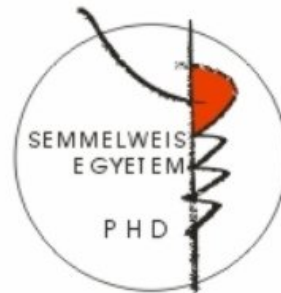


Genetikai vizsgálattal és ultrahanggal kimutatott magzati fejlődési rendellenességek összefüggése a magzatvíz mennyiségével

Doktori értekezés

Simonyi Aténé

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Beke Artúr, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Orvos Hajnalka, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Demendi Csaba, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Arató András, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Belics Zorán, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Szabó Miklós, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest
2023

1. Bevezetés

A prénatalis diagnosztika rohamosan fejlődő tudományág, mely magában foglalja a szülészetet, a genetikát, a képalkotó eljárásokat, a neonatológiát, a patológiát valamint molekuláris biológia és ritka betegségek mellett a multidiszciplináris konzíliumok során az egyéb társszakmák gyermekgyógyászati ágainak tudományterületét is: így a gyermeksebészetet, gyermekkardiológiát, szívsebészetet, a gyermeknefrológiát, az ortopédiát, a neurológiát, az idegsebészetet. A szülészet fejlődésével az asszisztált reprodukciós eljárások is egyre nagyobb szerephez jutnak, ezáltal hatással vannak a szülészeti ellátásra és a prénatalis diagnosztikára is. A magzati rendellenességek felismerésében egyre jobb eredményeket érünk el, azonban minden prénatalis diagnosztikai vizsgálatnak vannak korlátai. Számos magzati rendellenesség felismerését segíti, hogy együtt járhat a magzatvíz mennyiségének változásával, akár átlagosnál kevesebb, akár több magzatvíz formájában. A dolgozatban célul tűztem ki annak vizsgálatát, hogy a neonatológiai, patológiai és fetopatológiai vizsgálatok során igazolt magzati rendellenességek milyen arányban társulnak polyhydramnionnal vagy oligohydramnionnal.

Átlagosnál kevesebb magzatvíz, oligohydramnion esetén a magzatvíz mennyisége nem éri el a normális értéket (a második és harmadik trimeszterben kevesebbet tesz ki 500 ml-nél). Az oligohydramnion lehetséges okai többfélék lehetnek, ide sorolhatóak: a magzati rendellenességek (pl. urogenitalis rendszer rendellenességei), idő előtti burokrepedés, lepényi elégtelenség, romló magzati keringés, elégtelen anyai folyadék bevitel, éhezés, dohányzás.

Csökkent magzatvízmennyiségnél a prénatalis mortalitás megközelíti a 10%-ot, a fetalis mozgások renyhébbek, és gyakran fájdalmat okoznak a várandósnak, és a méh növekedése a vártnál kisebb. Anhydramnionról akkor beszélünk, ha egyáltalán nincs magzatvíz. A várandósság harmadik trimeszterében az átlagosnál kevesebb magzatvíz köldökzsinór összenyomódását eredményezheti, ami magzati hypoxiát okozhat.

Polyhydramnion esetén magasabbak a szülészeti kockázatok. Gyakrabban fordulhat elő a túlfeszülés miatt idő előtti burokrepedés, nyitott méhszáj mellett ilyenkor

előfordulhat köldökzsinór-előesés, lepényleválás, a szülés után a túlfeszült méh hajlamosabb lesz ellazulásra, atoniára. A felyomódott rekesz miatt elsősorban a harmadik trimeszterben a várandósok gyakrabban szenvednek légszomjtól. A magzati retardáció és a polyhydramnion együttes előfordulása chromosoma-rendellenességekre hívhatja fel a figyelmet, emiatt javasolt citogenetikai vizsgálatot végeztetni.

A magzatvíz mennyiségének jellemzésére több objektív módszer is alkalmazható. Az egyik módszer a legnagyobb magzatvízzseb (single deepest pocket - SDP) verticalis átmérőjének meghatározása. Normál értéke 2-8 cm. Polyhydramnion esetén a legnagyobb magzatvízzseb verticalis átmérőjének határértéke a ≥ 8 cm. Enyhe esetről beszélünk, amennyiben a legnagyobb verticalis átmérő 8-11 cm, mérsékelt esetben 12-15 cm, míg súlyos-fokú magzatvíz gyarapodáskor meghaladja a 16 cm-t. Oligohydramnion esetén a legnagyobb magzatvízzseb verticalis átmérőjének határértéke < 2 cm. Ezt a módszert gyakrabban alkalmazzák ikerterhességek esetén.

A másik módszer a négy quadráns módszerrel mért magzatvízindex (AFI – amniotic fluid index). Kiszámításához a magzatvíznek a méh négy quadránsában centiméterekben mért legnagyobb verticalis vastagságát kell összeadni. Normál értéke az 5-24 cm. A polyhydramnion határértékeként egyes szerzők a ≥ 24 cm-t javasolták, mások a ≥ 25 cm t, jelenleg ez utóbbi az elfogadott. Mérsékeltnek minősíthető a polyhydramnion, ha a magzatvízindex 25-29,9 cm közötti, közepes mértékűnek, ha 30-34,9 cm közötti, és súlyosnak, ha 35 cm felett mérték. Négy quadráns módszerrel mért magzatvízindex esetén az oligohydramnion határértéke ≤ 5 cm.

Moore és Cayle határozták meg a terhességi hetekre lebontva a magzatvízindex (AFI – amniotic fluid index) értékét. Megvizsgálták minden terhességi héten a 2,5, az 5, az 50, a 95, illetve 97,5 percentilis értékeket. A terhességi hetekre történő lebontás pontosabb méréseket tesz lehetővé. A dolgozatban ismertetett kutatásban szintén ezt a módszert alkalmaztuk, ez alapján 5 percentilis alatt oligohydramnionról, 95 percentilis fölött polyhydramnionról beszélhetünk.

