. Müller, K. E., Dezsőfi, A., Cseh, Á., Szűcs, D., Vass, N., Nemes, É., **Kadenczki, O.**, Tárnok, A., Szakos, E., Guthy, I., Kovács, M., Karoliny, A., Czelecz, J., Tokodi, I., Tomsits, E., Veres, G.: Adherence to the Porto Criteria Based on the Hungarian Nationwide Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry (HUPIR). *Front. Pediatr.* 9, 1-7, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.710631>
IF: 3.569





5. Sutka, M., Nemes, É., **Kadenczki, O.**, Veres, G., Müller, K. E.: Tehéntejfehérje-allergia az alapellátásban.
Gyermekegyógy. 72 (4), 310-315, 2021.
6. Andrásdi, Z., Sasi Szabó, L. A., **Kadenczki, O.**, Nemes, É., Veres, G., Müller, K. E.: A nyelőcső-atresiával született gyermekek hosszú távú prognózisa és mindennapi problémái.
Gyermekegyógy. 71 (1), 14-20, 2020.
7. Tárnok, A., Kiss, Z., **Kadenczki, O.**, Veres, G.: Characteristics of biological therapy in pediatric patients with Crohn's disease.
Expert Opin. Biol. Ther. 19 (3), 181-196, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2019.1564034>
IF: 3.224
8. **Kadenczki, O.**: Otthoni szondatáplálás a házi gyermekorvosi gyakorlatban.
Hírvivő. 24 (3), 13-15, 2019.
9. **Kadenczki, O.**: Onkológiai betegek táplálása.
Gyermekegyógy. 69 (4), 260-264, 2018.
10. Incze, M., Nemes, É., Altörjay, I., Barna, S., Balla, G., **Kadenczki, O.**: Funkcionális epehólyag-betegség serdülőkorú betegben: esetbemutató.
Gyermekegyógy. 67 (4), 210-212, 2016.
11. **Kadenczki, O.**, Kiss, C.: Daganatos betegségek.
In: A beteg gyermek táplálása. Szerk.: Decsi Tamás, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 261-286, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,707

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

4,614

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.11.24.



XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Prof. Dr. Kiss Csongornak**, aki az elmúlt évek alatt az adatok gyűjtésében, a munka megtervezésében és technikai kivitelezésében, az eredmények értékelésében, illetve a disszertáció elkészítésében is szakmai segítséget nyújtott. Szakmai segítsége mellett végtelenül hálás vagyok türelméért, amit velem szemben tanúsított az elmúlt évek alatt és bölcsességéért, amivel rendszeresen motivált munkám elkészítésében.

Köszönetem fejezem ki **Dr. Szabó Tamás** Tanár Úrnak, a Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy biztosította számomra a lehetőséget a munkám elkészítéséhez.

Szeretném megköszönni a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaságnak és minden tagjának, akik a HUPIR adatbázis működésében és létezésében részt vesznek, fáradhatatlan munkájukat, amivel a regisztert életben tartják. Külön köszönet illeti **Dr. Müller Katalin Esztert**, társszerzőmet, aki amellett, hogy rendelkezésemre bocsátotta a HUPIR adatbázisát, folyamatosan támogatott az adatok rendszerezésében és azok feldolgozásában.

Köszönettel tartozom **Dr. Nagy Attilának** és **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekért.

Köszönöm családomnak, barátaimnak és mindenekelőtt férjemnek, **Dr. Kerekes Györgynek** a nélkülözhetetlen támogatást, segítséget, szeretetet.