

# **SZAKDOLGOZAT**

**SZABÓ VIKTÓRIA**

**2021**

# **AZ ANYAI IMMUNIZÁLÁS JELENTŐSÉGE A SZÜLETÉS UTÁNI ELSŐ HÓNAPOKBAN**

## **THE SIGNIFICANCE OF MATERNAL IMMUNIZATION IN THE FIRST MONTHS AFTER BIRTH**

Szerző:

**Szabó Viktória**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Témavezető:

**Dr. habil Spengler Gabriella**

egyetemi adjunktus

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

**2021**

## Rövidítések jegyzéke

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AS03	szkvalén tartalmú adjuváns influenza védőoltásban
BCG	<i>Bacillus Calmette–Guérin</i> védőoltás
CDC	Centre for Disease Control and Prevention
CMV	<i>Citomegalovírus</i>
DTPa, dTap	<i>Diphtheria-tetanus-perussis</i> elleni védőoltás
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HA	hemagglutinin
Hepatitis B	Hepatitis B elleni védőoltás
Hib	<i>Haemophilus influenzae B</i> elleni védőoltás
HIV	<i>Humán Immundeficiencia-vírus</i>
HPV	<i>Humán Papilloma vírus</i>
HPV oltás	<i>Human Papilloma vírusok</i> elleni védőoltás
IgM, IgD, IgA, IgG, IgE	Immunglobulin M, D, A, G, E
IPV	gyermekbénulás (poliomyelitis) elleni védőoltás
IU/ml	nemzetközi egység per milliliter
LPS	lipopoliszacharid (Gram-negatív baktériumok falában lévő endotoxin)
MF59	szkvalén tartalmú adjuváns influenza védőoltásban
MMR	kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltás
NA	neuraminidáz
PCR	polimeráz-láncreakció
PCV	<i>Pneumococcus</i> elleni védőoltás
RSV	<i>Respiratory Syncytial Virus</i>
RT-PCR	reverz transzkriptáz-polimeráz-láncreakció
TETIG	humán tetanus immunglobulin
Varicella oltás	bárányhimlő elleni oltás
WHO	World Health Organization

## Tartalomjegyzék

Összefoglaló.....	3
Bevezetés: A védőoltások története.....	4
Célkitűzés.....	5
Immunizáció: alapfogalmak .....	6
Védőoltások és nehézségek .....	7
Anyai immunizálás jelentősége .....	10
Ajánlott oltások .....	11
Az anyai ellenanyag transzfer mechanizmusa.....	12
Terhesség alatti változások az anya immunrendszerében .....	13
Társadalmi követelmények.....	14
Az anyai immunizáció szempontjából fontos vakcinák .....	15
dTPa .....	15
<i>Bordetella pertussis</i> .....	15
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	19
<i>Clostridium tetani</i> .....	22
Anyai immunizálás dTap oltással .....	25
A dTap oltás hatásmechanizmusa és hatékonysága .....	26
dTap biztonságossága.....	27
dTap oltás időzítése .....	27
Átoltottsági mutatók .....	28
Postpartum immunizáció .....	28
Az influenza elleni védőoltások .....	28
Influenza vírus.....	29
Anyai immunizálás az influenza oltással .....	32
Influenza elleni oltás hatásmechanizmusa.....	33
Az oltás biztonságossága.....	34
Az influenza elleni oltás időzítése .....	34
Átoltottsági mutatók .....	34
Postpartum immunizáció .....	35
Oltásellenesség.....	35
Következtetések.....	38
Irodalomjegyzék: .....	39
Köszönetnyilvánítás.....	42

## Összefoglaló

Az immunizáció népegészségügyi szempontból igazi sikertörténet, mivel a védőoltásokkal számos fertőző megbetegedés kivédhető, ez pedig emberek millióinak életét menti meg.

Számos kutatás folyik napjainkban a védőoltásokkal kapcsolatban, mind az új oltások fejlesztése, mind a meglévők tökéletesítése, új indikációval való használata terén.

Jelen dolgozatban két, már ismert védőoltás, a dTap (*diphtheria-tetanus-pertussis* elleni védőoltás) és az influenza elleni oltás újragondolását szeretném ismertetni. Azért ezek a védőoltások kerültek dolgozatom középpontjába, mert a kórokozók, melyek ellen irányulnak, a világon mindenhol előfordulnak, jelentős betegségeket, elváltozásokat okoznak. Elterjedtségük és az okozott betegségek súlyossága miatt is fontos foglalkozni velük.

Ez az új indikáció az anyai immunizálás, mely egy intenzíven kutatott téma, mellyel kapcsolatban már metaanalízisek állnak rendelkezésünkre, ahogy ez a dolgozatban is bemutatásra kerül. Az anyai immunizáció egy olyan eljárás, mely során a várandós édesanyának adott vakcina nemcsak és nem főként az anya, hanem a megszületendő gyermek életét, egészségét védi.

Fontossága abban rejlik, hogy egy védőoltás által nyújtott védelem sosem 100%-os, egyes védőoltások hatása idővel csökken (például *Bordetella pertussis* elleni védelem). Ennek, valamint az egyre növekvő oltásellenességnek köszönhetően várható a klasszikus kórokozók visszatérése. Ez az oka annak, hogy ma már felnőttek számára is készülnek oltási naptárak, ajánlások.

A várandósok vakcinálása szempontjából fontos tudni, hogy mely védőoltások hatásosak a várandósság ideje alatt adva, és hogy mely védőoltásokat szigorúan tilos adni várandósság alatt. A dTap oltás egy igen hatásos, anyai immunizálásra alkalmas szernek bizonyult, míg az influenza elleni oltásról ez ennyire bizonyosan nem állítható, bár ennél az oltásnál a mérések standardizálása is megnehezíti az eredmények objektív megítélését. Több országban már működnek oltási programok várandós nőknek is, és hazánkban is vannak már ajánlások erre vonatkozóan. Mindazonáltal, Magyarországon még nagyon kevésbé elterjedt ez a szemlélet.

Dolgozatom témájának is azért választottam, hogy az olvasók és én magam is egy átfogó képet kaphassanak az anyai immunizálásról, későbbiekben pedig egyre jobban átültetésre kerüljön ez az elméleti tudás a gyakorlatba is.

## **Bevezetés: A védőoltások története**

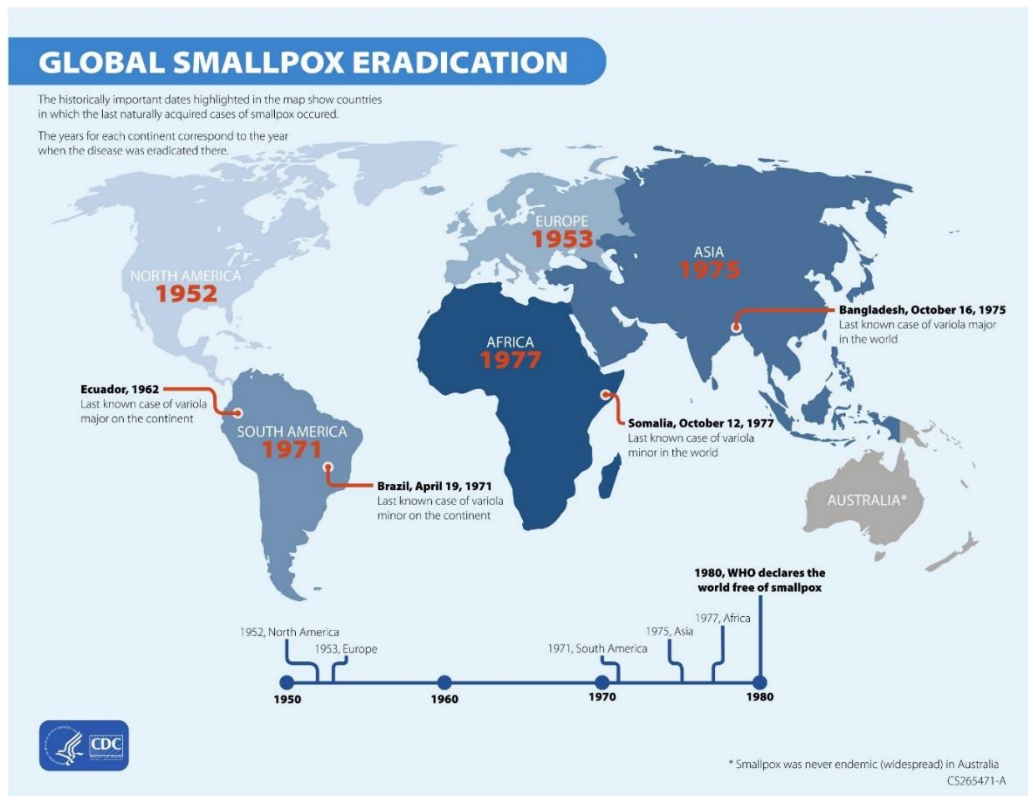
A fertőző betegségek és az ellenük való küzdelem nagy jelentőséggel bír az emberiség történetében. A legnagyobb pusztításokat talán a fekete himlő okozta. Már igen korai leleteken is megtalálhatóak a himlő okozta elváltozások, írásos emlékek őrzik jelenlétét az ókori Kínában, Indiában. A betegség nem kímélt sem szegényt, sem gazdagot: ezt az is alátámasztja, hogy V. Ramszesz fáraó múmiáján is megtalálhatóak friss himlős kiütések, az uralkodó halálát is e betegség okozta.

A fekete himlő halálozási rátája igen magas, átlagosan 25-40% között mozgott, de az addig érintetlen Amerikában az őslakosok körében akár 80%-os mortalitást is elérhetett. Ennek fényében nem kell csodálkoznunk, hogy a betegség gyógyítására tett erőfeszítésekről számos bizonyítékot találunk a korai történelmi időkben.<sup>1</sup>

Közel 2500 évvel ezelőtt indiai és kínai orvosok már képesek voltak megelőzni a himlőt úgy, hogy a himlős váladékot vagy a beszáradt pörk porát a bőrbe, illetve az ornyálkahártyába dörzsölték, ezzel előidéztek egy enyhe lefolyású betegséget, mely után a páciensben már nem alakult ki a klasszikus, nagy mortalitású himlő betegség. A himlő nevéből (*Variola*) ered az eljárás elnevezése, a varioláció. A beavatkozás korántsem volt veszélytelen, körülbelül 1-2%-os mortalitással járt, ami azonban elenyésző a betegség mortalitásához képest. Indián és Kínán kívül sok más ázsiai, valamint afrikai országban is használták a variolációt.<sup>2</sup>

Ismert volt az a tény is, hogy a fejőnők, akik a tehénhimlőt elkapták, immunisak lettek a fekete himlővel szemben. Ezt a megfigyelést Edward Jenner fejlesztette tovább, és 1796. május 14-én egy fejőnő kezén lévő tehénhimlős elváltozásból nyert bennéssel beoltott egy kisfiút. A hetedik napra egy hólyag fejlődött ki az oltás helyén, a gyermek karján. Az oltás után két hónappal megkísérelte a gyermek megfertőzését a fekete himlőt okozó *Pox vírus*sal, de a gyermek nem mutatott tüneteket.<sup>2</sup>

Felfedezése jelentőségét igazolja, hogy tíz éven belül Európa-szerte elterjedt az eljárás. Távlatosabb kontinensekre nehezebben jutott el a megfelelő védőoltás, de idővel az egész világra kiterjedt ez a prevenciós eljárás. Az azonban, hogy a világ himlőmentessé váljon, még váratott magára, ehhez az kellett, hogy egységesen kötelezővé tegyék mindenhol a védőoltást, valamint megfelelő minőségű oltóanyag kerüljön a világ minden pontjára. Mintegy 200 évre volt szükség a fekete himlő teljes felszámolásához. Természetes úton 1977-ben volt az utolsó megbetegedés, ezt már csak egy laborbaleset követte 1978-ban (1. ábra). A WHO 1980-ban mondta ki a fekete himlő eradikálását.<sup>1,2</sup>



1. ábra: Kontinensek feketehimlő-mentessé válása<sup>3</sup>

Ez a felfedezés indította el más kórokozókkal kapcsolatban is a megelőzés vágyát, így új védőoltások, új oltóanyag gyártási technológiák születtek. Míg az első, Jenner-féle vakcina csak hasonló kórokozót használt fel, mint a humán megbetegedést okozó *Poxvirus Variolae*, addig a későbbiekben megjelentek a gyengített kórokozót tartalmazó oltások, majd ezeket követték az előlt kórokozót tartalmazó vakcinák a 19-20. században. Bár ez az eljárás sokkal biztonságosabb, természetesen megvan a maga hátránya is, mivel a megfelelő védettség elérése érdekében szükséges a vakcinálás többszöri ismétlése. A 20. század második felében még tovább fejlődtek a vakcinálási technikák, ekkor jelentek meg az ún. aleggység vakcinák, amelyek a kórokozó egy bizonyos, immunogén részét (aleggységét) tartalmazzák. Ma már ilyen oltóanyag használatos például a hepatitis B vírus ellen.<sup>4</sup>

## Célkitűzés

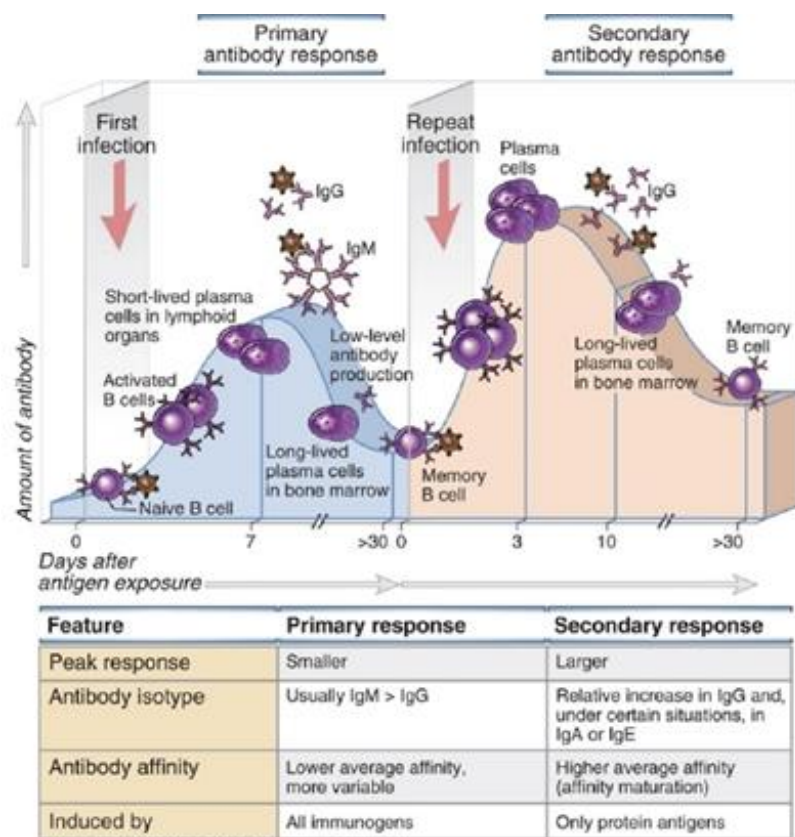
Dolgozatommal szeretnék egy átlátható, összefoglaló képet adni az immunizálás jelentőségéről, ezen belül kifejezetten az anyai immunizálásról, a jelenlegi kutatási eredményekről, illetve különböző országokban működő gyakorlatokról.