2. Célkitűzések

Az irodalmi adatokban a szervcsoporton belüli rendellenességek közül néhány szerepel a polyhydramnióval vagy oligohydramnióval társuló rendellenességek között, azonban a szervcsoportokon belül nem minden rendellenességet vizsgáltak meg ilyen szempontból.

Célul tűztük ki a szervcsoportokon belül az egyes rendellenességek esetén a polyhydramnion vagy oligohydramnion előfordulásának vizsgálatát.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk szervrendszerenként, hogyan változik a méhen belüli ultrahangos felismerés aránya, ha a rendellenesség önmagában, vagy chromosoma-rendellenesség részeként vagy egyéb multiplex malformatio részeként fordul elő.

Annak jellemzésére, hogy az adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion mennyire jellemzően társul, a statisztikai számításokhoz kidolgoztuk a „Társulási faktor”-t (TF).

Célul tűztük ki, annak vizsgálatát, hogy a magzatvíz mennyiségi rendellenességei hogyan befolyásolják a magzati rendellenesség felismerhetőségét.

3. Módszerek

Vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 12 éves anyagában (2005-2016) azon eseteket dolgoztuk fel, ahol a fetopatológiai leletben, illetve postnatális vizsgálat során fejlődési rendellenességeket diagnosztizáltak. A vizsgálat során a prenatális ultrahang leleteket, a postnatális klinikai adatokat, valamint a fetopatológiai leleteket dolgoztuk fel. Vizsgáltuk, hogy az egyes magzati anatómiai rendellenességek milyen arányban társultak a magzati prenatális ultrahang vizsgálat során polyhydramnionnal vagy oligohydramnionnal.

A polyhydramnion és oligohydramnion meghatározásánál az ultrahangvizsgálatok során mért AFI értékeket használtuk, és 5 percentilis alatti érték esetén oligohydramnion, 95 percentilis érték esetén polyhydramnion kategóriába soroltuk. Amennyiben nem állt rendelkezésre AFI érték, akkor a legnagyobb magzatvízseb értékét vettük figyelembe.

Az irodalmi adatokkal való összehasonlíthatóság érdekében a rendellenességeket az EUROCAT tanulmány szempontjait figyelembe véve csoportosítottuk. A rendellenességeket főcsoportba soroltuk: craniospinalis, craniofacialis, cardiovascularis, egyéb mellkasi eltérések, has és hasfal rendellenességei, urogenitalis rendellenességek, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok. Megvizsgáltuk a subcutan oedemával járó rendellenességeket is.

Az ultrahangvizsgálatokat a Klinika Ultrahang Laboratóriumában Medison Sonoace X8 (Medison Co., LTD, Samsung Medison UGEO H60 (Samsung Medison Co., LTD), Samsung Medison WS80A (Samsung Medison Co., LTD), Philips® HD 11XE (Philips Ultrasound) ultrahang készülékkel történtek.

Vizsgáltuk az egyes magzati rendellenességek esetén a kórképek oldaláról az ultrahangvizsgálat sensitivitását – érzékenységét (annak a valószínűsége, hogy kóros esetekben a vizsgálat pozitív eredményt ad) és specificitását - fajlagosságát (annak valószínűsége, hogy az egészséges esetekben a vizsgálat negatív eredményt ad).

A vizsgáló módszer (ultrahang) oldaláról vizsgáltuk a pozitív predictív értékét (annak valószínűsége, hogy a pozitív vizsgálati lelet valóban a kóros eseteket ismeri

fel), és a negatív predictív értékét (annak valószínűsége, hogy a negatív vizsgálati lelet valóban az egészséges eseteket ismeri fel).

Az egyes magzati anatómiai eltérések esetén előforduló polyhydramnion vagy oligohydramnion jellemzésére a következő kategóriákat határoztuk meg: alacsonynak vettük az arányt <10% esetén. Közepes kategóriába soroltuk $\geq 10\%$ - <25% között. Magas besorolást kapott az arány $\geq 25\%$ - <50% között, és extrém magasnak vettük $\geq 50\%$ esetén.

A statisztikai vizsgálatoknál a szignifikancia számításánál a Khi-négyzet próbát és a Fisher's Exact Test-et alkalmaztuk. $P < 0,05$ esetén az anomáliát statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

A polyhydramnion és oligohydramnion magzati szervrendszeri rendellenességekkel együttes előfordulásának jellemzésére első lépésben kapcsoltági vizsgálatot alkalmaztunk. Asszociációs koefficiens számításánál a Yule-féle koefficiens (Yule's coefficient) használtuk.

$$\text{Yule-féle koefficiens: } Y = [(AB) (\alpha\beta) - (A\beta) (\alpha B)] / [(AB) (\alpha\beta) + (A\beta) (\alpha B)]$$

Ahol:

AB Anatómiai eltérés + polyhydramnion/oligohydramnion

A β Anatómiai eltérés polyhydramnion/oligohydramnion nélkül

α B Polyhydramnion/oligohydramnion az anatómiai eltérés nélkül

$\alpha\beta$ Esetek polyhydramnion/oligohydramnion és anatómiai eltérés nélkül

Az értékelésnél: Ahol $-1 < Y < 1$

ha $Y = 0$ - független

$Y = 1$ - teljes meghatározottság

$Y < 0,3$ - gyenge asszociáció

$0,3 \leq Y \leq 0,7$ - közepes asszociáció

$Y > 0,7$ - erős asszociáció

A Yule-féle koefficiensnél pontosabb, érzékenyebb jellemzőt kerestünk, mely jobban leírja az adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion társulását, ezért kidolgoztunk egy új statisztikai paramétert, a „Társulási faktor”-t (TF).

