

Az előzményben szereplő orális fogamzásgátlás hatása a gyakori magzati triszómiák előfordulására idős anyai életkorban vállalt terhesség esetén

Doktori tézisek

Dr. Horányi Dániel

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Gyula Richárd, Ph. D., habil. egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Tóth Zoltán, Ph. D., MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Mohos Anita, Ph. D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bánhidy Ferenc, Ph. D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Belics Zorán, Ph. D., főorvos
Dr. Sobel Gábor, Ph. D., habil. egyetemi docens

Budapest
2019

Bevezetés

A Down-szindróma hátterében álló 21-es triszómia a leggyakrabban előforduló autoszómális kromoszóma-rendellenesség, amely szellemi leépüléssel, értelmi fogyatékkal jár együtt. Idősebb anyai életkorban előfordulása gyakoribb.

Számos hipotézis látott napvilágot arra vonatkozólag, hogy a triszómiák klasszikus eredetmodellje milyen módon állhat kapcsolatban az anyai életkorral, ami közismert rizikótényezője ezen kromoszóma-rendellenességeknek.

Jelenleg a közkedvelt elmélet szerint meiótikus non-diszjunkció okozhatja egy diszómias petesejtben. Az újabb kutatások szerint azonban egy másfajta mechanizmus állhat a hátterében. Egy 2008-ban megjelent cikkben a Down-szindróma kialakulása kapcsán paradigma-váltást vizionáltak: véleményük szerint a kórkép háttere az ovariális mozaicizmusban keresendő.

A modell alapköve – és egyben fő eltérése a klasszikus értelmezéssel szemben –, hogy a hiba a premeiótikus mitózisban történik meg (amikor a primitív csírasejtek létrejönnek), így már eleve egy 21-es triszómias petesejt „szükségszerű”, ún. szekunder-nondiszjunkciója történik a meiózis során.

A petesejt mozaicizmus modell (oocyte mosaicism modell – OMM) alapján a 21-es triszómia tehát egy premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hibára vezethető vissza. Fontos megfigyelés, hogy a 21-es triszómias sejtek, összehasonlítva normális (diszómias) társaikkal, érésükben lemaradni látszanak. A diszómias petesejtek gyorsabban érnek meg, számuk ezért gyorsabban csökken, mint triszómias társaiké. Ennek eredményeképpen arányaiban több triszómias petesejt maradhat előrehaladott anyai életkorra. Ez magyarázza az életkor előrehaladtával kapcsolatos kockázatemelkedést a triszómias terhesség kialakulására, így vetődhet fel egy olyan módszer használata, amely elősegítheti a petesejt fogyás csökkentését. Erre alkalmas módszer lehet az orális hormonális fogamzásgátlás.

A triszómiák előfordulását magyarázó környezeti tanulmányok a dohányzást, vagy dohányrágást is megjelölik a kromoszóma-rendellenesség hátterében.

Más tanulmányok a petefészken végzett műtétek hatását vetik fel: a petefészek térfogatának csökkentésével (petefészek részleges eltávolítása, vagy akár teljes petefészek eltávolítás) a triszómiák gyakorisága egyesek szerint emelkedhet.