Ezen kívül szeretnék rávilágítani az oltásellenességgel kapcsolatos problémákra, és bemutatni néhány alternatívát, mellyel a nem biológiai vagy egészségügyi végzettséggel rendelkezőket is meg lehet szólítani, edukálni lehet őket.

## Immunizáció: alapfogalmak

Az immunizáció a védettség kialakítását jelenti valamely kórokozóval szemben. Ennek jelentősége abban áll, hogy sok betegség a mai napig nem, vagy nem elég hatékonyan kezelhető, mert nincs rá gyógyszer, vagy nem lehet kiszűrni időben ahhoz, hogy megfelelően lehessen alkalmazni a terápiát. Több betegség esetén viszont a prevenció lehet a megoldás, ennek egyik módszere a védőoltás.

Aktív immunizálásról akkor beszélhetünk, ha a szervezetet az oltással arra sarkalljuk, hogy immunválaszt alakítson ki az adott kórokozó antigénje ellen, ezzel előidézve a memóriasejtek megjelenését, és a tartós immunitást (2. ábra). Tehát, ha egy ilyen típusú vakcina után a páciens találkozik a kórokozóval, a szervezete képes lesz azt felismerni, és legyőzni, mielőtt a tünetes betegség megjelenne.<sup>5</sup>



2. ábra: Primer és secunder immunválasz kialakulása<sup>6</sup>



A vakcinák tartalmazhatnak élő attenuált kórokozót, inaktivált kórokozót, vagy csak partikulumokat. Ennek tisztázása a beadások közötti időintervallumok miatt fontos. Inaktivált oltóanyagok esetén azok egyszerre vagy bármilyen időközzel beadhatók.<sup>7</sup> Egyszerre adható továbbá élővírus tartalmú és inaktivált oltóanyag is, valamint két élővírus tartalmú vakcina is. Ellenben, ha nem egyszerre adjuk az élővírus tartalmú vakcinákat, akkor legkevesebb négy hetet várni kell a második oltás beadásáig.

Passzív immunizálásnak hívjuk azt a folyamatot, amikor a páciens szervezetébe specifikus ellenanyagot juttatunk, ezzel viszont csak átmeneti védettséghez jut, hiszen ezek az ellenanyagok néhány hét alatt lebomlanak a szervezetben. Körülbelül 21-23 nap a felezési ideje az ilyen célra használt IgG osztályú antitoxikus antitesteknek.<sup>5</sup>

### **Védőoltások és nehézségek**

Manapság egyre nagyobb méreteket öltenek az oltásellenes mozgalmak, nemcsak Magyarországon, hanem az egész világon. Országunk az átlagot tekintve egészen jó helyzetben van, hiszen még nem gyűrűzött be annyira az oltásellenes nézet, mint néhány szomszédos országba. Ez valószínűleg az évtizedek óta jól működő és folyamatosan bővülő oltási rendnek (3. ábra), a védőnői hálózatnak is köszönhető, mely alapján a gyermekek életkorhoz kötötten, kötelezően részesülnek védőoltásokban.<sup>7</sup>

Folyamatos oltások			
Oltás	Életkor		Megjegyzés
	Kötelező	Önkéntes	
BCG	0-4 hét		szülészeti intézményben
DTPa + IPV + Hib + PCV	2 hónap		
DTPa + IPV + Hib	3 hónap		
DTPa + IPV + Hib + PCV	4 hónap		
PCV	12 hónap		
Varicella	13 hónap		
MMR	15 hónap		
Varicella	16 hónap		
DTPa + IPV + Hib	18 hónap		
DTPa + IPV	6 év		
Kampányoltások			
Oltás	Kötelező	Önkéntes	Megjegyzés
MMR revakcináció	11 év		szeptember hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
dTap emlékeztető oltás	11 év		október hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
Hepatitis B	12 év		a 2019/2020. tanévben, március hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) II. oltása
			a 2020/2021. tanévben, szeptember hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) I. oltása
HPV		12 év (leányok)	a 2019/2020. tanévben, április hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) II. oltása
			a 2020/2021. tanévben, október hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) I. oltása

3. ábra: A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról<sup>7</sup>

Ábramagyarázat: BCG: *Bacillus Calmette–Guérin* vakcina, DTPa, dTap: Diphtheria-Tetanus-Pertussis elleni vakcina, IPV: gyermekbénulás (poliomyelitis) elleni vakcina, Hib: *Haemophilus influenzae* B elleni vakcina, PCV: *Pneumococcus* elleni védőoltás, Varicella: Bányahimlő elleni oltás, MMR: kanyaró, mumpsz és rubeola elleni vakcina, Hepatitis B: *Hepatitis B* elleni vakcina, HPV: *Humán Papilloma vírus* elleni vakcina; bizonyos szerotípusú humán Papilloma vírusok ellen.

A fenti ábrán láthatjuk, ha az oltásokat a gyermekek jól szabályozott rendben kapják, biztosítva lesz számukra a megfelelő immunvédelem.

Néhány esetben mégis el kell tekinteni a védőoltás adott időpontban való beadásától. A kontraindikáció lehet relatív vagy abszolút.

Relatív kontraindikációnak tekintjük a lázas betegségeket, mert a betegség elmúltával a gyermek ugyanúgy részesíthető a vakcinában, mint társai.<sup>7</sup>

Kontraindikációt képez emellett a veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapot. Ha veleszületett immundefektus gyanúja áll fenn, vagy bizonyított, valamint, ha szerzett immunhiányos betegség áll fenn, melyet bizonyos alapbetegség vagy iatrogén ártalom

idézett elő (onko-hematológiai kezelés), a BCG és élővírus-tartalmú vakcina alkalmazása tilos.

További kontraindikáció a súlyos, oltást követő nem kívánatos esemény korábbi előfordulása. Ha az oltóanyag valamely összetevőjével szemben súlyos, anafilaxiás reakció alakul ki, az allergizáló anyagot tartalmazó oltóanyaggal a páciens újra nem oltatható, oltási központba küldendő.<sup>7</sup>

Élő ágenst tartalmazó oltóanyaggal való immunizáció esetén 3 hónap várakozás ajánlott a terhesség vállalása előtt. Ha a terhesség ténye az oltás felvétele után derül ki, a terhesség megszakítása nem szükséges. A magyar oltási rend szerint várandós nőnek oltás csak akkor adható, ha a fertőzés megelőzése egyértelmű előnnyel jár. Beadható vakcinák: tetanus vagy a veszettség posztexpozíciós profilaxisa, influenza elleni oltás, hepatitis A, meningococcus, pertussis elleni oltás.<sup>7</sup>

Ma Magyarországon mind szabálysértésnek, mind bűncselekménynek minősülhet, ha egy szülő nem adatja be gyermekének a kötelező védőoltásokat. Bűncselekménynek számít az ezredfordulóig („Btk.: 208. § (1) A kiskorú nevelésére, felügyeletére vagy gondozására köteles személy - ideértve a szülői felügyeletet gyakorló szülő, illetve gyám élettársát, továbbá a szülői felügyeleti jogától megfosztott szülőt is, ha a kiskorúval közös háztartásban vagy egy lakásban él -, aki e feladatából eredő kötelességét súlyosan megszegi, és ezzel a kiskorú testi, értelmi, erkölcsi vagy érzelmi fejlődését veszélyezteti, büntett miatt egy évtől öt évig terjedő szabadságvesztéssel büntetendő.”)<sup>8</sup>, minden oltásmegtagadás, míg manapság úgy fogalmazzuk, hogy ha nem fenyegeti ténylegesen a kiskorú testi fejlődését, akkor szabálysértésként kezelendő és pénzbírság szabható ki az elmulasztott oltások után.

## **2012. évi II. törvény XXX. Fejezet**

### **„A JÁRVÁNYÜGYI, ERDŐVÉDELMI, MEZŐ-, ERDŐ- ÉS VÍZGAZDÁLKODÁSI SZABÁLYSÉRTÉSEK**

#### **193. Fertőző betegség elleni védekezés elmulasztása**

##### **239. § (1) Aki**

a) a védőoltásra, a fertőző betegségekre, a fertőző betegekre vagy a fertőzésre gyanús személyekre – ideértve a gümőkóros, a nemibeteg, a trachomás vagy erre gyanús személyeket is –, továbbá a járványügyi megfigyelésre vagy ellenőrzésre és a fertőtlenítésre vonatkozó egészségügyi jogszabályt, vagy az ilyen jogszabály alapján kiadott egészségügyi rendelkezést, továbbá

b) a rágcsló és rovarirtásra vonatkozó egészségügyi jogszabályt, vagy az ilyen jogszabály alapján kiadott egészségügyi rendelkezést megszegi, szabálysértést követ el.

(2) Az (1) bekezdésben meghatározott szabálysértés miatt a hivatásos katasztrófavédelmi szerv erre felhatalmazott ügyintézője is szabhat ki helyszíni bírságot.”<sup>9</sup>

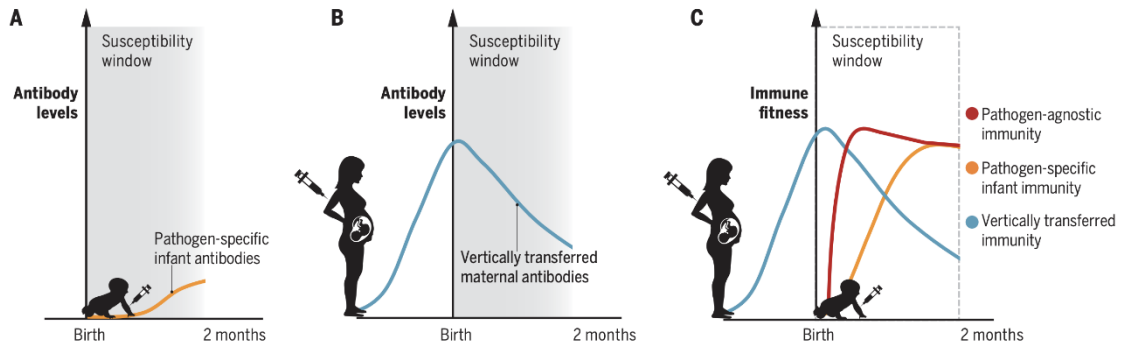
A fent említett jogszabályok tükrében enyhébb büntetést szabhat tehát ki a bíróság, ha a gyermek nincs közvetlenül kitéve az adott fertőzésnek, valamint, ha nem szenved veleszületett vagy szerzett immunhiánytól, és ez a két feltétel együttesen áll fenn. Álláspontjuk azon alapul, hogy ezek a betegségek rendkívül ritkák hazánkban, ami bár igaz, hála a jól működő oltási rendszernek, mégis kételyeket vet fel, hiszen amennyiben az oltásellenes magatartás tömegessé válik, úgy megszűnik a nyájimmunitás mint védő tényező és sok ártatlan gyermek élete veszélybe kerülhet.

### **Anyai immunizálás jelentősége**

A fertőző betegségekhez köthető az egyik leggyakoribb halálok a születés előtti, postpartum és neonatális időszakban. Az édesanyától kapott antitestek fontos védelmi funkciót töltenek be az első egy hónapban.<sup>10</sup> Az újszülöttek fokozott fertőzésveszélynek vannak kitéve, hiszen immunrendszerük még fejletlen.<sup>11</sup> Ezért sokkal átfogóbb stratégiát kell alkalmazni a neonatális fertőzések elkerülésére (4. ábra).

Terhesség alatt akvirált, vakcinával is megelőzhető fertőző betegségek okoznak például anyai halálozást, koraszülést és neonatális halálozást. Ha elmulasztjuk az adekvát immunizálást a korai időszakban, amikor a gyermek védekezőképessége rendkívül fejletlen, naiv, nagy veszélynek tesszük ki. Nehezíti a vakcina kérdést, hogy a várandós nőknek tilos élő attenuált védőoltást adni, például MMR vakcinát.<sup>7</sup> Nehézséget okoz az is, hogy bár vannak oltásaink az újszülötteknek, az élet első napjaiban nem adható mindenféle oltóanyag, mert az éretlen immunrendszer még nem képes ellene tartós védettséget kialakítani. Erre példa lehet az influenza, a pertussis és a tetanus. Pontosan éretlen immunrendszerük a magyarázat arra, hogy a gyermekek védettsége kizárólag az anyától kapott ellenanyagokon alapul életük első néhány hónapjában.<sup>12</sup>

Az anyai immunizálás egy speciális felnőttkori védőoltás, mely kettős célt szolgál. Részben feladata, hogy védje az édesanyát várandósságának ideje alatt, másrészt, hogy az élet első 3-6 hónapjára a placentán átjutó anyai antitestek révén passzív immunizálás útján védelmet nyújtson a születendő gyermeknek.<sup>10</sup>



**Fig. 2. Tempo of immunity provided by vaccination at birth compared with vaccination during pregnancy in relation to the neonatal window of infection susceptibility.** (A) Antibody levels primed by neonatal vaccination increase with delayed tempo, which offers suboptimal protection during the early life window of susceptibility. (B) Maternal immunization provides high levels of

pathogen-specific antibodies at birth and is an effective strategy for narrowing the window of susceptibility to specific pathogens. (C) Combining maternal vaccination with pathogen-agnostic and pathogen-specific benefits of neonatal vaccination may contribute equally to optimal neonatal immune fitness and efficiently close the early life window of susceptibility.