A továbbiakban, a statisztikai számításoknál F és P vagy O halmazok metszetének ($F \cap P$) jellemzésére (ahol F: fejlődési rendellenesség, P: polyhydramnion, O: oligohydramnion) az általunk bevezetett új „Társulási faktor”-t (TF) alkalmaztuk.

Ennek számítása (pl. polyhydramnion esetén):

$$TF = \left(\frac{\text{polyhydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes rendellenesség}} \right) \times \left(\frac{\text{polyhydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes polyhydramnion}} \right) \times 100$$

Az értékelésnél a következő kategóriákat határoztuk meg:

$TF < 0,5$ - alacsony

$0,5 \leq TF < 2,5$ - közepes

$2,5 \leq TF < 5$ - magas

$TF \geq 5$ - nagyon magas

A tanulmány során vizsgáltuk a méhen belüli növekedési lemaradás előfordulását (IUGR, Intrauterine growth restriction). Ennek jellemzésére napjainkban a méhen belül a „magzati növekedési lemaradás” (FGR, Fetal growth restriction) kategóriát, megszületéskor a „small for gestational age” (SGA) kategóriát alkalmazza a nemzetközi irodalom, ilyenkor a magzat, az újszülött a terhességi korhoz képest kicsi, a terhességi kornak megfelelő 10 percentiliséknél kisebb méhen belüli becsült súly / születési súlyt jelenti.

A chromosomavizsgálat céljából végzett invazív beavatkozások többsége ultrahangvezérelt genetikai amniocentézis (GAC) volt, melyet a terhesség 15-21. hete között végeztünk. A chromosomavizsgálatok kisebb hányada transabdominalis chorionboholy-mintavétellel (CVS) történt, melyet részben az első trimeszterben végeztünk a terhesség 11-13. hetében, részben a második trimeszterben a terhesség 18-

22. hetében, ez utóbbiakat azon esetekben, ahol a terhesség nagysága vagy egyéb indok a genetikai amniocentézist nem tette lehetővé.

A magzatvíz- és chorionboholy-mintákból cytogenetikai feldolgozás történt. A magzatvízből nyert mintákat előzetes sejtenyésztés után, a chorionboholy-mintákat tenyésztés nélkül (a közvetlen mitotikus aktivitást kihasználva) vagy tenyésztés után vizsgáltuk. A mitotikus sejtosztódást a metaphasisban leállítva lehetővé válik a chromosomák fénymikroszkópos vizsgálata és a karyotypus meghatározása. Az esetek egy részében a számbeli chromosoma-rendellenességek kimutatása molekuláris genetikai vizsgálattal, kvantitatív fluorescens-PCR (QF-PCR) technikával is megerősítést nyert.

Amennyiben a terhesség alatt nem történt magzati chromosoma-vizsgálat, és a neonatológiai vizsgálat során felmerült a chromosoma-rendellenesség gyanúja, a megszületés után az újszülött véréből történt lymphocytenyésztés és karyotypizálás.

Kutatásunk megfelel a Helsinkai Nyilatkozat alapelveinek, és az Intézmény Etikai Bizottsága (Tudományos Kutatásetikai Bizottság engedélyszáma: SE-TUKEB 231) jóváhagyta.

4. Eredmények

4.1. Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal

Az I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 12 év alatt 41069 szülés és 1957 középidős vetélés történt. Az 1957 vetélésből 1440 esetben indukált, míg 517 esetben spontán vetélés következett be. Összesen 2825 magzatnál fordult elő a jelzett időszakban valamilyen fejlődési rendellenesség.

A 2825 esetből 203 esetet kizártunk a vizsgálatból. Kizárásra kerültek azon esetek, amelyeknél nem történt ultrahangvizsgálat és csak a szülés/vetélés után került felismerésre a rendellenesség.

Összesen tehát 2622 magzat adatait dolgoztuk fel, ebből 1256 esetben végződött szüléssel a várandósság. Az 1256 fejlődési rendellenességgel született újszülöttből 644 a 37. terhességi hét előtt jött a világra, a koraszülöttek aránya 51,3% volt. A vizsgált 2622 esetből 1366 esetben vetélés, és a vetélés után fetopatológiai vizsgálat történt. Hatvanhét esetben a vetélés spontán volt, 1299 magzatnál pedig indukáltan következett be.

A craniospinalis rendellenesség 530 magzatnál fordult elő, az arc és nyak malformatiói 218 esetben jelentek meg. A legnagyobb esetszámmal a szív- és nagyerek rendellenességei fordultak elő (818 eset). A mellkas egyéb rendellenességei 156 esetben voltak megfigyelhetők, 404 eset került a hasi és hasfali rendellenességek közé, és 432 az urogenitalis eltérések csoportjába, míg 255 esetet soroltunk a végtagi és csontosodási eltérésekhez. A subcutan oedemával járó rendellenességek 243 magzatnál fordultak elő

A várandósság során nem minden rendellenesség kerül felismerésre, az esetek egy részében csak a megszületés után vagy vetélést követő fetopatológiai vizsgálat során kerül felismerésre a fejlődési rendellenesség. Ötven százalék fölött sikerült felismerni a méhen belüli magzatoknál az anatómiai rendellenességet a craniospinalis, a cardiovascularis, a mellkasi, a hasi és hasfali rendellenesség, valamint a subcutan oedema esetében (1. táblázat).