Célkitűzés

1. A petesejt mozaicizmus modell alapján, idősebb anya életkorban a triszómiás/diszómiás sejtarány romlása következtében a 21-es triszómiás petesejt megfogására nagyobb esély lehet. A gyorsabban fogyó diszómiás sejtek miatt a triszómiás sejtek az életkor előrehaladtával relatíve felhalmozódhatnak. Ha gátoljuk az ovulációt, kedvezőbb diszómiás/triszómiás sejtarány konzerválható, mert amúgy csak az apoptózis miatt egyforma sejtfogyás feltételezhető mind a triszómiás, mind a diszómiás petesejtek esetén. Dolgozatomban célul tűztem ki, hogy megvizsgáljam, hogy az ovulációt csökkentő faktorok közül minek lehet érdemi hatása a triszómiás terhességek rizikójának csökkentésére? Különös figyelmet szenteltem az orális hormonális fogamzásgátlók szerepének.
2. A különböző triszómiák háttérének vizsgálatakor a környezeti tényezők közül felmerült a dohányzás szerepe is. Az orális hormonális fogamzásgátlók szedése mellett a dohányzás vajon befolyásolja-e az előforduló triszómiákat? Értekezésem során ennek a vizsgálatát is célként tűztem ki. Van-e kapcsolat az idős anyai életkorban vállalt terhesség esetén a dohányzás és a triszómiás terhességek előfordulása között?
3. Napjainkban a kor előrehaladtával vállalt terhességek következtében egyre többször találkozunk a páciensek körében a petefészkén végzett műtétekkel. Számos okból, számos technikával kivitelezett műtétek következtében a petefészek rezerv csökkenésével mindenképp számolnunk kell. Korábbi tanulmányok felvetették a gyakori magzati triszómiáknak a petefészkeken végzett műtétekkel való összefüggését is, ezért ilyen irányú adatokat is gyűjtöttem: vajon releváns befolyásoló tényező lehet-e a kórtörténetben szereplő petefészkén végzett műtét? A petefészek működéséhez szervesen csatlakozó és azt befolyásoló tényezők közül a műtétek szerepének triszómiákra gyakorolt hatásának feltérképezését is célul tűztem ki.

Módszerek

2013. szeptember 1. és 2015. szeptember 1. közötti kétéves időszakra vonatkozóan gyűjtöttem adatokat a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján. Ennek során a 12776 genetikai tanácsadáson részt vett páciensből 2332 esetben volt szükséges magzatvíz-mintavétel. 75 esetben találtam strukturális vagy számbeli eltérést. Azokat az eseteket válogattam ki, amelyekben idős anyai életkorban történt a vizsgálat, amely 21-es, 18-as vagy 13-as triszómiát igazolt. A vizsgálat során 35 esetben állt rendelkezésünkre az összes szükséges kórtörténeti adat, ami szükséges volt az ovulációk számának megbecsléséhez: első menzesz ideje, az utolsó menstruáció időpontja, a korábbi terhességek száma és hossza, a korábbi vetélések száma s a vetélésig eltelt terhességi kor, az orális hormonális fogamzásgátló használatának hossza. Ezek az adatok a páciensek kórtörténeti adatlapjáról, kartonjáról begyűjthetők voltak. Az adatok pontosságának ellenőrzése miatt telefonos interjúkat végeztem. Ez a már meglévő adatok verifikálása miatt volt fontos, másrészt a hiányzó információkkal kiegészítettem az adatbázist. A menarche időpontjából, a menstruációs ciklus hosszából, a terhesség előtti utolsó menzesz időpontjából, valamint a korábbi terhességekből és vetélésekből származó adatok szolgálták alapul az ovulációk számának megbecslésében. Az adatgyűjtés kiterjedt a hormonális fogamzásgátlók használatának hosszára is, mint ovulációt befolyásoló tényezőre, valamint a dohányzási szokásokra és a kórtörténetben szereplő petefészek műtétekre is.

A vizsgálataink során az volt a lényeg, hogy a beteg csoportba azok az esetek kerüljenek, ahol a triszómiás eredményt adó magzatvíz-mintavétel idős anyai életkorban történt, függetlenül attól, hogy az invazív genetikai vizsgálat indikációját milyen szűrővizsgálati eredmény, vagy eredmények alapozták meg. Az életkorban szignifikáns eltérést nem mutató kontroll csoportot pedig a kromoszómaeltérést nem mutató esetek közül nyertük. A kontroll csoport 100 esetét tehát a prenatális szűrés során felmerült kockázat és az előrehaladott anyai életkor miatt indikált genetikai amniocentézis során normál karyotipusúak csoportja képezte.