4. ábra: Postpartum, anyai immunizálás, valamint anyai- és postpartum immunizálás együttes alkalmazásának összehasonlítása<sup>13</sup>

### *Placentáris immunglobulin transzport*

A placentán keresztül IgG kerül a magzat szervezetébe a 13. terhességi héttől. A második trimeszter végén – a harmadik trimeszter elején a foetus IgG szintje még 25-30%-kal kevesebb az érett újszülötthöz képest. Ez a tény felveti a kérdést, hogy mikorra kell időzíteni az anya oltását, hogy a legoptimálisabb IgG szintet érjük el vele. Egy másik út az anyatejjel átjutó ellenanyagok (IgG, IgA, IgM) közvetítette védelem, melyek közül leginkább kutatott az IgA. A legnagyobb szekretoros IgA-szint emelkedés akkor érhető el, ha az édesanya a harmadik trimeszterben lesz immunizálva. Előnye, hogy szülés után még hét hónapig megmarad az emelkedett szintje.<sup>14</sup>

### *Ajánlott oltások*

Az ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) ajánlása (5. ábra) alapján több oltás is adható a terhesség ideje alatt. Vannak olyanok, melyek csak bizonyos rizikófaktorok megléte esetén, valamint vannak olyanok, amelyek univerzális vakcinaként kerültek ajánlásra. Általánosan ajánlják a dTap és az influenza elleni védőoltásokat.<sup>15</sup>

1. TÁBLÁZAT

**A vakcinák típusa és a kockázati javallatok várandósok esetében**

Vakcina	Vakcina típusa	Kockázati javallatok	Dózisok
Hepatitis A vírus	Elölt vírus	15	2
Hepatitis B vírus	Rekombináns	27	3
<i>Pneumococcus</i> elleni poliszacharid vakcina (PPSV23)	Poliszacharid vakcina	21	1
Tetanus, diphtheria, acellularis pertussis (Tdap)	Toxoid, bakteriális antigén	Univerzális	1
Influenza elleni vakcina	Elölt vírus	Univerzális	1

*Forrás: Mast EE, et al<sup>1</sup>; National Center for Immunization and Respiratory Diseases<sup>2</sup>; Centers for Disease Control and Prevention<sup>3</sup>; Kretsinger K, et al<sup>4</sup>; McQuillan GM, et al.<sup>5</sup>*

5. ábra: Az ACIP által ajánlott védőoltások<sup>15</sup>

A CDC (Centre for Disease Control and Prevention) több oltást is ajánl (6. ábra) a várandós nőknek. Mindenkinek ajánlják az influenza és dTap védőoltást, míg a veszélyeztetettebbeknek a Hepatitis A és B, Meningococcus, Pneumococcus, HPV inaktivált és tetanus, diphtheria toxoid oltásokat, ha az anya seronegatív rubeolára vagy varicellára, akkor postpartum MMR/Varicella oltás adandó.<sup>11</sup>

Population	Vaccine	Type of Vaccine
<b>All Pregnant Women</b>	Influenza	Inactivated
	Tetanus Diphtheria and acellular Pertussis	Toxoid, Inactivated
<b>Pregnant Women at Risk</b>	Hepatitis A	Inactivated
	Hepatitis B	Inactivated
	Meningococcal	Inactivated
	Pneumococcal	Inactivated
	Human Papilloma Virus	Inactivated
	Tetanus and Diphtheria	Toxoid
<b>Postpartum *</b>	Measles Mumps and Rubella	Live
	Varicella	Live

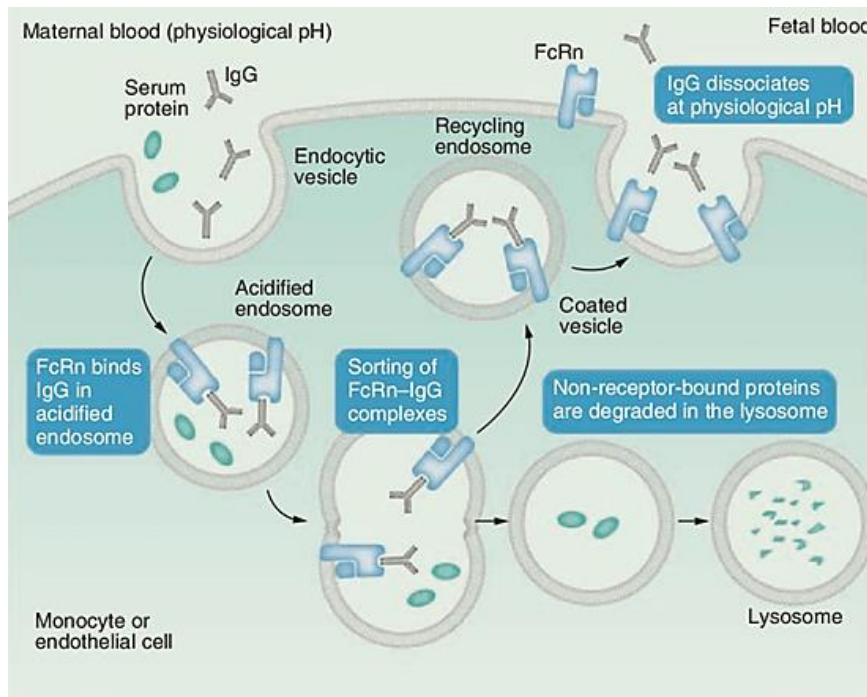
\* If a woman is seronegative for rubella and varicella antibodies, where possible, an MMRV (Measles Mumps Rubella Varicella) vaccine course is recommended prior to pregnancy to protect the unborn child.

6. ábra: CDC által ajánlott oltások<sup>11</sup>

### ***Az anyai ellenanyag transzfer mechanizmusa***

A differenciált syncytiotrophoblastok alkotják a chorionbolyhokat, amelyek kapcsolatban állnak az anyai vérrrel. Alattuk helyezkednek el prekursor sejteik, a cytotrophoblastok, amelyek barrierként viselkednek az IgG-vel szemben. A

syncytiotrophoblastok felszínén Fc receptorok helyezkednek el. Ezek megkötik az IgG konstans (Fc) doménjét. Az IgG-k közül az egyes altípusnak van a legnagyobb affinitása a receptorhoz, ezt követi az IgG4, IgG3 és az IgG2. A terhesség alatt beadott oltások főleg 1, 3 és 4-es szub típusú IgG-ket indukálnak. Amikor az IgG köt az Fc receptorhoz, endocitózis következik be. Az endocitózisban nem bomlanak le azok az ellenanyagok, amelyek Fc receptor kötöttek. Ezután a foetalis oldalra transzportálódnak és bekerülnek a magzati véráramba (7. ábra). Az Fc-receptorok a 13. gesztációs héttől jelennek meg, és ekkor kezdődik meg az anyai ellenanyagok magzati vérbe transzportálódása. Az ellenanyagok átadásának mértéke folyamatosan nő a terhesség alatt. A 17-22. héten az anyai ellenanyag mennyiség mindössze 10%-a található meg a magzati vérben, míg a 28-32. hétre ez eléri az anyai titer 50%-át. Születéskor az az optimális, ha az anyai értékhez képest a magzatban 120-150%-os titeret látunk. Szülés után sem szűnik meg az antitest biztosítása az újszülöttnél: ilyenkor anyatejjel kap antitesteket, főleg IgA-t és 10%-ban IgG-t. Nagyon fontos a megfelelő immunitás kialakulásában az előtejt.<sup>14</sup>



7. ábra: Immunglobulinok átjutása a placentán<sup>16</sup>

### ***Terhesség alatti változások az anya immunrendszerében***

A terhesség alatt megváltozik az immunválasz, a TH1 sejtek helyett a TH2 sejtek lesznek többségben és csökken a B-sejtek aktivitása. Ezek a változások vezetnek ahhoz, hogy fogékonyabbá válnak több betegségre, például az influenzára.<sup>14</sup>

A védőoltások beadásának legoptimálisabb idejére Is tesz javaslatot a CDC, például a dTap oltás beadásának legoptimálisabb ideje a 27-36. terhességi hét.

A vakcinák megfelelő időzítése mellett folynak kutatások más kórokozók esetében is, mint B-csoportú *Streptococcusok* és *CMV*. Több tanulmány is vizsgálta, hogy az anyai immunizálás által a gyermekbe került antitestek nem interferálnak-e a gyermek saját, kialakulófélben lévő immunválaszával. Ahhoz, hogy ezt pontosan tudják vizsgálni, fel kell tárnunk, hogy mely IgG antitestek jutnak át és milyen mértékben a placentán. Ezt a transzportot nagyon sok tényező befolyásolhatja, ilyen például a placenta épsége, a terhesség természete, ideje, az alap immunstátusz, anyai megbetegedések a terhesség alatt, például *HIV* vagy malária. Bár nagyon sok tanulmány hangsúlyozza az anyai immunizálás hatásosságát, néhány tanulmány figyelmeztet bennünket, hogy az anyai antitestek képesek lehetnek gyengíteni a gyermek immunválaszát az első védőoltás után, de ez a gyengébb immunválasz felerősödik normál szintűre a booster oltást követően. Hosszú távon semmilyen hátrányt nem szenvednek ezek a gyermekek.<sup>11</sup> Előnyként említhető még, hogy az anyai immunizálással hozzájárulhatunk az egyre növekvő antibiotikum rezisztencia csökkentéséhez, mivel csökkenti mind a szülő nők, mind a születendő gyermekek bakteriális fertőzések megbetegedéseit.<sup>11</sup>

### ***Társadalmi követelmények***

Az anyai immunizációnál több tényezőt is figyelembe kell venni. Az oltásoknak meg kell felelniük a szakmai követelményeknek, továbbá az átlagember számára elérhetőnek és megfizethetőnek kell lenniük. Nagyon kell figyelni az információ megfelelő átadására és a közösség elfogadó magatartására. Az oltásellenes mozgalmak egyre intenzívebb tevékenységéhez is köthető az oltásellenes szülői magatartás. Ezért is kell tájékoztatni a leendő édesanyákat az oltás lehetőségéről, ennek kockázatairól és várható előnyeiről, valamint a felmerülő költségekről. Az egyéni eseteket mérlegelni kell kockázat szempontjából, ezután vehető fel a vakcina. Alapvető szerepe van az orvosi kommunikációnak, valamint az orvos ismereteinek. Sokat segíthet még, ha az egészségügyi dolgozókon kívül a hatóságok is igyekeznek kivenni részüket az ismeretterjesztésből, oktatásból. Mivel sokan a szociális médiából tájékozódnak, meg kell ragadni ezt a platformot is, hogy a legpontosabb evidenciákkal a laikusok is tisztában legyenek, így kivédve, hogy téves információk alakítsák véleményüket. Meg kell őket győzni, hogy ezek a betegségek igenis veszélyesek, viszont a vakcináknak hála, elég



ritkák, ezért nem érzik a betegség súlyát, nem érzik magukat veszélyeztetve a fertőző betegségekkel szemben. Bizonyítani kell a vakcinák hatékonyságát.<sup>11</sup>

### **Az anyai immunizáció szempontjából fontos vakcinák**

A következőkben két oltás, a dTPa és az influenza elleni oltás részletes bemutatása következik az anyai immunizálás vonatkozásában.

#### ***dTPa***

*Tetanus, diphtheria, és pertussis elleni védőoltások*

Hazánkban többfajta oltóanyag is forgalomban van, egyesek alapimmunizálásra, mások emlékeztető oltásra használhatóak.

A Tetanol pur tetanus toxoidot tartalmaz, és 2 hónapos kortól adható. A teljes oltási sor után felnőtteknél tízévente emlékeztető oltás ajánlott.

Ugyanígy adható Infanrix-IPV-Hib (összetétele: pertactin, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis toxoid, inaktivált poliomyelitis vakcina, *Haemophilus influenzae B* vakcina) és PENTAXIM oltás (összetétele: pertactin, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis toxoid, inaktivált poliomyelitis vakcina, *Haemophilus influenzae B* vakcina). Használatuk alapimmunizálásra javasolt a fent említett betegségekkel szemben.

A Boostrix négyéves kortól adható vakcina, mely alapimmunizálásra és emlékeztető oltásként is használható. Tartalma pertactin, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis toxoid összetételű. Boostrix-Polio az előző kibővítése, IPV-vel is kombinálva. Ugyanezen életkortól adható az Adacel, fimbria, pertactin, pertussis antigén, filamentózus haemagglutinin, pertussis toxoid, tetanus toxoid, diphtheria toxoid tartalommal. A Dultavax egy felnőtteknek előállított oltóanyag, melynek tartalma diphtheria toxoid, tetanus toxoid, inaktivált poliomyelitis vakcina. Használható alap és emlékeztető oltásként, hat éven felülieken.<sup>17</sup>

#### ***Bordetella pertussis***

A *B. pertussis* a számarköhögés kórokozója, a *Bordetella* genus másik két tagja a *B. parapertussis* és *B. bronchiseptica* a számarköhögéshez hasonló betegséget okoz, de annál enyhébb lefolyással.<sup>18</sup>

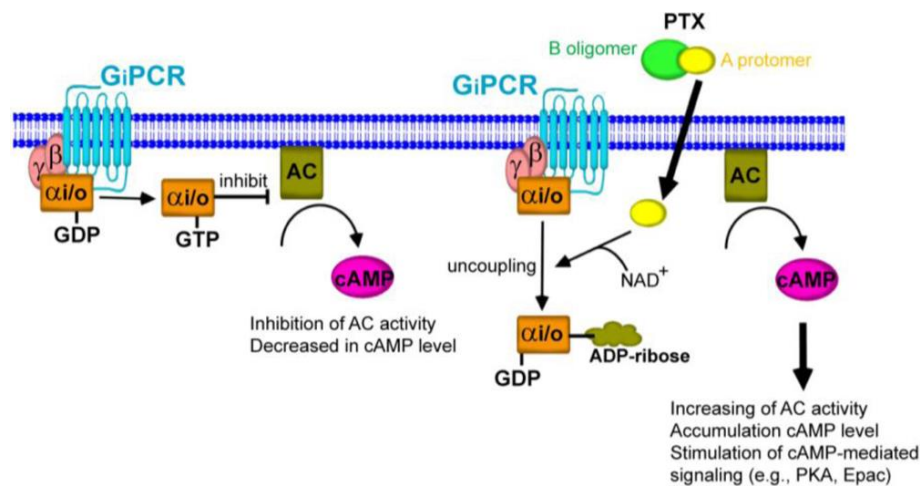
### ***Tulajdonságai***

Aerob, Gram-negatív coccobacillusok, melyek mozgásra nem képesek. Tenyésztésükhöz külsőleg adagolt nikotinsav szükséges, lassan növekednek.

A védőoltás bevezetése előtt járványos megbetegedéseket okozott, de manapság visszaszorult e mucosalis kórokozó által okozott fertőzések száma.<sup>18</sup>

### ***Pathogenesis***

A nyálkahártyával számos adhezinje segítségével létesít komplex kapcsolatot. Ezek az adhezinek a következők: a pertaktin, mely a hámsejtek integrinjével és a macrophagok C3 receptorával lép kapcsolatba, hozzájárul az adhézióhoz, fagocitózishoz. A filamentózus hemagglutinin is ugyanezen kötőhelyeket használva járul ehhez hozzá. A fimbriának számos receptora van és a kolonizációt segíti elő. A pertussis toxin S3 alegysége a C3 receptor kifejeződését fokozza a macrophag membránhoz kapcsolódva.<sup>18</sup> Az adhezineken kívül a baktérium toxinjainak is fontos szerepe van a pathogenesisben. A toxinok között is többfélet kell megemlíteni, ilyenek a pertussis toxin, mely a nyákszekréciót fokozza, mivel blokkolja a regulátor G fehérjét, és cAMP felszaporodást okoz. Az adenil-cikláz szintén nyákszekréciót fokoz, valamint a fehérvérsejtek funkcióját gátolja a cAMP felszaporodását okozva (8. ábra).<sup>18</sup>



8. ábra: A pertussis toxin hatása<sup>19</sup>

A dermonekrotikus toxin a lymphocyták migrációjára hat, valamint nyálkahártyasérülést idéz elő. A tracheális toxin pedig a csillók mozgását gátolja, ezzel ellehetetlenítve a mechanikus védelmet, továbbá károsítja is a nyálkahártyasejteket, és lázat is okoz az IL-1 termelés fokozása révén.