1. táblázat

Összes magzatra számítva a magzati rendellenességek felismerésének összesített hatékonysága					
	esetszám	Teljesen felismert		Nem felismert	
		n	%	n	%
Craniospinalis rendellenességek	530	350	66,04%	180	33,96%
Craniofacialis rendellenességek	218	71	32,57%	147	67,43%
Cardiovascularis rendellenességek	818	508	62,10%	310	37,90%
Mellkasi rendellenességek	156	88	56,41%	68	43,59%
Hasi és hasfali rendellenességek	404	246	60,89%	158	39,11%
Urogenitalis rendellenességek	432	224	51,85%	208	48,15%
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	138	54,12%	117	45,88%
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	191	78,60%	52	21,40%

A magzati rendellenességek előfordulhatnak önmagukban, de társulhatnak chromosoma-rendellenességhez, és előfordulhatnak multiplex rendellenességek részeként is.

A magzati chromosoma-rendellenességek láthatóak a 2. táblázatban. Tíz százalékban, vagy azt meghaladó mértékben tudtunk chromosoma-rendellenességet kimutatni a craniofacialis (33/218, 15,1%), a cardiovascularis (112/818, 13,7%) és a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok (26/255, 10,2%), valamint subcutan oedemával járó rendellenességek esetén (42/243, 17,3%). Tíz százalék alatt találtunk chromosoma-rendellenességet a craniospinalis (43/530, 8,1%), a mellkasi rendellenességek (6/156, 3,8%), a hasi és hasfali rendellenességek (29/404, 7,2%) és az urogenitalis rendellenességek esetén (25/432, 5,8%).

A multiplex malformatiók közé soroltuk azokat az eseteket, amelyeknél két vagy több szervrendszert érintett a rendellenesség, és nem találtunk a kórkép háttérében chromosoma-rendellenességet. A következő táblázatban látható, hogy magas arányban fordult elő multiplex malformatio minden szervrendszer esetén.

2. táblázat

Összesített táblázat a chromosoma-rendellenességek előfordulásáról			
	Összes magzat	Összes chromosoma-rendellenesség	
		n	%
Craniospinalis rendellenességek	530	43	8,1%
Craniofacialis rendellenességek	218	33	15,1%
Cardiovascularis rendellenességek	818	112	13,7%
Mellkasi rendellenességek	156	6	3,8%
Hasi és hasfali rendellenességek	404	29	7,2%
Urogenitalis rendellenességek	432	25	5,8%
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	26	10,2%
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	42	17,3%

A craniospinalis rendellenességek esetén 33%-ban, a craniofacialis rendellenességeknél 49%-ban, a cardiovascularis rendellenességeknél 28%-ban, a mellkasi rendellenességeknél 67%-ban, a hasi és hasfali rendellenességek esetén 39%-ban, az urogenitalis rendellenességek vizsgálata során 37%-ban, a végtag rendellenességek és csontosodási zavaroknál 49%-ban, míg subcutan oedemával járó rendellenességeknél 36%-ban volt kimutatható egyéb szervrendszer rendellenessége is (3. táblázat).

Az esetek feldolgozása során vizsgálatuk, hogy a beteg magzatot singularis vagy ikerterhességben találtuk. Az ikerterhességek aránya a craniofacialis rendellenességek esetén meghaladta a 10%-ot, de 5% fölött volt cardiovascularis rendellenességek, mellkasi rendellenességek, hasi és hasfali rendellenességek, valamint urogenitalis rendellenességek esetén is (4. táblázat).

3. táblázat

Összesített táblázat a multiplex rendellenességek előfordulásáról

	Összes magzat	Magzatok multiplex rendellenességgel		2 szervrendszert érint	≥3 szervrendszert érint	Társuló rendellenességek							
		n	%			Craniospinalis rendellenességek	Craniofacialis rendellenességek	Cardiovascularis rendellenességek	Mellkasi rendellenességek	Hasi és hasfalí rendellenességek	Urogenitalis rendellenességek	Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	Subcutan oedemával járó rendellenességek
Craniospinalis rendellenességek	530	174	33%	112	62	—	47	59	12	37	44	48	17
Craniofacialis rendellenességek	218	107	49%	57	50	47	—	38	13	20	25	33	8
Cardiovascularis rendellenességek	818	225	28%	137	88	59	38	—	39	75	73	35	16
Mellkasi rendellenességek	156	105	67%	49	56	12	13	39	—	37	26	19	36
Hasi és hasfalí rendellenességek	404	158	39%	75	83	37	20	75	37	—	49	32	27
Urogenitalis rendellenességek	432	158	37%	93	65	44	25	73	26	49	—	35	7
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	124	49%	62	62	48	33	35	19	32	35	—	12
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	87	36%	50	37	17	8	26	9	9	7	12	—

4. táblázat

Összesített táblázat a singularis, gemini és trigemini terhességekből származó beteg magzatok arányáról

	Összes beteg magzat	Beteg magzatok					
		Singularis terhességéből		Gemini terhességéből		Trigemini terhességéből	
		n	%	n	%	n	%
Craniospinalis rendellenességek	530	505	95,28%	23	4,34%	2	0,38%
Craniofacialis rendellenességek	218	193	88,53%	22	10,09%	3	1,38%
Cardiovascularis rendellenességek	818	756	92,42%	57	6,97%	5	0,61%
Mellkasi rendellenességek	156	143	91,67%	11	7,05%	2	1,28%
Hasi és hasfalí rendellenességek	404	377	93,32%	25	6,19%	2	0,50%
Urogenitalis rendellenességek	432	393	90,97%	38	8,80%	1	0,23%
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	244	95,69%	11	4,31%	0	0,00%
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	231	95,06%	12	4,94%	0	0,00%