Az ovulációt számos tényező befolyásolja. Az első petesejtek beérése a pubertásban kezdődik, és egészen a menopauzáig tart. Tanulmányomban az anovulációs

állapotok közül az élettaniakat vizsgáltam, kiegészítve a hormonális fogamzásgátlók használatának hosszáról származó információkkal. [Ezek mellett persze számos kórfolyamat is eredményezhet anovulációs ciklusokat (pl. hiperandrogén állapotok, hipotalamikus diszfunkció, hiperprolaktinémia, hipotireózis, primer hipofízis betegségek, korai petefészekkimerülés, sugárkezelés vagy kemoterápia miatt, korai vagy késői menopauza); ilyen érdemi eltérések viszont az általunk vizsgált betegpopulációban vagy a kontrollok között nem voltak ismertek.]

Adatokat gyűjtöttem azokról a tényezőkről, amelyek a petesejt beérését (ovulációt) befolyásolják. Az utolsó menstruáció időpontjából kivonva a születés időpontját és a menarche időpontját, megkapjuk a fertilis időszakot, amikor az ovulációk történnek. Az ovulációval eltelt időszakot a terhességek és a szoptatás ideje, valamint az OAC szedés ideje tovább csökkenti. Az orális hormonális fogamzásgátlás kapcsán gyűjtött információk a használat összhosszára tértek ki években számolva, szükségese esetén tört évvel. Ezen tényezők alapján került sor egy olyan képlet felállítására, amivel lehetőség nyílt a beérett (ovulálódott) petesejtek számának megbecslésére (estimated ovulation number, EON).

Eredmények

A 2332 magzatvíz-mintavétel adatai alapján: 75 esetben strukturális vagy számbeli eltérés igazolódott. Ebből 45 esetben fordult elő, hogy a vizsgálatok idős anyai életkorban történtek, és 21-es, 18-as vagy 13-as triszómia igazolódott. Ezek közül 35 esetben állt rendelkezésünkre az összes szükséges kórtörténeti adat, melyek pontosságát, telefonos interjúk segítségével is ellenőriztük. A menstruáció kezdetéből, a menstruációs ciklus hosszából, a terhesség előtti utolsó menzesz időpontjából, a korábbi terhességekből és vetélésekből megbecsültük az ovulációk számát. Szignifikáns különbség nem mutatkozott az anyai életkor, az átlagos menstruációs ciklus, a terhességek száma, a spontán vetélések és terhesség-megszakítások tekintetében a beteg- és kontrollcsoport között. Az OAC használat azonban szignifikáns különbséget mutatott: előrehaladott anyai életkorban a triszómiás várandósságok esetében az anamnézisben szereplő OAC szedés időtartama rövidebb volt, mint egészséges terhességek esetén (3,2 vs. 6,0 év, $p < 0,05$). A triszómiás magzattal várandós nők eseteiben idős anyai életkorban rövidebb volt az orális hormonális fogamzásgátlás (3,2 vs. 6,0 év, $p < 0,00037$) összhossza, az átlagos EON pedig magasabb volt (258,5 vs. 224,1 $p < 0,012$). Hasonló eredményt kaptunk, amikor csak a 21-es triszómiás eseteket vizsgáltuk: szintén rövidebb idejű OAC használat volt a triszómiás terhesség előtt (3,1 vs. 6,0 év, $p < 0,00056$), és az EON is magasabb volt (258,4 vs. 224,1, $p < 0,023$).

Ha csak a 18-as triszómiás (Edwards-szindróma) és a 13-as triszómiás (Patau-szindróma) eseteket hasonlítottuk össze a kontrollcsoporttal, szintén nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés az átlagos anyai életkor, a menstruációs ciklus hossza, a terhességek száma és a spontán és művi terhességmegszakítások között, azonban ezen eseteknél is rövidebb OAC használat volt az érintett várandósság előtt (3,4 vs. 6,0 év, p NS), és az EON szám is magasabb volt (258,8 vs. 224,1, p NS). Ezen eredmények azonban – vs. a kis esetszám miatt – statisztikailag nem mutattak szignifikáns különbséget.