Összességében tehát, ha minden faktort együtt nézünk, csökkenni fog a légutak védelme, fokozódik a nyáktermelés, a gyulladás, a nyálkahártyán sérülések jelennek meg. A gyermek jellegzetes fuldokló, görcsös köhögési rohamokat fog produkálni, melynek végén jellegzetes hanggal nagy levegőt vesz, innen a betegség magyar neve, számarköhögés.<sup>18</sup>

### ***Klinikai kép***

Inkubációs fázisa hét-tíz nap, melyet a catarrhalis fázis követ. Ez egy nagyon csalóka időszak, mert a tünetek nem különíthetők el más, enyhe légúti fertőzésektől. A jellegzetes tünetek, mint fuldokló köhögési roham, mely naponta akár ötvenszer is jelentkezhethet, a légúti nyák és orrváladék hiperprodukcója a betegség második és negyedik hete között jelentkeznek. E fázis neve paroxysmusos fázis. Az erőlködő köhögés sokszor hányást idéz elő a pácienseknél. A tünetekhez társulhat nagyfokú kimerültség is. A laborleleteken lymphocytosis a jellemző eltérés. Ezt a reconvalescencia, vagyis a gyógyulás fázisa követi.<sup>18</sup>

Számos szövődmény keletkezhet a hosszú betegséglefolyás alatt. Az erőlködés révén lágycső- és köldöksérvek megjelenhetnek, valamint bevérvések keletkezhetnek a kötőhártyán, bőrön, súlyosabb esetben az agyban is, ezzel maradandó idegrendszeri károsodást okozva a gyermeknek. A csillós hám benuványa miatt másodlagos légúti fertőzések jelenhetnek meg az egyébként is beteg légutakban. Legfélelmetesebb szövődmények a pneumonia, az agyvérzés és az encephalopathia.<sup>20</sup>

Itt főleg a 3 hónapnál fiatalabb gyermekek, valamint a koraszülöttek a különösen veszélyeztetettek (9. ábra). Nagy problémát jelent, hogy nem ad élethosszig tartó immunitást az, ha valaki átesett a fertőzésen, és felnőttkorban nagyon tág spektruma van a tüneteknek. Ha a gyermeket születés után azonnal immunizáljuk, az sem ad megfelelő immunitást. Parciálisan védelmet nyújthat a „cocooning” vagy fészekimmunizációs stratégia, ami azt jelenti, hogy a gyermek közvetlen környezetében élőket vakcinálják. Igazán hatékony védelmet csak az anyai immunizálás adhat addig, amíg meg nem kezdhető a gyermekkori oltássorozat.<sup>14</sup>

**Table 4** Multivariable logistic regression analysis of the association between pertussis vaccination and the clinical course and treatment of pertussis, stratified for term and preterm infants (crude and adjusted OR and 95% CI)

	Probable and certain term infants (n = 481) <sup>a</sup>				Preterm infants (n = 60)			
	Unvaccinated infants (n = 268)	Vaccinated infants (n = 213)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI) <sup>b</sup>	Unvaccinated infants (n = 23)	Vaccinated infants (n = 37)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI) <sup>b</sup>
<b>Symptoms at admission</b>								
Coughing attacks	197 (73.5%)	151 (70.9%)	0.9 (0.6–1.3)	0.8 (0.4–1.3)	17 (73.9%)	26 (70.3%)	0.8 (0.3–2.7)	0.8 (0.1–5.6)
Apnea	47 (17.5%)	22 (10.3%)	<b>0.5 (0.3–0.9)</b>	0.6 (0.3–1.1)	10 (43.5%)	5 (13.5%)	<b>0.2 (0.06–0.7)</b>	0.2 (0.03–1.5)
Whooping	6 (2.2%)	12 (5.6%)	2.6 (0.96–7.1)	1.8 (0.5–6.8)	1 (4.4%)	0	< 0.001 (< 0.001- > 999.9)	0.4 (< 0.001- > 999.9)
Vomiting	94 (35.1%)	79 (37.1%)	1.1 (0.8–1.6)	0.9 (0.6–1.6)	8 (34.8%)	13 (35.1%)	1.0 (0.3–3.0)	0.6 (0.1–3.3)
prolonged inspiratory effort	15 (5.6%)	19 (8.9%)	1.7 (0.8–3.3)	1.0 (0.4–2.3)	1 (4.4%)	4 (10.8%)	2.7 (0.3–25.4)	1.6 (0.1–26.1)
Collapse	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1.3 (0.2–9.0)	7.2 (0.2–226.7)	1 (4.4%)	1 (2.7%)	0.6 (0.04–10.3)	0.6 (< 0.001- > 999.9)
Cyanosis	126 (47.0%)	88 (41.3%)	0.8 (0.6–1.1) <sup>c</sup>	1.1 (0.7–1.8) <sup>c</sup>	5 (21.7%)	17 (45.9%)	3.1 (0.9–10.0) <sup>c</sup>	1.9 (0.3–11.6) <sup>c</sup>
Fever	17 (6.3%)	21 (9.9%)	1.6 (0.8–3.1)	0.7 (0.3–1.7)	2 (8.7%)	4 (10.8%)	1.3 (0.2–7.6)	> 999.9 (< 0.001- > 999.9)
Feeding problems	87 (32.5%)	63 (29.6%)	0.9 (0.6–1.3)	0.9 (0.5–1.4)	10 (43.5%)	12 (32.4%)	0.6 (0.2–1.8)	0.8 (0.2–4.5)
<b>Complications</b>								
Any complication	30 (11.2%)	9 (4.2%)	<b>0.4 (0.2–0.8)</b>	0.9 (0.4–2.5)	5 (21.7%)	3 (8.1%)	0.3 (0.07–1.5)	0.2 (0.01–4.6)
<b>Treatment</b>								
Antibiotics before admission	37 (14.2%)	52 (25.1%)	<b>1.8 (1.2–2.8)</b>	1.2 (0.7–2.1)	2 (9.5%)	9 (24.3%)	2.7 (0.6–11.4)	12.3 (0.8–188.3)
Antibiotics during admission	230 (87.5%)	157 (74.4%)	<b>0.4 (0.3–0.7)</b>	0.7 (0.4–1.3)	21 (95.5%)	32 (86.5%)	0.3 (0.03–2.8)	1.7 (0.1–23.7)
Artificial respiration	23 (8.9%)	5 (2.4%)	<b>0.3 (0.1–0.7)</b>	0.8 (0.2–3.4)	7 (31.8%)	2 (5.6%)	<b>0.1 (0.02–0.7)</b>	0.4 (0.02–5.7)
Additional oxygen	133 (50.4%)	33 (15.9%)	<b>0.2 (0.1–0.3)</b>	<b>0.3 (0.2–0.5)</b>	13 (59.1%)	10 (27.8%)	<b>0.2 (0.08–0.8)</b>	0.6 (0.09–4.0)
Admission intensive care unit (ICU)	42 (15.7%)	5 (2.4%)	<b>0.1 (0.05–0.3)</b>	0.3 (0.1–1.1)	6 (26.1%)	2 (5.4%)	<b>0.2 (0.03–0.9)</b>	0.6 (0.04–7.6)
<b>Discharge</b>								
Symptoms remaining	206 (76.9%)	162 (76.1%)	0.9 (0.6–1.3)	0.7 (0.5–1.2)	14 (60.9%)	30 (81.1%)	1.9 (0.7–5.1)	2.1 (0.7–6.7)

Unvaccinated infants are set as reference. Significant results are in bold

<sup>a</sup>term infants in main analysis

<sup>b</sup>adjusted for coinfections and age in months at admission

<sup>c</sup>crude and adjusted OR for cyanosis in term and preterms are significantly different ( $p = 0.03$  and  $p = 0.02$ , respectively)

9. ábra: Összefüggés a pertussis fertőzés, klinikai lefolyás, terápia között vakcinált és nem vakcinált koraszülöttek, valamint terminusban született újszülöttek esetén<sup>20</sup>

### Labordiagnosztika

Nasopharyngeális mintából történik a vizsgálat, melyet Ca-alginát vagy Dacron tupperrel kell venni, mivel a vatta tupper zsírsav tartalma letális a kórokozóra nézve. A minta vizsgálatára direkt immunfluoreszcens eljárást alkalmaznak. Tenyészthető speciális táptalajokon, mint például a Bordet-Gengou táptalaj, melyen a telepek megjelenésére három-négy napot várni kell. Manapság a technológia fejlődése révén lehetőség van PCR-rel gyors diagnózis felállítására. A szerológianak (ELISA) inkább epidemiológiai jelentősége van.<sup>18</sup>

### Prevenció, terapia

Kezelésre az aktív tünetek idején már nincs lehetőség, ezért különösen fontos, hogy átsegítsük a páciens a betegség nehezén. Felértékelődik a szupportív terápia. Ha a betegséget a korai fázisban diagnosztizálják, akkor a makrolidok adásával lerövidíthető a kórlefordulás, valamint enyhébb tünetekkel megúszhatja kis páciensünk. Nemcsak a beteg gyermekekre, hanem a környezetre is jótékony hatással van, mert csökkenti a fertőzőképesség idejét is.<sup>18</sup>

Megelőzésre először inaktivált, teljes baktériumot tartalmazó védőoltás állt rendelkezésre, de ez számos mellékhatása, mint láz, fájdalom, encephalopathia miatt

egyre inkább kiszorul a köznapi használatból. Manapság inkább a diphtheria és tetanus toxoiddal kombinált acellularis vakcina használatos. Tartalma a *B. pertussis*-ra nézve a pertussis toxoid, adhezinek (filamentózus hemagglutinin, pertactin, fimbria) és LPS. Bár a gyermekek védelmét ez tökéletesen biztosítja, figyelembe kell venni, hogy fiatal felnőtt korra ez a védettség valamelyest csökkenhet, az ilyen védőoltásban részesült fiatal felnőttek valamelyest fogékonyak lehetnek erre a fertőzésre.

### ***Epidemiológia***

Az átoltottság Magyarországon nagyon magas (> 99%).<sup>21</sup> Ma hazánkban a gyermekeknél a legtöbb eset behurcolt. Meg kell viszont említenünk, hogy a felnőttek körében, akik valaha oltva voltak, de nem kaptak emlékeztető oltást, lassan emelkedő tendenciát vélhetünk felfedezni (az összesített bejelentés Magyarországon 2015-ben 0,17/100.000, de nagy arányú az aluljelentettség). Ezek általában atípusos fertőzések. Veszélyeztetettek még az oltásban nem részesült újszülöttek is. Ezért vezették be több európai országban a serdülő- és felnőttkori emlékeztető oltásokat, valamint a várandós nők immunizálását. Magyarországon még nem kerültek ezek az intézkedések bevezetésre, az alábbi számokra való tekintettel: bejelentési arány csecsemőknél (<1 éves életkor) 2014-ben 2,24/100 000. Ez a szám az egy éves vagy annál idősebb gyermekeknél még kisebb, körülbelül egytizenkettede (0,18/100 000).<sup>21</sup>

Terjedése aerosol útján valósul meg, de a környezetben a megélése korlátozott, és állati rezervoár sem jellemzi. Nem jellemző, de előfordulhat tünetmentes hordozás is. Elkapni a betegséget tehát csak a baktériumot hordozó egyéntől lehetséges.

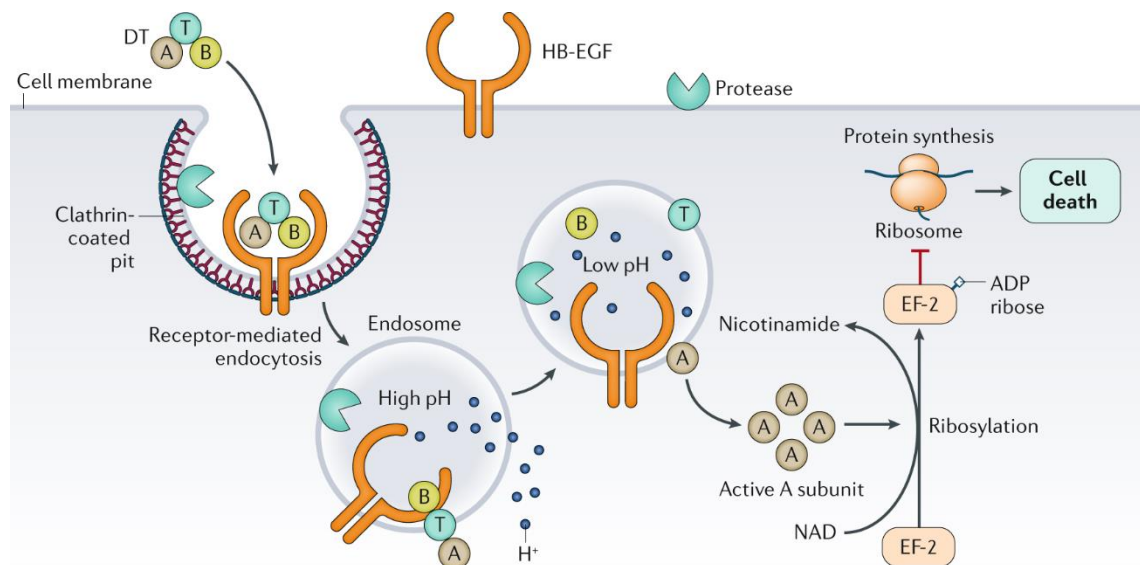
### ***Corynebacterium diphtheriae***

A *Corynebacteriumok* Gram-pozitív, nem spóráképző, aerob, gyufára hasonlító alakú baktériumok. Sejtfaluk stabilitását a normál Gram-pozitív sejtfalhoz kapcsolt rövid szénláncú mikolsav molekulák biztosítják. Ennek ellenére nem savállóak. Citoplazmájuk jellegzetessége a bennük megtalálható tápanyagtartalmú granulumok vagy Babes-Ernst szemcsék, melyek Neisser-festéssel detektálhatóak.<sup>18</sup>

### ***Pathogenesis***

Két behatolási kapun indulhat a fertőzés, mely közül az egyik a bőr és nyálkahártya által alkotott barrier, valamint a fertőzés a légutakat is megtámadhatja. A baktérium csak lokálisan szaporodik, véráramfertőzést nem okoz, ellenben a fertőzés góciától távoli helyeken is lehet hatása, melynek oka a baktérium által termelt toxin. A *C. diphtheriae*

virulenciafaktora az exotoxinja. A diphtheria toxin egy A-B toxin, tehát tartalmaz egy aktív (A) és egy receptorkötő (B) alegységet. Nem minden *C. diphtheriae* képes toxin termelésére, mert a toxin termelése lizogén konverzió eredményeképp valósul meg. A B-alegység a heparinkötő epidermalis növekedési faktorhoz kapcsolódik, mely számos sejt felszínén megtalálható. A kapcsolódás indukálja az endocytosist. Az endosoma savanyodása következtében a toxin konformációja megváltozik, a transzlokációs zónája az endosoma membránon keresztül a citoplazmába jut, majd inaktiválja az elongációs faktor 2-t. Mivel ez az enzim szükséges a peptidlánc elongációjához, és mennyisége korlátozott a sejtben belül, így egy toxin molekula leállíthatja a sejt teljes proteinszintézisét (10. ábra).<sup>18</sup>