4.2. Asszociációs koefficiens vizsgálata

A polyhydramnion és oligohydramnion magzati szervrendszeri rendellenességekkel együttes előfordulásának jellemzésére első lépésként kapcsoltági vizsgálatot alkalmaztunk. A nemzetközi statisztikai módszerek közül az Asszociációs koefficiens számításánál a Yule-féle koefficienst (Yule's coefficient) használtuk.

$$\text{Yule-féle koefficiens: } Y = [(AB) (\alpha\beta) - (A\beta) (\alpha B)] / [(AB) (\alpha\beta) + (A\beta) (\alpha B)]$$

5. táblázat

Asszociációs koefficiens számítása (Yule) polyhydramnion esetén					
Rendellenesség csoport	AB	Aβ	αB	αβ	Yule-féle koefficiens
Craniospinalis rendellenességek	117	413	367	10536	0,781
Craniofacialis rendellenességek	27	191	457	10848	0,541
Cardiovascularis rendellenességek	120	698	364	10248	0,658
Mellkasi rendellenességek	30	126	454	10910	0,702
Hasi és hasfali rendellenességek	127	277	357	10662	0,864
Urogenitalis rendellenességek	87	345	397	10634	0,742
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	56	199	428	10811	0,753
Subcutan oedemával járó rendellenességek	35	208	449	10823	0,604

AB	Anatómiai eltérés + polyhydramnion/oligohydramnion
Aβ	Anatómiai eltérés polyhydramnion/oligohydramnion nélkül
αB	Polyhydramnion/oligohydramnion az anatómiai eltérés nélkül
αβ	Esetek polyhydramnion/oligohydramnion és anatómiai eltérés nélkül
Ahol	$-1 < Y < 1$
ha	Y = 0 - független
	Y = 1 - teljes meghatározottság
	Y < 0,3 - gyenge asszociáció
	0,3 ≤ Y ≤ 0,7 - közepes asszociáció
	Y > 0,7 - erős asszociáció

A Yule-féle koefficiens számításánál polyhydramnion esetén craniospinalis, hasi és hasfali, urogenitalis rendellenességek, valamint végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén tudtunk kimutatni erős asszociációt ($Y > 0,7$). A craniofacialis, cardiovascularis, egyéb mellkasi és subcutan oedemával járó rendellenességek esetén közepes asszociációt találtunk ($0,3 \leq Y \leq 0,7$) (5. táblázat).

A Yule-féle koefficiens számításánál oligohydramnion esetén a mellkasi, a hasi és hasfali és az urogenitalis rendellenesség esetén találtunk erős asszociációt ($Y > 0,7$). Míg a craniospinalis, craniofacialis, cardiovascularis, valamint végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén közepes asszociációt találtunk ($0,3 \leq Y \leq 0,7$) (6. táblázat).

Tekintettel arra, hogy mind a polyhydramnion, mind az oligohydramnion esetén homogéneen közepes vagy erős asszociáció volt kimutatható, egy új, jobban differenciáló statisztikai módszert dolgoztunk ki.

6. táblázat

Asszociációs koefficiens számítása (Yule) oligohydramnion esetén					
	AB	A β	α B	$\alpha\beta$	Yule-féle koefficiens
Rendellenesség csoport					
Craniospinalis rendellenességek	48	482	258	10714	0,611
Craniofacialis rendellenességek	19	199	287	11026	0,572
Cardiovascularis rendellenességek	61	757	245	10426	0,548
Mellkasi rendellenességek	24	132	282	11088	0,755
Hasi és hasfali rendellenességek	50	354	256	10840	0,713
Urogenitalis rendellenességek	150	282	156	10812	0,947
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	30	225	276	10989	0,683
Subcutan oedemával járó rendellenességek	12	231	294	11001	0,321

AB	Anatómiai eltérés + polyhydramnion/oligohydramnion
A β	Anatómiai eltérés polyhydramnion/oligohydramnion nélkül
α B	Polyhydramnion/oligohydramnion az anatómiai eltérés nélkül
$\alpha\beta$	Esetek polyhydramnion/oligohydramnion és anatómiai eltérés nélkül
Ahol $-1 < Y < 1$	
ha	Y = 0 - független
	Y = 1 - teljes meghatározottság
	Y < 0,3 - gyenge asszociáció
	0,3 \leq Y \leq 0,7 - közepes asszociáció
	Y > 0,7 - erős asszociáció

4.3. Társulási faktor (TF) vizsgálata

A Yule-féle koefficiensnél pontosabb, érzékenyebb jellemzőt kerestünk, mely pontosabban leírja az adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion társulását, ezért kidolgoztunk egy új statisztikai paramétert, a „Társulási faktor”-t (TF).

A Társulási faktor számítása során a következő értékeket vettük figyelembe: $TF < 0,5$ – alacsony, $0,5 \leq TF < 2,5$ - közepes, $2,5 \leq TF < 5$ - magas, $TF \geq 5$ - nagyon magas arány.

A 7. táblázatban összesítettük szervrendszerenként a rendellenességeket, növekedési lemaradás, a polyhydramnion és oligohydramnion arányát. A polyhydramnion és oligohydramnion arányának összehasonlítása céljából szignifikanciát számoltunk.

Szignifikánsan több magzatvíz fordult elő craniospinalis, cardiovascularis, hasi és hasfali, valamint végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén. Ezzel szemben szignifikánsan többször fordult elő oligohydramnion (34,72%), mint polyhydramnion (20,14%) urogenitalis rendellenességek esetén.