Adatokat gyűjtöttünk az OAC használók dohányzási szokásairól is, ami szintén feltételezett rizikófaktora a Down-szindróma kockázat emelkedésnek. A triszómiás terhességek esetében 14 esetben volt információ a dohányzással kapcsolatban, a kontrollcsoportban 54 esetben. A dohányzási szokásokról gyűjtött adatok alapján a

perikonceptcionális dohányzás nem mutatott szignifikáns eltérést a triszómiás terhességek és a kontrollcsoport között (NS, $p=0,698$). Számadatilag a beteg csoportban nagyobb volt a dohányzás összhossza (7.8 vs. 6.2 év, $p:NS$), ez azonban nem jelentett statisztikailag szignifikáns különbséget. Emellett nem találtunk összefüggést az OAC használat hossza és a dohányzás kapcsolatában sem ($p=0,835$).

A betegcsoportot képező 35 esetből 26 esetben állt rendelkezésünkre az adnexumokon végzett műtétekkel kapcsolatban adat. A tanulmány 100 fős kontrollcsoportjából 59 esetben volt információnk arról, hogy történt-e az anamnézisben petefészekműtét. Számításaink alapján a kontroll és vizsgált csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség sem az átlag anyai életkorban, sem a menarche időpontjában, sem a ciklusok hosszában, sem a terhességek számában, a spontán vagy művi vetélések viszonylatában sem. A kontroll csoportban 2 (3,4%), a beteg csoportban 1 (3,8%) petefészekműtét történt, így releváns statisztikai szignifikancia nem volt megállapítható.

Következtetések

1. Tanulmányomban elsőként tudtam megerősíteni, hogy a terhesség előtti időszakban hosszabb távon használt orális hormonális fogamzásgátlók csökkentik a Down-szindróma rizikóját idős anyai életkorban vállalt terhességek esetén. A számítások alapján szignifikáns különbség mutatkozott a fogamzásgátlók használatának hosszában a kontrollcsoport és 21-es triszómiás terhességek között. Hasonló eredményeket találtam a 18-as triszómiás vagy a 13-as triszómiás terhességek eseteiben is, azzal a különbséggel, hogy nem volt szignifikáns az eltérés. Ez utóbbira magyarázatként a kevesebb esetszám szolgálhat, figyelembe véve, hogy az ovulációk számának becslése (EON) hasonló adatokat eredményezett.
2. A vizsgált populációra a dohányzási szokásokat is rávetítve arra a következtetésre jutottam, hogy nem volt szignifikáns összefüggés a dohányzás hosszát tekintve az érintett és kontrollcsoport között. A dohányzás nem befolyásolta az eredményeket.
3. A petefészken végzett műtétek a petefészek rezerv csökkenésével járnak. A műtét során azonban nincs lehetőség a diszómiás és triszómiás sejtek elkülönítésére – így az adott térfogatban lévő arányukat konstansnak lehet tekinteni. Hipotézisünket figyelembe véve a napjainkban alkalmazott petefészekműtétek nagy valószínűséggel nem befolyásolják a triszómiák előfordulási kockázatát, azonban tanulmányomból a korlátozott esetszám miatt messzemenő következtetések még nem vonhatók le.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

Horányi D, Babay LÉ, Györffy B, Nagy GR. (2018) A terhességet megelőzően alkalmazott hosszabb távú orális fogamzásgátlás mint a magzati 21-es triszómia lehetséges kockázatsökkentő tényezője idős anyai életkorban vállalt terhességben. *Orv Hetil*, 25:1008–1014.

IF: 0,564

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J, Györffy B, Nagy GR. (2017) Extended oral contraceptive application suppresses trisomy prevalence in women over 35 years of age. *Int J Gynaecol Obstet*, 138:261-266.