10. ábra: A *Corynebacterium diphtheriae* toxinjának hatásmechanizmusa<sup>22</sup>

### **Kórkép**

Felső légúti kórkép alakulhat ki cseppfertőzéssel akvirált kórokozó miatt. A kórokozó a garatban tapad meg, itt kezd el szaporodni. Tüneteket nem mindig okoz, a megfelelő védettséggel rendelkezők akár tünetmentes hordozói is lehetnek. Ez azonban nagy veszélyt jelent azokra, akik nem rendelkeznek specifikus immunitással a toxint hordozó baktérium ellen, ugyanis, ha a baktériumra specifikus immunitás csak gyengült, a fertőzés már megjelenhet felső légúti fertőzés formájában. A diphtheria egy életet veszélyeztető kórkép, ugyanis a garatban szaporodó baktérium megakadályozza a hámsejtek fehérjeszintézisét toxinja segítségével, ami miatt egy fibrines, fehérvérsejtektől és vörösvérsejtektől hemzsegő, valamint elhalt baktériumokban dús álhártyát kapunk, mely olyan erővel tapad a sérült nyálkahártya felülethez, hogy eltávolítási kísérlet esetén a

plakk alatt vérzéses laesiot találunk. A folyamat nem korlátozódik kötelezően a garatra, tovább haladva betejedhet az epiglottisra, légsőre, orrgaratra is. A fulladást, amely a halál legfőbb oka ebben a betegségben, az alapjáról leváló és alsó légutakat eltömeszelő álhártya darabok okozzák. A beteg a fulladás mellett lázas, torka igen fájdalmas, légzése nehézkes, hangja rekedt. Nyaki oedémája miatt kialakul a jellegzetes bikanyak, valamint tapinthatóvá válnak az erősen duzzadt submandibularis nyirokcsomók.

A halálozás másik fő oka a toxin mediálta szívizom degeneráció. A toxin a véráram útján jut el a szívhez, ahol először gyulladást, majd degenerációt és dilatatiót okoz.

Nagyon súlyos fertőzésben az idegrendszer is érintetté válhat, mely megnyilvánulhat a szemmozgató, szájpád és garatizmok érintettségében, de akár peripheriás neuropathia is kialakulhat.<sup>18</sup>

Bőr és nyálkahártyafertőzések jöhetnek létre a mikrosérüléseken keresztül, ha váladékkal szennyeződik a felület. A fertőzés helyén fekély alakul ki, amely általában nem marad monobakteriális, felülfertőződik egyéb baktériummal. Különleges formája a köldök-diphtheria, mely újszülöttek köldökcsomk fertőzését jelenti. Fő veszélye a szisztémás intoxikáció, mely főként nem vakcinált anya gyermekénél fordul elő, ugyanis az újszülött nem kap az anyától antitesteket, mely megvédené egy fertőzéstől.<sup>18</sup>

Legalább 10%-os fatalitással kell számolnunk, hiszen a fertőzés a fent említett szerveken, szervrendszereken kívül megtámadhatja a veséket is. Inkább felnőttekben írtak le olyan eseteket, amikor *Corynebacterium ulcerans* okozta a betegséget.<sup>18</sup>

A baktérium egyetlen hordozója az ember. Tartós hordozás vagy behurcolt esetek azonban a jó átoltottságú populációkban is megjelenhetnek, bár hazánkban évek óta nem volt regisztrált eset. Magyarországon 1976-ban hunyt el utoljára kisgyermek diphtheria következtében,<sup>23</sup> az utolsó diphtheriás beteget 1990-ben jelentették, az átoltottság hazánkban meghaladja a 99 százalékot.<sup>24</sup>

A vakcina védettsége antitoxikus, így az oltott páciens lehet a baktérium tünetmentes hordozója. A védettség viszont nem tart élethosszig, így az endémiás területre utazóknak vagy a beteg környezetében élőknek, ha oltásuk tíz évnél régebben történt, kötelező a revakcináció. A betegség gyanúja is kötelezően jelentendő.<sup>18</sup>

### **Labordiagnosztika**

A diagnózis felállítása általában klinikai diagnózis, és a terápiát is haladéktalanul meg kell kezdeni. Mintát az álhártyából kell venni, kellő óvatossággal, nehogy mi idézzük elő az álhártya lesodródását és a fulladást.<sup>18</sup>

Lehet közvetlenül a mintát festeni, érdemes Neisser-festést használni, hogy megfigyelhessük a Babes-Ernst szemcséket. Hatékonyabbá tehetjük a kimutatást, ha festés előtt néhány napig tenyésztjük a minta baktériumait Löffler táptalajon. A normál flóra, mint esetleges zavaró tényező, kiküszöbölhető a Clauberg vagy Tinsdale táptalaj alkalmazásával. A tenyésztett mintából vett baktérium biokémiai próbákkal azonosítható. Nemcsak a baktérium kimutatása fontos, hanem azt is meg kell határozni, hogy az adott betegből izolált törzs termel-e toxint. Ennek klasszikus tesztje egy gélprecipitációs eljárás, melyet Elek-tesztnak hívunk. Manapság e teszt jelentősége az ELISA és PCR technikák mellett háttérbe szorul. A védetség is mérhető laboratóriumi módszerekkel, például *in vitro* ELISA tesztekkel.<sup>18</sup>

### ***Therapia***

Ha a diphtheria gyanúja fölmerül, azonnal meg kell kezdeni a gyógykezelést. Ennek egyik része az antibiotikus terápia, melyre elsőként ajánlott a penicillin vagy makrolid antibiotikumok. Emellett lovakban termeltetett antitoxin adása is kötelező, minél hamarabb, így a még le nem kötött toxinok semlegesíthetők.<sup>18</sup>

Igazolt esetben járványügyi előírásokat követve fel kell kutatni a közvetlen kontaktokat, majd profilaxisban részesíteni őket. Erre alkalmas lehet penicillin vagy makrolid is. A be nem fejezett oltási sorral rendelkezők, vagy az oltásban nagyon régen részesültek újra oltandók. A védőoltás formalinnal hatástalanított toxint tartalmaz, a kötelező védőoltás sorozat része.

### ***Clostridium tetani***

Előfordulási helye elsősorban emberek és állatok bélcsatornája, onnan a termőföldbe kerül széklettel, és így a föld porával szennyez.<sup>18</sup>

### ***Tulajdonságok***

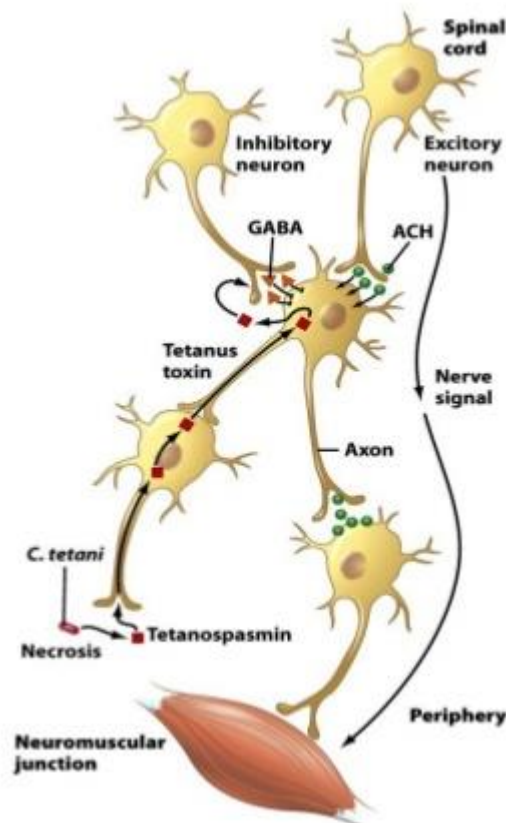
Gram-pozitív csillós pálca, mely spórát termel. A spóra a baktérium alakját deformálja, mivel terminális elhelyezkedésű, mely így jellegzetes dobverő alakot vesz föl. Fő toxinja a plazmidon kódolt exotoxin. A *C. tetani* esetében egy hőstabil neurotoxinnal állunk szemben, melynek neve tetanospasmin.<sup>18</sup>

### ***Pathogenesis***

A fertőzés általában sérülés útján alakul ki, ahol bekerülnek spórák és baktériumok, amelyek szaporodni kezdenek a devitalizált szöveteken. Nem kell nagy sérülésre gondolni, elegendő egy égési seb, tövisszúrás, lőtt vagy mély szúrt seb, vagy



köldökcsonk. A szaporodás e baktériumnál sem invazív, a szisztémás problémákat okozó tetanospasmin a mikróbasejt lízise után indul útjára főleg a perifériás neuronok, kisebb mértékben a véráram és a lymphaticus rendszer segítségével. A neuronokban retrográd neuronális transzport segítségével halad. A gerincvelő elülső szarvában az A alegység a gátló neurotranszmitterek (GABA, glicin) felszabadulását gátolja, felfüggeszti azok hatását, tehát megvalósul a gátlás gátlása. Ennek következményeképpen az acetil-kolin túlsúlyba kerül, folyamatos ingerületet létrehozva az izmokon. Végeredményül görcsös, spasticus bénulás lép fel (11. ábra).<sup>18</sup>



11. ábra: A tetanospasmin hatásmechanizmusa<sup>25</sup>

### ***Klinikai kép***

A terjedés gyorsaságát és a klinikai kép alakulását sok tényező befolyásolja. A sérülés központi idegrendszertől való távolsága befolyásolja, hogy milyen távot kell megtennie a toxinnak, míg a gerincvelőbe jut, tehát  $v=s/t$  értelmében meghatározza az időt is, míg odajut, tudjuk ugyanis, hogy átlagosan a terjedés 7-25 cm naponta. A terjedés gyorsaságát befolyásoló tényező még a véráramba kerülő toxin mennyisége is.

Három formája van, a generalizált, a lokalizált és a cephalicus. A leggyakoribb a generalizált forma, amely újszülötteket is megtámadhat, akik vakcinálatlan édesanyától

születtek és nem higiénikus a köldökzsinórjuk elvágása, gondozása. Ezen kívül az anyára is veszélyes lehet, ha nincs immunizálva egy nem aszeptikusan végrehajtott abortusz után.<sup>18</sup>

A tetanusos újszülött irritábilis lesz, rendkívül síróssá válik, táplálkozási nehézségei lesznek. Ezeket a tüneteket fogja követni a spasmus. Ha az akut szakaszt sikerül átvészelní, késői szövódmények léphetnek fel, amelyek lehetnek neurológiai, szociális, motoros és nyelvi fejlődésbeli elmaradások. A betegség mortalitása 10-70% között mozog, az egyéb faktorok, mint általános egészségi állapot, kórházi ellátás minősége függvényében.<sup>12</sup>

Generalizált tetanus esetén felnóttekben a tünetek cranialisan kezdódnék, majd haladnak lefelé. Elsóként száj környéki izomtónus fokozódást, trismust, azaz szájzárát okozva, valamint a facialis ideg ellátási területét látjuk megfeszülní, risus sardonicus, vagyis sardonikus mosoly ül a beteg arcára. Opistotonusról akkor beszélünk, ha már a görcs az egész testre kiterjed, és a hátizmok a testet úgy megfeszítik, hogy akár a páciens gerince is eltörhet. A beteg a legkisebb ingerre is görcsrohammal reagál. A halál oka legtóbbször a légzőizmok görcse, valamint keringési elégtelenség.<sup>18</sup>

Lokalizált tetanusról beszélhetünk, ha a görcs csak a sérülés környékén lévó izmokra korlátozódik. Ilyen előfordulhat feji sérülésnél bekerülvó *C. tetani* esetén, mikor is a halál nagyon hamar beáll.

Egyéb variánsa, mely nálunk kevésbé, a harmadik világban inkább jellemzó, a neonatalis tetanus, ahol a baktérium a köldökcsonton keresztül hatol be a szervezetbe. Gyorsan progrediáló folyamatot idéz elő, letalitása körülbelül 90%. Az újszülóttkori tetanus mögött két fő okot véltek felfedezni, egyik a rossz higiénias viszonyok, a másik pedig az anya immunizálásának hiánya.<sup>18</sup>

### ***Labordiagnosztika***

Nem jelentős, a klinikai kép a döntó a diagnózis felállításában, a baktérium ritkán tenyésztethó ki.<sup>18</sup>

### ***Therapia és prevenció***

Tetanusgyanús sebek esetén nagyon fontos a sebtóalett, a sérült részek sebészi kimetszése. A gyanú felmérésére a következő táblázat (*1. táblázat*) használandó:<sup>26</sup>

*Sérülések osztályozása tetanus gyanú szempontjából*

<b>A seb jellemzői</b>	<b>Tetanusra gyanús</b>	<b>Tetanusra nem gyanús</b>
A sebzés időpontja	6 óránál több	6 óránál kevesebb
A seb formája	szakított, roncsolt	vonalas
Mélység	>1 cm	≤1 cm
Keletkezés módja	lövés, zúzódás, égés, fagyás	éles sérülés (kés, üveg)
Szövetelhalás, kontaminatio (szennyezés, nyál)	van	nincs

1. táblázat: Sérülések klasszifikációja<sup>7</sup>

A beteget nem kell emlékeztető oltásban részesíteni, ha a sérülés nem tetanus gyanús vagy ha az utolsó tetanus oltást 10 éven belül kapta. Emlékeztető oltásban részesítendő, ha utolsó tetanus oltása óta 10 év eltelt, és a seb szennyezett. Erősen szennyezett sérülés esetén passzív immunizálásban is részesítendő a beteg, mely human tetanus immunoglobulint (TETIG) tartalmaz.

Antibiotikum adható a baktérium szaporodásának megakadályozására. Erre a célra alkalmas lehet a penicillin, valamint a metronidazol is.

Ha nem kezdjük meg időben a terápiát és a betegség kifejlődik, akkor már csak a szupportív kezelés jöhet szóba izomlazítókkal, mesterséges lélegeztetéssel.

A legjobb, amit tehetünk, a megelőzés, mely aktív immunizációval érhető el, tetanus toxoiddal. Ennek hatása körülbelül 10-15 évig tart. Egyes országokban ajánlott a 10 évenkénti újraoltás, míg mások az idősek és a tetanus fertőzés gyanúsak oltását javasolják.