Az általunk kidolgozott Társulási faktor (TF) polyhydramnion vonatkozásában nagyon magas értéket mutatott a craniospinalis, valamint a hasi és hasfali rendellenességek esetén ($TF \geq 5$).

Polyhydramnion vonatkozásában magas volt a Társulási faktor cardiovascularis rendellenességek, urogenitalis rendellenességek, végtagrendellenességek és csontosodási zavarok esetén ($2,5 \leq TF < 5$), míg közepes volt a Társulási faktor craniofacialis, mellkasi és subcutan oedemével járó magzati rendellenességek esetén.

Oligohydramnion vonatkozásában a Társulási faktor nagyon magas értéket az urogenitális rendellenességek esetén mutatott ($TF \geq 5$). Közepes volt az érték a craniospinalis, a craniofacialis, a cardiovascularis, az egyéb mellkasi, a hasi és hasfali rendellenességek, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén ($0,5 \leq TF < 2,5$).

7. táblázat

Összes magzatra számított növekedési lemaradás, polyhydramnion és oligohydramnion arány és Társulási faktor (TF)												
Rendellenesség csoport	eset	IUGR (FGR-fetal growth restriction, SGA-small for gestational age)		átlagos magzatvíz		polyhydramnion		oligohydramnion		p*	Társulási faktor (TF) polyhydramnion esetén	Társulási faktor (TF) oligohydramnion esetén
		n	%	n	%	n	%	n	%			
Craniospinalis rendellenességek	530	60	11,32%	365	68,87%	117	22,08%	48	9,06%	p<0,02	5,336	1,421
Craniofacialis rendellenességek	218	23	10,55%	172	78,90%	27	12,39%	19	8,72%	NS	0,691	0,541
Cardiovascularis rendellenességek	818	72	8,80%	637	77,87%	120	14,67%	61	7,46%	p<0,02	3,637	1,487
Mellkasi rendellenességek	156	10	6,41%	102	65,38%	30	19,23%	24	15,38%	NS	1,192	1,207
Hasi és hasfali rendellenességek	404	48	11,88%	227	56,19%	127	31,44%	50	12,38%	p<0,02	8,249	2,022
Urogenitalis rendellenességek	432	83	19,21%	195	45,14%	87	20,14%	150	34,72%	p<0,02	3,620	17,021
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	26	10,20%	169	66,27%	56	21,96%	30	11,76%	p<0,02	2,541	1,153
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	5	2,06%	196	80,66%	35	14,40%	12	4,94%	p<0,02	1,042	0,194

p* - polyhydramnion és oligohydramnion előfordulása közötti különbség szignifikanciája

<10% - alacsony
 ≥10% - <25% - közepes
 ≥25% - <50% - magas
 ≥50% - extrém magas

Társulási faktor (TF):
TF < 0,5 - alacsony
0,5 ≤ TF < 2,5 - közepes
2,5 ≤ TF < 5 - magas
TF ≥ 5 - nagyon magas

4.1. A magzati rendellenességek intrauterin felismerhetősége és a magzatvíz mennyiségének összefüggése

Megvizsgáltuk, hogy a magzatvíz mennyiségi rendellenességei hogyan befolyásolják a magzati anatómiai rendellenességek intrauterin felismerhetőségét az ultrahangvizsgálat során. Amennyiben a magzati anatómiai rendellenesség polyhydramnionnal társult, valamennyi szervrendszer esetén emelkedő tendencia volt megfigyelhető, azonban csak a craniofacialis, cardiovascularis és mellkasi rendellenességek esetén volt szignifikáns növekedés megfigyelhető a felismerhetőségben. Craniofacialis rendellenességek esetén 32,57%-ról 51,85%-ra, cardiovascularis rendellenességek esetén 62,1%-ról 79,69%-ra, míg mellkasi rendellenességek esetén 56,41%-ról 74,19%-ra nőtt a rendellenesség méhen belüli felismerésének aránya, amennyiben a rendellenesség polyhydramnionnal társult (8. táblázat).

8. táblázat

Polyhydramnionnal társult magzati anatómiai rendellenességek felismerése								
	Összes rendellenesség			Polyhydramnionnal társult			tendencia	p
	esetszám	n	%	esetszám	n	%		
Craniospinalis rendellenességek	530	350	66,04%	117	94	80,34%	emelkedett	NS
Craniofacialis rendellenességek	218	71	32,57%	27	14	51,85%	emelkedett	p<0,02
Cardiovascularis rendellenességek	818	508	62,10%	128	102	79,69%	emelkedett	p<0,05
Mellkasi rendellenességek	156	88	56,41%	31	23	74,19%	emelkedett	p<0,05
Hasi és hasfali rendellenességek	404	246	60,89%	129	82	63,57%	emelkedett	NS
Urogenitalis rendellenességek	432	224	51,85%	87	51	58,62%	emelkedett	NS
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	138	54,12%	61	36	59,02%	emelkedett	NS
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	191	78,60%	35	32	91,43%	emelkedett	NS

Amennyiben a magzati anatómiai rendellenesség oligohydramnionnal társult, csak a cardiovascularis, az urogenitalis rendellenességek, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok, illetve a subcutan oedemával járó

rendellenességek esetén láttunk emelkedő tendenciát a rendellenességek felismerésében, azonban egyik esetben sem volt szignifikáns.