IF:2,072

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, Györffy B, Nagy GR. (2018) Erratum to "Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years": [*Int J Gynecol Obstet* 138(2017) 261-266]. *Int J Gynaecol Obstet*, 140:258.

Babay LÉ, Horányi D, Györffy B, Nagy GR. (2019) On the origin of trisomy 13 Patau syndrome: evidence for the Oocyte Mosaicism Selection. *Acta Obstet Gynecol Scand*, elfogadva.

IF: 2,741

Az értekezés témájában megjelent előadások

Horányi D, Nagy GR. (2019) A fogamzásgátló tabletták előnyös mellékhatásairól. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanyfolyama és XIV. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok 21. old.

Horányi D, Nagy GR (2017) A fogamzásgátló tabletták előnyös mellékhatásairól. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanyfolyama és XIII. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 22. old.

Horányi D, Nagy GR. (2016) A petefészek mozaicizmus modell. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanyfolyama és XII. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 28. old.

Nagy GR, Gyórfly B, Horányi D, Babay LÉ, Nagy B, Rigó J Jr. (2015) Longer oral contraceptive use might be associated with lower risk for Down syndrome. The 22nd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), All About Women's Health. Congress Program p.101.

Horányi D, Nagy GR. (2015) A petefészek mozaicizmus modell. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanyfolyama és XI. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 27. old.

Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent közlemények

Vass T, Zaránd A, Horányi D, Harsányi L. (2018) Diverticulosis and diverticulitis of the vermiform appendix. Report of a case and review of the literature. *Orv Hetil*, 159:768-772.

IF: 0,564

Horányi D, Várkonyi A, Nagy GyR, Bodó I, Masszi T. (2016) Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuriával szövődött várandósság ritka esete. *Orv Hetil*, 157:916-918

IF: 0,349

Babay EL, Horányi D, Rigó J, Nagy GyR. (2015) Új generációs szekvenálás és használata az aneuploidiák nem invazív prae-natalis vizsgálatában. *Orv Hetil*, 156: 1041-1048.

IF:0,291

Koiss R, Babarcsi E, Jenei C, Göcze P, Horányi D, Siklós P. (2012) Repeat conisation or HPV test? What should be done if histology of the primary conisation requires a second conisation? *Eur J Gynaecol Oncol*, 33:134-137.

IF:0,577

Ungár L, Pálfalvi L, Tarnai L, Horányi D, Novák Z. (2011) Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: experience with a 5 year follow-up. *Gynecol Oncol*, 123:337-41.

IF:3,888

Horányi D, Koronka G, Siklós P. (2010) Jóindulatú méhizomdaganat okozta fájdalom csillapítása a várandósságban” esettanulmány. *Magy Noorv Lapja*, 73:61-62.

Horányi D, Koiss R, Babarcsi E, Siklós P. (2011) A szeméremtest rosszindulatú daganatának kezelésében alkalmazott őrszem nyirokcsomó eltávolítással szerzett tapasztalataink. Magyar Noorv Lapja, 74:34-38.

Horányi D, Koiss R, Babarcsi E, Siklós P. (2011) A petefészek ivarléc-stroma eredetű daganatainak kezelésével szerzett tapasztalataink. Nőgyógyászati Onkológia, 16:40-44.

Horányi D, Koiss R, Nagy GyR, Babarcsi E, Siklós P. (2015) Szükséges-e a hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása emlőrákban, ha az őrszemnyirokcsomó bármilyen áttéte észlelhető? Nőgyógyászati Onkológia, 20:4-6.

Könyvfejezet:

Pálfalvi L, Horányi D, Ungár L. Korszerű technológia és karbantartott indikációs kör a méhtestrák endoszkópos sebészetében. in: Gerő Gy és Molnár-G. B (szerk.), Nőgyógyászati laparoszkópia és hiszteroszkópia, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017: 289-293.

Összesített impact factor - IF: 10,191