A magyarországi előfordulások ritkák, 10 alatti az esetszám évente.<sup>18</sup>

***Anyai immunizálás dTap oltással***

Az egyik univerzális vakcina, amit a fent említett szervezetek (ACIP, CDC) ajánlanak, a pertussis ellen is védelmet nyújtó dTap védőoltás. Az oltás eredményeként emelkedett anyai titereket és köldökzsinórvérből vett mintában is megjelenő antitesteket mutattak ki.<sup>15</sup>

### ***A dTap oltás hatásmechanizmusa és hatékonysága***

A pertussis elleni vakcina után megnövekszik a transzplacentáris ellenanyag transzfer (IgG), valamint az anyatejben kiválasztódó IgG és IgA. Ez hozzájárul a specifikus immunválaszhoz, valamint a mucosalis immunválaszt is erősíti. Különböző tanulmányok eltérő eredményeket mutattak fel a specifikus immunglobulin szint mérésével, egyesek a csökkenését, míg mások a szignifikáns növekedését vélték felfedezni anyai immunizálás után. Ahol kevesebb antitestről számoltak be, leírtak egy olyan hipotézist, miszerint az Fc receptorokhoz kötötteen találhatóak a ki nem mutatott ellenanyagok.<sup>12</sup>

Elsődleges célja a tetanus és pertussis megelőzése, a diphtheria elleni védelem nem nélkülözhetetlen. A tetanus antitest titere, amely már biztosítja a védelmet,  $\geq 0,01$  IU/ml, melyet *in vivo* toxin neutralizációval vagy ELISA teszttel mérhetünk.

Ugyanezt az értéket még pertussisra nem ismerjük. Össze kell vetni a magas pertussis ellenanyag szinttel rendelkezőket a kontrollcsoporttal aszerint, hogy milyen gyakori a betegség kialakulása, valamint a kialakult betegség milyen súlyosságú.<sup>12</sup>

Egy tanulmány szerint az anyai immunizálásban részesült gyermekeknél mind a koraszülöttek, mind a terminusban született gyermekek között rövidebb volt a hospitalizációs idő, ha pertussissal kórházba kerültek. A tanulmányban a hospitalizáltak átlagéletkora 2 hónapos volt, az átlagos kórházban töltött idő pedig 5-6 nap. Nagyobb arányban fordultak elő közöttük koraszülöttek, mint terminusra születettek.<sup>20</sup>

Klinikai tüneteik a következők voltak: 93%-uk köhögött, 73%-uk szenvedett köhögőrohamoktól. Egyéb tüneteket is megfigyeltek, jellemző volt a fokozott légzési munka, hányás, zihálás és apnoék. Cyanosis az időre született gyermekeknél gyakrabban fordult elő. Komplikációk közül megfigyelték a bradycardiát, respiratorikus insufficienciát és deszaturációt, táplálási nehézségeket és súlyvesztést, valamint pneumoniát. A komplikációk gyakoribbak voltak újszülöttekben.<sup>20</sup>

Felmérték a kiírt terápiát is, amely 81%-ban jelentett antibiotikum terápiát, 37%-uk kapott oxigén terápiát, intenzív terápiás ellátásra 13%-uk szorult. Mesterséges lélegeztetésre inkább a koraszülötteknek volt szüksége. A kórházból elbocsájtottak 77%-ának volt még valamilyen tünete, mikor elhagyta a kórházat, és 14%-uknak vissza is kellett mennie, állapota rosszabbodása miatt 6 héten belül.<sup>20</sup>

Az anyai immunizálásban részesült gyermekek esetén csökkent a hospitalizációs idő mind a koraszülöttek, mind az időre született gyermekek között. A koraszülöttek között kimutatható volt, hogy az intenzív ellátásban töltött idő is megrövidült. Az időre született

csecsemőknél pedig a fehérvérsejtszám emelkedés volt mérsékeltebb. Ezen kívül a súlyos légúti szövődmények is kisebb százalékban fordultak elő.<sup>20</sup>

Megfigyelték azt is, hogy a koraszülöttek idősebbek voltak, mikor a kórházba kerültek, mint azok, akik időre születtek, és a koraszülöttek addigra már sok esetben megkapták az első pertussis oltásukat is. Ez megmutatja azt is, hogy a koraszülöttekben a pertussis vakcina hatékonysága elmarad a normál időre születettektől. Az újszülötteknél a koinfekciók aránya is magasabb volt. Ellenben így is elmondható mind a két csoportról (koraszülött és időre született), hogy az első vakcina beadása után a betegség súlyossága és az intenzív osztályon töltött idő redukálódott.<sup>20</sup>

Összességül elmondhatjuk, hogy a kórházi felvételekben felülreprezentáltak a koraszülöttek és minden komplikációra nagyobb esélyük van. Az első oltásra a válaszkészségük csökkent. Ezért ajánlott az anyai immunizáció, amely újszülötteknél hatásos az első 2 hónapban.<sup>20</sup>

### ***dTap biztonságossága***

A dTap volt az első vakcina, melyről az ACIP kimondta, hogy biztonságosan lehet adni terhes nőknek is. Ezt 23 tanulmány alapján mondták ki, amelyek alátámasztották, hogy sem az anyára, sem a születendő gyermekre nézve nem növekszik semmiféle rizikó. Nem mutatható ki emelkedés sem koraszülés, sem halvaszületés, sem major malformációk, gesztációs diabetes, placenta abruptio, gesztációs magas vérnyomás, preeclampsia, eclampsia, korai burokrepedés vagy postpartum vérzés terén. Egyetlen tanulmány említ enyhe emelkedést a postpartum vérzések terén, és másik két tanulmány említ enyhe emelkedést chorioamnionitis terén. Ezen kívül egyetlen tanulmány említ laktációs nehézségeket is. Figyelték az autizmus spektrumzavar kialakulásának valószínűségét, mely nem mutatott eltérést a nem oltott populációhoz viszonyítva. Az oltást kapó nők között a legtöbben az oltás helyének fájdalmasságára panaszkodtak. Ezt követte a fejfájás a mellékhatások gyakoriságában. Általános tünetként megjelent még hányinger, fáradékonyság, localis erythema és láz is. Metaanalízisek szerint azonban csak az oltás helyének fájdalmassága különbözik szignifikánsan a kontroll csoportokhoz képest.<sup>12</sup>

### ***dTap oltás időzítése***

Az adatok összehasonlításával megállapították, hogy akkor a leghatékonyabb az oltás, ha a 27-30. hét között kapja a kismama. Azok a gyermekek, akiknek édesanyja a 27. hét után kapta meg az oltást, 58%-kal kisebb eséllyel kapták el a betegséget, míg a kórházi ápolást igénylő pertussis esetek 70%-kal csökkentek. Azok a gyermekek, akiknek édesanyja a 27. gesztációs hét előtt kapta meg az oltást, nem mutattak szignifikáns különbséget a nem

oltottakhoz képest. Néhány protokoll mégis kibővíti az időkeretet 20-32. hétre, így próbálja megvédeni a koraszülötteket is. Szóba jöhet még a vakcináció ismétlése a terhesség alatt, így fenntartva a szülésig a megfelelő ellenanyag szintet. Az oltás ismétlésével kapcsolatban megemlítendő, hogy új terhesség után újraoltás ajánlott, mert 1 évig mérhetünk megfelelően emelkedett titereket az édesanyánál. Ha a két terhesség nagyon közel esik egymáshoz, eseti mérlegelés szükséges.<sup>12</sup>

Országoként egyelőre különböző protokollok érvényesek. Olaszországban a dTap oltást a 27-36. hét között, míg Nagy-Britanniában a 16-32. hét közöttre ajánlják. Habár minden trimeszterben beadható a vakcina, érdemes ezt a második trimeszteri ultrahang vizsgálat utánra halasztani, így könnyen elválaszthatók a genetikai és egyéb okú foetalis malformációk az oltás által okozott esetleges mellékhatásoktól.<sup>12</sup>

### ***Átoltottsági mutatók***

dTap oltás elterjedtségére néhány nemzetközi adat: Nagy-Britanniában 2014-ben a kismamák 27%-a, 2015-ben 42%-a, 2016-ban 49%-a, 2017-ben 50%-a, a 2017-18-as szezon alatt 71,9%-a, 2018-2019-es szezon alatt 68,8%-a vette fel a dTap oltást várandóssága alatt. Ez a szám Új-Zéland esetén 2013-ban 11,9%, míg Belgiumban 39,2% volt.<sup>12</sup>

### ***Postpartum immunizáció***

A dTap immunizáció számos országban ajánlott postpartum is, amennyiben az anya nem kapta meg a terhesség ideje alatt. Bár az anyai immunizálás hatékonyabb, ha a terhesség alatt történik, az anyatej még így is biztosíthatja a megfelelő IgA és IgG szintet.

### ***Az influenza elleni védőoltások***

A vakcinálására a következő oltóanyagok állnak rendelkezésre: Fluval<sup>AB</sup>, Fluarix, IDflu, Vaxigrip, Agrippal. Az összetételt minden évben a WHO javasolja. Mindig kétféle A és egyfajta B vírustörzsset jelölnek ki. Ezek vírusszerű komponensét, vagy neuraminidáz és hemagglutinin antigénjét tartalmazza az oltóanyag.<sup>17</sup>

A Fluval<sup>AB</sup> tartalma a teljes elölt vírus, míg a Fluarix, IDFlu és Vaxigrip egy inaktivált, split vírus. Az utóbbi előnye, hogy 6 hónapos kortól alkalmazható. Az Agrippalt, mely influenza surface antigént tartalmaz (hemagglutinin és neuraminidáz), azonban csak egyéves kor felett lehet alkalmazni, míg az IDFlu csak 18 éven felülieknek ajánlott.<sup>17</sup> Mindenki élhet a szezonális influenza oltással, de a kockázati csoportokban különös jelentősége van (cardiovascularis, pulmonalis, anyagcsere, és vesebetegségben

szenvedők, immunkárosodottak, szalicilátot rendszeresen szedők). Ajánlott továbbá a bentlakásos intézmények lakóinak, nagyon fiatal vagy nagyon idős korúaknak. Emellett oltandóak még a munkájuk révén igen veszélyeztetettek (egészségügyben dolgozók, pedagógusok stb.). Megelőzés szempontjából fontos oltani a súlyos betegségben szenvedő emberek környezetében élőket, valamint oltandók a várandós és szoptató anyák is.

Figyelembe kell venni, hogy idős, gyengült immunrendszerű pácienseknél az oltás hatásossága elmarad az átlagtól.<sup>17</sup>

Az influenza védőoltás hatékonysága:

>60 év: 52%, ha a vakcina törzs megegyezik a járványtörzsszel.

>60 év: 36%, ha a vakcina törzs nem egyezik meg a járványtörzsszel.

<60 év: 76%, ha a vakcina törzs megegyezik a járványtörzsszel.

<60 év: 59%, ha a vakcina törzs nem egyezik meg a járványtörzsszel.

De hangsúlyozni kell, hogy beoltott egyéneknél a lefolyás enyhébb, a szövődmények száma kevesebb.<sup>27,28</sup>

### ***Influenza vírus***

Az influenza vírusok az *Orthomyxoviridae* család tagjai, a csoportba tartozó legfontosabb három vírus az *influenza A, B és C vírus*.<sup>18</sup>

#### ***Szerkezetük***

Alakjuk pleiomorf, átmérőjük körülbelül 100 nm. Helikális alakú kapsziddal rendelkeznek, örökítőanyaguk egyszálú negatív RNS, szegmentjeinek száma nyolc. Mivel genomjuk szegmentált, így lehetőségük van egy speciális formájára a mutációnak, ezt reasszortációnak nevezzük. Virionja tartalmaz nukleoproteint, nukleinsavval asszociált PB1, PB2 és PA fehérjét. Ez utóbbiak feladata a replikációban van.

A nukleáris állományt körülveszi az M1 mátrix fehérje, ezt pedig egy lipid tartalmú burok. A két említett struktúrába ágyazva helyezkedik el az M2 ioncsatorna fehérje, valamint a hemagglutinin és a neuraminidáz, melyek glikoproteinek.<sup>18</sup>

A besorolás alapja a nukleoprotein és az M fehérje. Az A típuson belül további szubtypusok léteznek, itt az elkülönítés alapja a hemagglutinin és a neuraminidáz. Ezek a glikoproteinek nemcsak a besorolás szempontjából fontosak, hanem meghatározzák a vírus antigenitását és a gazdaszervezet immunitását is.<sup>18</sup>

### ***Hemagglutinin (HA), neuraminidáz (NA)***

Vannak olyan állati erythrocyták, melyek hemagglutinin hatására agglutinálódnak, innen ered a fehérje elnevezése. A vírus ezt a proteint a fogékony sejthez való kapcsolódáshoz használja, az N-acetilneuraminsav tartalmú receptorhoz köt vele, így szerepet játszik a vírus sejtbe juttatásában is. Elősegíti még a nagyfokú variabilitás létrejöttét, mely miatt a gazdaszervezet képtelen lesz olyan mértékű védettségre szert tenni egy fertőzés után, mint például a varicellával szemben. Így fordulhat elő, hogy akár évente szenvedhetünk influenza fertőzéstől. Természetesen nem csak a hemagglutinin változása az egyetlen faktor, amely ebben szerepet játszik.<sup>18</sup>

A hemagglutinin 3 monomerből álló trimer. A HA1 és HA2 monomerek diszulfid híddal kapcsolódnak össze, ezek közül a HA1 felelős a variabilis régióért, míg a HA2 az alacsony pH-n aktiválódó, vírus endoszómamembránba való fúzióját elősegítő része.

A neuraminidáz szerepe a vírusok sejtéből való kiszabadulása, valamint a kiszabadult vírusok összecsapzódásának meggátlása.<sup>18</sup>

### ***Influenza járványok oka***

A glikopeptidek változatossága eredményezi az influenzajárványokat, ahogy a hemagglutinin részletes tárgyalásakor is hivatkoztam már erre. Többféle változás is végbemehet ezekben a fehérjékben: a kisebb változást antigén-driftnek, míg a jelentősebb, új szubtípus megjelenésével járó mutációt az antigén shiftnek nevezzük.

Antigén driftől beszélhetünk, ha a vírus genomban pontmutációk következnek be. A pontmutációk révén aminosavak változnak meg, így a glikoprotein antigének is változhatnak. A vírus az antigén-változás révén elkerüli a gazdaszervezet reakcióját. A pontmutációk fokozatosan halmozódnak, szelektálódnak, ennek eredményeként két-három évente kialakulhatnak influenza pandémiák.<sup>18</sup>

Antigén shiftől akkor beszélhetünk, ha egy gazdaszervezetet két influenza törzs fertőz meg, és ezek genomja között reasszortáció történik. Hogyha a neuraminidáz és hemagglutinin géneket érinti a csere, akkor számolhatunk új influenza szubtípussal.<sup>18</sup>

### ***Pathogenesis***

Az elsődleges gazdaszervezetek az influenza vírus számára a vadonban élő vízimadarak. Ezek tünetmentesen is hordozhatják a kórokozót. Fogékony szervezet még a ló, sertés és a foka is. Időnként direkt zoonózis is lehet a fertőzés. Valószínűsíthető azonban, hogy a legtöbb fertőzés úgy alakul ki, hogy a fertőzött vadmadarak a házi szárnyasoknak adják át a kórt, melyek megfertőzik a sertéseket. A sertések fogékonyak mind a humán, mind a



madárinfluenzával szemben. Így bennük megtörténhet a törzsek közötti reasszortáció egy új szubtypust létrehozva, ez körülbelül 10-40 évente alakul ki.