9. táblázat

Oligohydramnionnal társult magzati anatómiai rendellenességek felismerése								
	Összes rendellenesség			Oligohydramnionnal társult			tendencia	p
	felismerésre került			felismerésre került				
	esetszám	n	%	esetszám	n	%		
Craniospinalis rendellenességek	530	350	66,04%	48	19	39,58%	csökkent	p<0,02
Craniofacialis rendellenességek	218	71	32,57%	19	3	15,79%	csökkent	p<0,02
Cardiovascularis rendellenességek	818	508	62,10%	67	44	65,67%	emelkedett	NS
Mellkasi rendellenességek	156	88	56,41%	24	10	41,67%	csökkent	p<0,05
Hasi és hasfali rendellenességek	404	246	60,89%	52	21	40,38%	csökkent	p<0,02
Urogenitalis rendellenességek	432	224	51,85%	151	85	56,29%	emelkedett	NS
Végtag rendellenességek és csontosodási zavarok	255	138	54,12%	45	27	60,00%	emelkedett	NS
Subcutan oedemával járó rendellenességek	243	191	78,60%	12	10	83,33%	emelkedett	NS

Egyéb szervrendszer esetén viszont csökkenő tendencia volt megfigyelhető a felismerhetőségben, és ez a csökkenő tendencia a craniospinalis, a craniofacialis, a mellkasi, a hasi és hasfali rendellenességek esetén is szignifikáns volt. Craniospinalis rendellenességek esetén 66,04%-ról 39,58%-ra, míg craniofacialis rendellenességek esetén 32,57%-ról 15,79%-ra, mellkasi rendellenességek esetén 56,41%-ról 41,67%-ra, hasi és hasfali rendellenességek esetén 60,89%-ról 40,38%-ra csökkent a méhen belüli felismerés aránya (9. táblázat).

5. Következtetések

A vizsgálati eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben az ultrahangvizsgálat során a magzatvíz mennyisége az átlagosnál kevesebb vagy több, fokozott figyelmet kell fordítani az urogenitalis rendszer, a hasi szervek, a koponya és gerinc, illetve a végtagok, csontrendszer ultrahangos vizsgálatára a méhen belüli magzatnál. Polyhydramnion esetén javasolt a magzati echocardiographia. Fel kell hívni a neonatológus, gyermekgyógyász figyelmét is szülésnél a magzatvíz mennyiségének eltérésére, mivel az újszülött további vizsgálata is indokolt lehet ezen esetekben.

1. A magzatvíz mennyiségi eltérései az urogenitalis, valamint a hasi és hasfali rendellenességek esetén voltak leggyakrabban kimutathatók. Míg az urogenitalis rendellenességek esetén az oligohydramnion fordult elő magas arányban, addig a hasi és hasfali rendellenességek esetén a polyhydramnion volt a meghatározó.

Az urogenitalis rendellenességek esetén a magzatok több mint felénél, **54,86%-ban fordult elő a magzatvíz mennyiségi eltérése, a legtöbb esetben oligohydramnion, 34,72%-ban,** míg polyhydramnion 20,14%-ban fordult elő.

A hasi és hasfali rendellenességeknél a magzatok **43,82%-ánál fordult elő a magzatvíz mennyiségi eltérése, a legtöbb esetben polyhydramnion, 31,44%-ban,** míg oligohydramnion 12,38%-ban fordult elő.

2. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az urogenitalis rendellenességek, valamint a has és hasfal rendellenességei mellett a craniospinalis rendellenességek, a mellkas és tüdő rendellenességei, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén is jellemzőek a magzatvíz mennyiségi rendellenességei.

Összességében 30% fölötti arányban mutattuk ki a magzatvíz mennyiségi rendellenességeit a craniospinalis, a mellkas és tüdő rendellenességei, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén. Valamennyi esetben a polyhydramnion gyakoribb előfordulását figyeltük meg hozzávetőlegesen 20%-ban:

A **craniospinalis rendellenességek** esetén a **magzatok 31,14%-ánál volt kimutatható a magzatvíz mennyiségi eltérése** (a legtöbb esetben, 22,08%-ban polyhydramniont, és 9,06%-ban mutattunk ki oligohydramniont).

A **mellkas és tüdő rendellenességek** esetén **összesítve a magzatok 34,61%-ában mutattunk ki átlagosnál kevesebb vagy több magzatvizet** (19,23%-ban fordult elő polyhydramnion, és 15,38%-ban fordult elő oligohydramnion).

A **végtag rendellenességek és csontosodási zavarok** esetén **összesítve a magzatok 33,72%-ban volt kimutatható a magzatvíz mennyiségi eltérése** (21,96%-ban fordult elő polyhydramnion, és 11,76%-ban oligohydramnion).

3. A korábbi várakozásokkal ellentétben a craniofacialis, valamint a szív és érrendszeri rendellenességek esetén a magzatvíz mennyiségi rendellenességei 20% körüli értékben voltak csak kimutathatóak. Valamennyi esetben a polyhydramnion gyakoribb előfordulását figyeltük meg:

A **craniofacialis rendellenességek** esetén a **magzatok 21,11%-ában tudtunk kimutatni átlagosnál kevesebb vagy több magzatvizet.** Polyhydramnion a magzatok 12,39%-nál, oligohydramnion pedig 8,72%-nál jelentkezett a terhesség során.

A **szív és érrendszeri rendellenességek** esetén **összesítve a magzatok 22,13%-ában fordult elő a magzatvíz mennyiségi eltérése** (14,67%-ban fordult elő polyhydramnion, és 7,46%-ban oligohydramnion).

4. Megállapítottuk, hogy a szervrendszerek egy részénél csökkent vagy jelentősen csökkent a rendellenesség felismerési aránya, ha a rendellenesség chromosoma-rendellenesség vagy multiplex rendellenesség részeként fordul elő (craniospinalis, hasi és hasfali, urogenitalis, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok, subcutan oedema).