A vírus terjedése közvetlen kontaktussal vagy cseppfertőzéssel történhet emberek között. Elsődleges támadási pontja a légutak epithelialis sejtjei, melyekben szaporodni kezd, majd elpusztítja őket, így kiszabadulva a sejtekből. A vírus ürítése már egy nappal a klinikai tünetek megjelenése előtt elkezdődik, két-három napig igen nagy mértékű, majd lecsökken.<sup>18</sup>

### ***Klinikai kép***

A vírus által okozott betegséget influenzának, vagy komplikáció nélküli influenzának nevezhetjük. Egy-négy napos inkubációs idő után hirtelen kezdődő tünetegyüttes jelzi a betegség létrejöttét. Figyelmeztető tünetei a száraz köhögés, fejfájás, hidegrázás, melyek után gyorsan felszökő magas láz jelentkezik. A testhő a 38-40 °C-t is elérheti. A betegséget általános tünetek is kísérik, mint izomfájdalom, rossz közérzet, gastrointestinális tünetek. Míg a köhögés és a gyengeség hetekig is eltarthat, addig a szisztémás tünetek és a láz már három-négy nap után enyhülnek. Bizonyos szubtypusok ezek mellett conjunctivitist is okozhatnak. Fontos megjegyeznünk, hogy a tünetekért nem csupán a vírus, hanem a szervezet túlzott szisztémás reakciója is felelős.<sup>18</sup>

### ***Szövődmények***

A fertőzés leggyakoribb szövődménye a pneumonia, melynek lehet oka az influenza vírus maga vagy társuló bakteriális felülfertőződés. Magas a halálozási rátája, alapesetben inkább az idősebb, egyéb komorbiditással rendelkező pácienseket sújtja, de világméretű járványok esetén nem ritka a középkorúak érintettsége sem. Gyermekekre sem ártalmatlan, náluk az egyszerű influenzás tünetegyüttes mellett jelentkezhet otitis media, lázas konvulzió, myositis, laryngotracheobronchitis és a felnőttekhez hasonlóan pneumonia is. Kiemelendő továbbá a Reye-szindróma, mely a máj zsíros degenerációjával járó encephalitis. Ez is főleg kisgyermeket és serdülőket érint. A szindróma kialakulásában szerepet játszanak a szalicilátok, így azok használata gyermekkorban kontraindikált.<sup>18</sup>

### ***Diagnózis***

Légúti fertőzések differenciál-diagnózisára laboratóriumi módszerek használandóak. Lehetőség van még az immunfluoreszcens módszerekkel kimutatni a vírus antigéneket, vagy az immunkromatográfiás gyorsesztek alkalmazására. E próbával néhány perc alatt eredményhez juthatunk. A korszerű diagnosztikában használatos továbbá az RT-PCR.<sup>18</sup>

### ***Kezelés***

Kezelésében hatásosak lehetnek a dekapozidáció gátlók, mint az amantadin és rimantadin. Ezek a virális nukleinsav kiszabadulását gátolják a kapszidból. Az oseltamivir és zanamivir pedig az influenza neuraminidázát gátolják. Ha a neuraminidázát gátoljuk, a kiszabadult virionok összecsapzódnak a szétesett sejttörmelékkel. Adagolásukat a tünetek megjelenésekor el kell kezdeni. Mivel könnyen alakul ki rezisztencia, inkább súlyosabb esetekre korlátozódik a használata.<sup>18</sup>

### ***Megelőzés***

Abból kiindulva, hogy a hemagglutinin és neuraminidáz antigének nagyon gyorsan mutálódnak, a megelőzés sem egyszerű. Az oltóanyag tartalma pont ezért évenként és Föld féltéként változik. A következő szezonra a WHO meghatározza, hogy mely törzsek fognak nagy valószínűséggel előfordulni és megadja az ajánlott oltóanyag összetételét. Trivalens vakcinákat állítanak össze szezonális oltóanyagoknak, mely két A típusú és egy B típusú influenza vírus ellen véd, tartalma elölt vírus.<sup>18</sup>

### ***Anyai immunizálás az influenza oltással***

Az ACIP ajánlása alapján a másik univerzális vakcina az anyai immunizálásra az influenza elleni oltás. Az ACIP ajánlása szerint mind a szezonális, mind a H1N1 elleni vakcinát meg kell kapnia minden várandós nőnek, akiknek várandóssága beleesik az influenza szezonba, azaz október és március közé. Az oltás eredményeképpen az anyai antitestek titere megemelkedik, és kimutathatóvá válik a köldökzsinórvérből is. A csecsemő védettségének felmérésekor azt tapasztalták, hogy az oltott édesanyák gyermekei között 63%-kal kevesebb az influenza fertőzés csecsemőkorban, mint a nem oltott édesanyák gyermekei között.<sup>15</sup>

A várandós nők kockázati csoportba sorolandók az influenza terén. Egyrészt az immunológiai változások miatt, másrészt élettani változások miatt (pl. csökkent tüdőkapacitás). Az influenzával fertőződött terheseknél magasabb az aránya a spontán vetélésnek, halvaszületésnek, koraszülésnek és a kis magzati súllyal való születésnek. Az influenzával fertőzött csecsemők általában 6 hónapnál fiatalabban kerülnek osztályos felvételre, mert immunrendszerük még fejletlen, hogy védekezzen ebben a korban az influenza ellen. Szövődményeik leginkább a pneumonia, laryngotracheobronchitis, encephalopathia és halál lehetnek. Ezt az első 6 hónapos időszakot kell kiküszöböljük, amíg a gyermekeket nem lehet aktívan immunizálni.<sup>14</sup>

### ***Az influenza fertőzés következményei***

Főleg a harmadik trimeszterben lévő kismamák a veszélyeztetettek, alteráló immunstátuszuk miatt. A leggyakoribb klinikai tünet a láz, de sorban ezután következik a köhögés, torokfájás, rossz közérzet, myalgia és dyspnoea is. Igazi veszélye abban áll, hogy okozhat halvaszületést, perinatális halálozást vagy koraszülést is. Ezen kívül gyakoribb a kis súlyú vagy nagyon kis súlyú újszülöttek világra jövele és a korai hospitalizáció influenza fertőzés miatt. Az anya életkora befolyásolja a betegség lefolyását. Találtak olyan tanulmányokat is, amelyek azt mutatták ki, hogy a várandósok által elszenvedett influenza fertőzés nincs oki kapcsolatban az előbb felsorolt születési rendellenességekkel.<sup>12</sup>

### ***Influenza elleni oltás hatásmechanizmusa***

Jóval kevesebb pontos ismeretünk van, de itt is meg kell említenünk a transzplacentáris ellenanyagokat, valamint az anyatejbe kiválasztódó IgA ellenanyagokat.<sup>12</sup>

A szezonális és H1N1 típusú influenza elleni vakcinák védik mind az anyát, mind a magzatot. Hatásuk a szülés-születés után még 24 hétig kimutatható. Azt viszont meg kell jegyezni, hogy influenzaszerű betegségek ellen több tanulmány szerint hatástalan az influenza vakcina. Ezeknek a betegségeknek a tünetei nagyon hasonlítanak az influenzára, de kórokozójuk más. Okozhatják például a rhinovírusok vagy RSV. Elkülönítésük kizárólag laboratóriumi módszerekkel lehetséges. A szezonális influenza elleni oltások is mindig csak az adott évre, a WHO által megjósolt 3-4 szerotípus ellen nyújtanak igazi védelmet. Véd a laboratóriumban igazolt influenza fertőzéstől a terhesség alatt, valamint a laboratóriumban igazolt újszülöttkori fertőzések számában is szignifikáns csökkenés mutatható ki, csökkenti a hospitalizációs arányt is.<sup>12</sup>

Egy tanulmány viszont arra hívja fel a figyelmet, hogy az influenza oltások formától függetlenül nem asszociáltak az anyai, valamint az újszülöttek súlyos megbetegedéseivel. A pozitív hozadéka az anyai immunizálásnak az influenza oltás esetén csekély. Epidemiológusok kimutatták, hogy az anyai immunizáció és a foetalis nyereség között alacsony korreláció van. Nehéz azonban pontos eredményt mondani, mert a legtöbb tanulmány, amelyre a szerző is hivatkozik, érezhetően elfogult valamilyen irányban. Ezenkívül nehezíti a vizsgálatokat, hogy nem egy egységes oltóanyagról beszélünk, mivel minden évben változik az ajánlás. Az eredmények értékelése is nehézkes, hiszen konkrét eredményt csak a beoltott populáció azon részén tudunk mérni, aki valóban elkapta vagy éppen nem kapta el a fertőzést, mert az oltás megvédte.<sup>12</sup>

### ***Az oltás biztonságossága***

Itt is nagyon sok vizsgálat eredménye áll rendelkezésünkre, közöttük vannak ellentmondóak is. Összességében kijelenthető, hogy az influenza elleni oltás nem jár semmiféle rizikófaktor emelkedéssel, amely a szüléssel, az újszülött betegségeivel kapcsolatos. Néhány tanulmány azonban talált arra vonatkozó összefüggéseket, hogy szerepe lehet az oltásnak a gyermekkori narcolepsiás roham kialakulásában. Ezt a mellékhatást a Pandemrix nevű oltóanyagban lévő AS03 adjuváns okozta feltehetőleg.<sup>29</sup> De van olyan tanulmány is, amely ezt cáfolja. Az MF59 adjuváns pedig a gesztációs diabetes és eclampsia megjelenésével lett kapcsolatba hozva. Szakirodalmi adatok alapján nincs szignifikáns kapcsolat a mortalitás, neoplazma, a gyermekkori komplex krónikus betegségek, légúti infekciók, szenzoros betegségek vagy sürgősségi kórházi ellátások és az influenza vakcina között. Úgy tűnik, hogy az első trimeszterben beoltott anyák gyermekeinél, bár a hospitalizációban nem különböznek a kontroll populációtól, de csökkenni látszik a gastrointestinalis és felsőlégúti fertőzések miatti hospitalizáció, viszont nagyobb a veszélye a sepsis és Sjögren-szindróma miatti hospitalizációnak.<sup>12</sup>

### ***Az influenza elleni oltás időzítése***

Megállapították, hogy minél hosszabb ideig tud áramlani a placentán keresztül a gyermekbe az ellenanyag, annál nagyobb titer érhető el a vérben. Ezt viszont részben felülírja, hogy viszonylag rövid, 7 hetes az ellenanyagok féléletideje. Tehát, ha túl korán, a terhesség első trimeszterében immunizáljuk az édesanyát, akkor a szülés idejére csökkenni fog az ellenanyag szintjük. Legjobb eredményt a második és harmadik trimeszterben beadott vakcinákkal értek el. A legjobb időpont a vakcina beadására a harmadik trimeszter első néhány hete.<sup>12</sup>

Az influenza oltásra szintén más az ajánlás országonként. Olaszországban a második-harmadik trimeszter van megjelölve erre. Magyarországon nincs megkötés, a vakcina mindhárom trimeszter alatt felvehető, ajánlott.<sup>12</sup>

### ***Átoltottsági mutatók***

Az influenza oltást Európában a kismamák 23,6%-a veszi fel átlagosan. Kiemelkedő itt is az angolok eredménye, miszerint 53,6%-uk vette fel a 2016-17-es szezonban az oltóanyagot. Ehhez képest az olasz átoltottság nagyon csekély, a monovalens H1N1 vakcinát a 2009-10-es szezonban a kismamák mindössze 2%-a vette fel.<sup>12</sup>

### ***Postpartum immunizáció***

Bizonyos országokban a postpartum influenza oltás is ajánlott. Ha a terhesség alatt történik az immunizálás, akkor 6 hónapig találunk influenza elleni ellenanyagokat az anyatejben.<sup>12</sup>

### **Oltásellenesség**

Nagy port kavart a 2019-ben kirobbant kanyarójárvány a világon. Felhívta figyelmünket az egyre növekvő oltásellenes mozgalmak veszélyeire. Az Egyesült Államokban például hét olyan állam van, amelyekben nem kötelező semmiféle gyermekkori védőoltás. Ez a szabályozás oltásellenes szemlélettel párosulva nagyon veszélyes lehet.<sup>22</sup>

Az oltásellenesség egyik modernkori gyökereként a *The Lancet* folyóiratban<sup>31</sup> megjelent cikket tekinthetünk, mely szerint az MMR vakcina oka lehet fiatalkorúakban az autizmus kialakulásának.<sup>32</sup> Mára már tudjuk, hogy a cikk hibás metodikával készült kutatásról íródott, valamint a cikk írója saját MMR vakcinájának bevezetését szeretne volna szorgalmazni. Ennek ellenére a cikk következtében az MMR oltás felvétele drámaian lecsökkent.<sup>33</sup>

Nemcsak a kutatók vannak hatással a közvéleményre, hanem a hírességek, valamint a politikusok is. Sokan követik valamely híresség példájára az oltásellenes mozgalmakat. A közösségi média celebjei hatalmas véleményformáló erővel bírnak.<sup>30</sup>

Kielemezték a YouTube videómegosztó csatorna keresési találatait is, amely azt mutatta, hogy a kutatás idején a videók 32%-a volt oltásellenes tartalmú. Bár kisebb számban vannak jelen a portálon, nézettségük és értékelésük magasabb volt, mint a vakcináció mellett szóló videóknak. Az internetes keresések között pedig az első 100 találatnak 43%-a volt oltásellenes weboldal.<sup>30</sup>

Ezen kívül a szociális médiában nyilatkoznak olyan szülők is, akik gyermekük halálát valamilyen oltási szövődményhez kötik, és ők beszélnek le a többi szülőt az oltásokról. Nehéz elérni ezeket a szülőket, valamint az oltásellenes fórumokat, mert azoktól a szakértőktől, akik a védőoltások mellett érvelnek, teljesen elzárkóznak. Ehhez csatlakoznak még azok az internetes posztok, amelyek teljesen lekövetetlenné, az eredetüket nem lehet kideríteni. Például: „Brit tudósok megállapították...”.

A liberalizmus terjedésével felértékelődött az „én”, az önállóság, a személyi szabadság, az egyénhez köthető jogok. Az emberek egyre inkább a saját kezükbe szeretnék venni minden döntést, ezalól a vakcináció sem kivétel. Sokan természetellenesnek vagy

undorítónak tartják az oltásokat, félnek attól, amit a legtöbb oltásellenes oldal hirdet, hogy az oltóanyag kontaminánsokat tartalmaz. Az emberek a saját jogaik megsértéseként élhetik meg, ha a kormányzat kötelezővé tesz bizonyos oltásokat.<sup>30</sup>

A közösségi oldalak az elmúlt években igyekeztek valamelyest blokkolni az oltásellenes információk terjedését. A Pinterest például letiltotta az összes keresést vakcina szóra, ezzel akadályozva a téves információk terjedését. A YouTube bejelentette, hogy nem hirdet többé oltásellenes anyagot, valamint nem fizet a nézők után a videó feltöltőjének. A Facebook nem ajánl olyan oldalakat, amelyek félrevezetőek az oltásokkal kapcsolatban, az Instagram pedig blokkolta az oltásellenes hashtag-eket. Persze a leleményes emberek megtalálták a kibúvókat ezek alól a szabályok alól, például Pinteresten más jeligét használnak, míg Facebookon csoportokba tömörülnek.<sup>30</sup>

Az oltásellenesség visszaszorításának kulcsa a megfelelő kommunikáció. Meg kell ismernünk az oltásellenesek érveit, kételyeit, és ez alapján megindokolni, hogy érdemes a gyermekeket beoltatni. Az Egyesült Államokban például a szülők kapnak tájékoztatást a vakcináció lehetséges mellékhatásairól, de az előnyeiről nem.

Az egészségügyben dolgozóknak pszichológiai és kommunikációs képzésre is szükségük lenne, hogy ezt a kérdést megfelelően tudják megbeszélni a szülőkkel és rá tudják vezetni őket, hogy az oltás a gyermekük javát szolgálja. Ezenkívül az oltások mellett elkötelezett és megfelelően edukált szülőkből „oltás nagykövetek” válhatnak, akik segítenek kiigazodni a hezitáló szülőknek.<sup>30</sup>

Az Egyesült Államok mind az 50 államában megkövetelnek az iskolásoktól bizonyos oltásokat, de majdnem minden államban lehet ez alól kivételt tenni, akár vallási okból, akár egyéni kérvény alapján. Olyan engedmény is van bizonyos államokban, hogy az oltással nem rendelkező gyermek mehet iskolába, annak az ígéretnek a fejében, hogy később a szülő pótolja az elmaradt oltásokat. Nagyon ritka, hogy ténylegesen nyomon kövessék ezeket a gyerekeket és oltási státuszukat. Ha földrajzilag megszorodik az oltatlan emberek-gyermek száma, az a nyájimmunitás elvesztéséhez is vezet előbb-utóbb. A kanyarójárvány kirobbanása után az Egyesült Államok vezetői gondolkozni kezdtek a szigorításokon, de máig összesen csak három állam szigorított a vakcinákkal kapcsolatos szabályokon.<sup>30</sup>

Nagyon jó platform még az iskola, ahol már korán, játékos feladatok segítségével megismertethetjük a gyerekekkel, fiatal felnőttekkel, hogy hogyan működik az immunrendszer, mik is pontosan a védőoltások, milyen pozitív hozadékaik vannak,

valamint mik a lehetséges mellékhatások és miért. Ezt a tanárok képzésével, online tananyagokkal, egészségnapokkal, és interaktív feladatokkal lehet megvalósítani.<sup>34</sup>

Összegzésül elmondható, hogy a szociális médiának nagy szerepe lehet az oltásellenesség legyőzésében, a téves információk korrigálása révén. Az egészségügyi dolgozóknak meg kell tanulniuk megkülönböztetni az oltásellenességet a féltő, informálódó, óvatos szülői magatartástól.

A politikai döntéshozók felelőssége is nagy súllyal esik latba az oltásellenes magatartás visszaszorításában.

Ezt az összetett munkát csakis együttműködésben lehet végezni, együtt kell dolgozzon szociológus, pszichológus, minden közegészségügyben dolgozó, valamint több szakterület tudósa is.<sup>30</sup>

## **Következtetések**

Véleményem szerint az elmúlt évszázadban nagyon sokat fejlődött a fertőző betegségek prevenciója, a védőoltások. Noha egyre erősödnek az oltásellenes mozgalmak, meg kell tartani ezt a rendet, mely ilyen magasan tartja az átoltottsági mutatókat, valamint fejleszteni kell az új kórokozókkal szemben új vakcinákat, új technikákat. Az anyai immunizáció egy ilyen, viszonylag új, de annál izgalmasabb terület, amiben sok lehetőség van. Oktatni kell, hogy minél több orvos és civil ismerje meg az anyai immunizálásban rejlő lehetőségeket, annak pozitív hozadékát. Ehhez oktatóanyagokat, protokollokat kell írni a már meglévő evidenciák alapján.

Jelenleg a dTap oltással kapcsolatban erősebb evidenciák állnak rendelkezésre, mint az influenza oltással kapcsolatban. A dTap oltásnál több tanulmány alátámasztotta, hogy hatásos a tetanus és pertussis szülés körüli előfordulásának csökkentésében, betegség lefolyásának enyhítésében.<sup>12</sup> Ha az előnyöket és hátrányokat mérlegeljük, érdemes beadni az anyai dTap oltást.

A metaanalízisek alapján elmondhatjuk, hogy az influenza vakcinára vonatkozó adatokból nem vonhatóak le egyértelmű ajánlások, következtetések. Ennek oka, hogy a vakcina évről évre változik, mint ahogy hatékonysága is. Az adatok gyűjtése és a feldolgozás módja sem volt harmonikus a vizsgálatokban, ezért születhettek annyira különböző megállapítások ugyanazon vakcináról.

A tanulmányok során nagy nehézséget jelentett, hogy a várandós nő általában egy gyógyszerkísérletekből kizárt kategória.<sup>11</sup>

A sikeres anyai immunizáláshoz szükség van az evidenciák optimalizálására, a rizikó csökkentésére és a tudatos kommunikációra.<sup>11</sup>



## Irodalomjegyzék:

1. A védőoltások története 1. - Himlő (fekete himlő), a “foltos szörny”, a “fekete halál.” Online publikálva, 2015. július 2.  
[https://www.antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/jarvany\\_archivum/oltasbiztonsag/himlo.html](https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/jarvany_archivum/oltasbiztonsag/himlo.html)
2. A védőoltások története Az első hatékony védőoltást, amely a modern kor védőoltási elvét és gyakorlatát megalapozta, a himlő megelőzésére használták. Online publikálva, 2007. november 27.  
<https://www.informed.hu/betegsegek/infections/vaccines/a-vedooltasok-tortenete-27285.html>
3. History of Smallpox. - Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP) Online publikálva, 2016. augusztus 30.  
<https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html>
4. A koronavírus elleni védőoltás fejlesztésének irányai. Natl Geogr. - MTA Online publikálva, 2020. június 15.  
<https://ng.24.hu/tudomany/2020/06/15/a-koronavirus-elleni-vedooltas-fejlesztesenek-iranyai/>
5. Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József. Immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2012.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Cellular and Molecular Immunology. Kilencedik kiadás, Elsevier; 2018.
7. Védőoltási Módszertani Levél 2020. Online publikálva, 2020. február 21.  
[https://www.antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/modszertani\\_levelek/VML\\_2020.html](https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/modszertani_levelek/VML_2020.html)
8. Kiskorú veszélyeztetése. 2012. évi C. törvény. Online publikálva, 2012.  
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1200100.tv>
9. 2012. évi II. törvény a szabálysértésekről, a szabálysértési eljárásról és a szabálysértési nyilvántartási rendszerről. Online publikálva, 2012.  
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1200002.tv>
10. Kulcsár A. - Újdonságok a vakcinológiában. (előadás) Prezentálva: Gyakorlati klinikai mikrokonferencia, SOTE; 2019. szeptember 5.; Budapest.
11. Bergin N, Murtagh J, Philip RK. - Maternal Vaccination as an Essential Component of Life-Course Immunization and Its Contribution to Preventive Neonatology. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5).  
doi:10.3390/ijerph15050847

12. Brillo E, Tosto V, Giardina I, Buonomo E. - Maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) and influenza immunization: an overview. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1-30. Online publikálva, 2019. október 24., doi:10.1080/14767058.2019.1680633
13. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. - Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science.* 2020;368(6491):612-615. doi:10.1126/science.aaz9447
14. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(4344). doi:10.4414/smw.2017.14526
15. Stanley A. Gall. Anyai immunizáció: eljött az új paradigma ideje *Nőgyógyászati És Szülészeti Továbbk Szle.* 1-10. Online publikálva, 2012 április.
16. Malek A. - Role of IgG antibodies in association with placental function and immunologic diseases in human pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(3):235-249. doi:10.1586/eci.12.99
17. Maródi L. *Fertőző betegségek.* Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2015.
18. Pál Tibor. *Az orvosi mikrobiológia tankönyve.* Medicina; 2013.
19. Mangmool S, Kurose H. Gi/o Protein-Dependent and - Independent Actions of Pertussis Toxin (PTX). *Toxins.* 2011;3(7):884-899. doi:10.3390/toxins3070884
20. van der Maas NAT, Sanders EAM, Versteegh FGA, Baauw A, Westerhof A, de Melker HE. - Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):919. doi:10.1186/s12879-019-4563-5
21. Torzsa P, Raghavendra D, Tafalla M. - A *Bordetella pertussis* - antitestek szeroprevalenciája magyarországi felnőttekben. *Orv Hetil.* 2018;159(13):503-510. doi:10.1556/650.2018.30941
22. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. - Diphtheria. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):81. doi:10.1038/s41572-019-0131-y
23. *Történeti Demográfiai Évkönyve 2005. - A fertőző gyermekbetegségek elleni védekezés kialakulása Magyarországon.* KSH NKI, 2005.
24. Országos Epidemiológiai Központ, ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatala - Halálos kimenetelű diftéria megbetegedés Spanyolországban. Online publikálva, 2015. július 15. [https://antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/jarvany\\_archivum/oltasbiztonsag/difteria\\_spanyolorszagban.html](https://antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/jarvany_archivum/oltasbiztonsag/difteria_spanyolorszagban.html)

25. Ravi Kant Agrawal, MVSc, PhD. Clostridium tetani: Teatanus Toxin. (előadás) Prezentálva: Food Microbiology Laboratory Division of Livestock Products Technology ICAR-Indian Veterinary Research Institute, 2018. március 31. <https://www.slideshare.net/RaviKantAgrawal/clostridial-toxins-tetanus-toxin>
26. Az Infektológiai Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A tetanusz - merevgörcs - fertőzés profilaxisa. Online publikálva, 2009. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjujovX\\_-bsAhXmsosKHdwbBU0QFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Ffts.z.pte.hu%2Fdocs%2Fprotokollok%2FINFtetanus\\_MEGJELENT\\_EuK\\_2007.1.sz..doc.pdf&usq=AOvVaw3F1wYXwutMTG42KPIE7BTc](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjujovX_-bsAhXmsosKHdwbBU0QFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Ffts.z.pte.hu%2Fdocs%2Fprotokollok%2FINFtetanus_MEGJELENT_EuK_2007.1.sz..doc.pdf&usq=AOvVaw3F1wYXwutMTG42KPIE7BTc)
27. Hajdú Edit PhD. Védőoltások - (előadás) Prezentálva: Infektológia előadás; Szeged 2019. november 26.
28. Chen Q, Griffin MR, Nian H, et al. - Influenza Vaccine Prevents Medically Attended Influenza - Associated Acute Respiratory Illness in Adults Aged  $\geq 50$  Years. *J Infect Dis.* 2015;211(7):1045-1050.  
doi:10.1093/infdis/jiu578
29. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, et al. - Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013;136(8):2486-2496.  
doi:10.1093/brain/awt187
30. Benecke O, DeYoung SE. - Anti-Vaccine Decision-Making and Measles Resurgence in the United States. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X19862949.  
doi:10.1177/2333794X19862949
31. Nincs kapcsolat az MMR oltás és az autizmus között. – MTA, medicalonline, Online publikálva, 2010. szeptember 13. [http://medicalonline.hu/kitekinto/cikk/nem\\_talaltak\\_kapcsolatot\\_a\\_vakcinak\\_higanytartalma\\_es\\_az\\_autizmus\\_kozott](http://medicalonline.hu/kitekinto/cikk/nem_talaltak_kapcsolatot_a_vakcinak_higanytartalma_es_az_autizmus_kozott).
32. Wakefield AJ. - MMR vaccination and autism. *The Lancet.* 1999;354(9182):949-950.  
doi:10.1016/S0140-6736(05)75696-8
33. Gerber JS, Offit PA. - Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):456-461.  
doi:10.1086/596476
34. Fiatalok oktatása a vakcinációval kapcsolatban.  
<http://web.med.u-szeged.hu/medmicro/MTAEsemenynaptar.html>

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, **Dr. habil Spengler Gabriella egyetemi adjunktusnak**, hozzám való végtelen türelméért, rugalmasságáért, kedvességéért, és hogy mindig elérhető volt, bármilyen akadályba ütköztem. Köszönöm az elméleti háttér megismertetését, melynek a későbbi években is hasznát fogom venni munkám során. Végül köszönöm, hogy megkedvelte velem a mikrobiológiát.

Szeretném megköszönni **Dr. habil Burián Katalin tanszékvezető egyetemi docens** hozzájárulását, hogy az Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézetben készíthettem szakdolgozatomat.

A dolgozat elkészítését az **MTA Tantárgy-pedagógiai Kutatási Programja** támogatta. Köszönetet szeretnék mondani az **MTA-SZTE Mikrobiológia és Egészségnevelés Szakmódszertani Kutatócsoport tagjainak**, hogy segítségemre voltak a dolgozat elkészítésében.

Köszönetet szeretnék mondani az Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet minden munkatársának, akik az itt töltött évek alatt segítségemre voltak.

## NYILATKOZAT

Alulírott **Szabó Viktória**, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának hallgatója ezennel büntetőjogi felelősségem tudatában kijelentem és aláírással igazolom, hogy

**Az anyai immunizálás jelentősége a születés utáni első hónapokban** című szakdolgozatom, illetve az abban leírtak **saját, önálló munkám**; az abban hivatkozott nyomtatott és elektronikus szakirodalom felhasználása a szerzői jogok nemzetközi szabályainak megfelelően történt.

Tudomásul veszem, hogy szakdolgozat esetén plágiumnak számít:

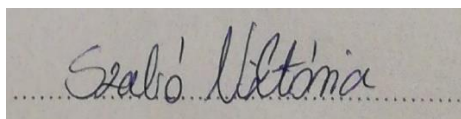
- szó szerinti idézet közlése idézőjel és hivatkozás megjelölése nélkül;
- tartalmi idézet hivatkozás megjelölése nélkül;
- más publikált gondolatainak saját gondolatként való feltüntetése.

Alulírott kijelentem, hogy a plágium fogalmát megismertem.

Saját munka tételes felsorolása:

- Szakirodalmi források gyűjtése angol és magyar nyelven
- Szakirodalmi források fordítása magyar nyelvre
- Szakirodalmi adatok rendszerezése és feldolgozása
- Ábrák keresése és szerkesztése

Szeged, 2021. 02. 19.

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script that reads "Szabó Viktória". The signature is written in dark ink on a light-colored background.

aláírás