5. Polyhydramnion vonatkozásában az általunk kidolgozott Társulási faktor (TF) nagyon magas értéket mutatott a craniospinalis, valamint a hasi és hasfali rendellenességek esetén (TF \geq 5), magas volt a Társulási faktor cardiovascularis rendellenességek, urogenitalis rendellenességek, végtag

rendellenességek és csontosodási zavarok esetén ($2,5 \leq TF < 5$), míg közepes volt a Társulási faktor craniofacialis, mellkasi és subcutan oedemával járó magzati rendellenességek esetén.

6. Oligohydramnion vonatkozásában a Társulási faktor nagyon magas értéket az urogenitalis rendellenességek esetén mutatott ($TF \geq 5$). Közepes volt az érték a craniospinalis, a craniofacialis, a cardiovascularis, az egyéb mellkasi, a hasi és hasfali rendellenességek, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén ($0,5 \leq TF < 2,5$).

7. Megállapítottuk, hogy amennyiben a magzati anatómiai rendellenesség polyhydramnionnal társult, valamennyi szervrendszer esetén emelkedő tendencia volt megfigyelhető felismerhetőségben, azonban csak a craniofacialis, a cardiovascularis és a mellkasi rendellenességek esetén volt szignifikáns növekedés megfigyelhető. A craniofacialis rendellenességek esetén 32,57%-ról 51,85%-ra, a cardiovascularis rendellenességek esetén 62,1%-ról 79,69%-ra, míg a mellkasi rendellenességek esetén 56,41%-ról 74,19%-ra nőtt a rendellenesség méhen belüli felismerésének aránya.

8. Megállapítottuk, hogy az oligohydramnion, bár felhívhatja a figyelmet a magzati rendellenességre, ugyanakkor nehezítheti is az ultrahangvizsgálatot, ezzel magyarázható, hogy csak a cardiovascularis és urogenitalis, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok, valamint subcutan oedemával járó rendellenességek esetén láttunk nem szignifikáns emelkedő tendenciát a rendellenességek felismerésében, és valamennyi egyéb szervrendszer esetén csökkenő tendencia volt megfigyelhető a felismerhetőségben. **Ez a csökkenő tendencia minden esetben, tehát a craniospinalis, craniofacialis, mellkasi, hasi és hasfali rendellenességek esetén is szignifikáns volt.** Craniospinalis rendellenességek esetén 66,04%-ról 39,58%-ra, míg craniofacialis rendellenességek esetén 32,57%-ról 15,79%-ra, mellkasi rendellenességek esetén 56,41%-ról 41,67%-ra, hasi és hasfali rendellenességek esetén 60,89%-ról 40,38%-ra csökkent a méhen belüli felismerés aránya.

6. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Simonyi Atene, Eros Fanni Rebeka, Biro Noemi, Szabo Istvan, Beke Artur
Occurrence of Polyhydramnios and Oligohydramnios During Prenatal Ultrasonography
in Cases of Detected Fetal and Neonatal Developmental Abnormalities

JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE 65: 1-2 pp. 57-66. (2020)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Obstetrics and Gynecology SJR indikátor: Q4

Scopus - Reproductive Medicine SJR indikátor: Q4

IF: 0,142

Simonyi A, Eros FR, Hajdu J, Beke A

Effectiveness of fetal ultrasound diagnostics in cardiac malformations and association
with polyhydramnios and oligohydramnios

QUANTITATIVE IMAGING IN MEDICINE AND SURGERY 11: 7 pp. 2994-
3004. (2021)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Radiology, Nuclear Medicine and Imaging SJR indikátor: Q2

IF: 4,630

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Király Gábor, **Simonyi Athéne S**, Turáni Melinda, Juhász István, Szemán-Nagy Gábor,
Bánfalvi Gáspár

Micronucleus formation during chromatin condensation and under apoptotic conditions

APOPTOSIS 22: 2 pp. 207-219. (2017)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

IF: 3,967

Eros Fanni Rebeka, **Simonyi Atene**, Tidrenczel Zsolt, Szabo Istvan, Rigo Janos Jr,
Beke Artur

Efficacy of Prenatal Ultrasound in Craniospinal Malformations According to
Fetopathological and Postnatal Neonatological, Pathological Results

FETAL AND PEDIATRIC PATHOLOGY 37: 3 pp. 166-176. (2018)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

IF: 0,626 Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Tidrenczel Zsolt, Hajdu Julia, **Simonyi Atene**, Szabo Istvan, Acs Nandor, Demeter Janos, Beke Artur

Trends in the prenatal diagnosis of trisomy 21 show younger maternal age and shift in the distribution of congenital heart disease over a 20-year period

AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A 185: 6 pp. 1732-1742. (2021)

Szakkikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

IF: 2,578

Beke Artúr, **Simonyi Aténé**

The Risk of Chromosomal Abnormalities in Cases of Minor and Major Fetal Anomalies in the Second Trimester

In: **Chromosomal Abnormalities** [Working Title]

InTech Open Access Publisher (2020) pp. 1-23.

Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Beke Artúr, **Simonyi Aténé**

A női nemi szervek fejlődési rendellenességeinek klasszifikációja

In: Beke Artúr **Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere: Genetikai eredetű ritka nőgyógyászati betegségek**

Budapest, Magyarország: Akadémiai Kiadó (2022) pp. 15-18.

Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Beke Artúr, Bartek Virág, **Simonyi Aténé**

Fetal Craniospinal Malformations: Aetiology and Diagnosis

In: Nikolettos Nikolaos, Von Tempelhoff Georg-Friedrich, Rath Werner, Tsikouras

Panagiotis, Tang Qiuqin, Wu Wei (szerk.) **Ectopic Pregnancy and Prenatal Diagnosis**

IntechOpen (2022) pp. 63-86. Paper: Chapter 7

Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos