

VANISHING TWIN TERHESSÉGEK SZÜLÉSZETI ÉS PERINATÁLIS TÉNYEZŐI

Ph.D. tézis összefoglaló

Dr. Márton Virág Katalin

Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Témavezető:

Dr. med. habil Keresztúri Attila, Ph.D.

Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Kemény Lajos, D.Sc.

Reprodukciós Egészségtan Program vezetője:

Prof. Dr. Bártfai György, D.Sc.

**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
Szeged, 2020.**

1. PhD tézis témakörében megjelent publikációk listája:

- I. **Márton V**, Zádori J, Kozinszky Z, Keresztúri A. Prevalences and pregnancy outcome of vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization versus natural conception. Fertil Steril. 2016 Nov.;106(6):1399-1406. **IF₂₀₁₆: 4,447**

- II. **Márton V**, Németh G., Keresztúri A., Iker vagy sem? A vanishing twin fenomén. Magyar Nőorvosok Lapja. 2018. 81 (6). pp. 330-337

- III. **Márton V**, Zádori J, Keresztúri A, Kozinszky Z. Associated perinatal determinants of vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization vs. spontaneous conception. Arch Gynecol Obstet. 2020 Feb.;301(2):491-498. **IF₂₀₁₈: 2,199**

2. RÖVIDÍTÉSEK

AOR	adjusted odds ratio (korrigált esélyhányados)
ART	assisted reproductive techniques (asszisztált reprodukciós technikák)
BMI	body mass index (kg/m ²) (testtömeg index)
BW	birth weight (születési súly)
CI	confidence interval (konfidencia intervallum)
DZ	dizygotic (dizigóta)
GDM	gestational diabetes mellitus (terhességi cukorbetegség)
IUGR	intrauterine growth restriction (méhen belüli növekedési restrikció)
IUI	intrauterine insemination (intrauterin inszemináció)
IVF	in-vitro fertilization (in-vitro fertilizáció)
IVF/ICSI	in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (in-vitro fertilizáció/intracitoplazmatikus spermium injektálás)
LBW	low birth weight (alacsony születési súly)
MZ	monozygotic (monozigóta)
NICU	neonatal intensive care unit (újszülött intenzív osztály)
OR	odds ratio (esélyhányados)
VT	vanishing twin
VTS	vanishing twin syndrome (vanishing twin szindróma)

3. BEVEZETÉS

Ikrek, és az emberi reprodukcióban oly különleges ikerfogantatás régóta a tudományos érdeklődés középpontjában állnak. Az ikertestvérek egymástól teljesen eltérő módon jöhetnek létre, lehetnek kétpetéjű, dizigóta (DZ) és egypetéjű, azaz monozigóta (MZ) ikrek. A meddőség folyamatosan növekvő tendenciája, a késői életkorban történő gyermekvállalás, és az asszisztált meddőségi technikák (ART) iránt támadt egyre nagyobb igény az elmúlt két évtizedben a kétpetéjű ikerterhességek növekedéséhez vezetett. Az iker fogantatást nem minden esetben követi ikertestvérek születése, a terhesség alatt egyik vagy akár mindkét ikerfél spontán vetélése is bekövetkezhet. A spontán vetélések előfordulási aránya 33-62% között változik, mely függ az anyai életkortól, a fogantatás módjától és a terhességi kortól is. A legtöbb spontán vetélés - különösen spontán fogantatás esetén- a terhesség klinikai felismerése előtt történik, így valós előfordulási gyakorisága nem ismert. Az egyik ikerfél spontán vetélését követően a terhesség szinguláris graviditásként való folytatódását már több, mint 70 évvel ezelőtt feltételezték, és az ultrahangdiagnosztika kezdete óta ismert jelenségként tartjuk számon.

A vanishing twin szindróma (VTS) definíciója, melyet Levi fogalmazott meg először, mint az „ikerterhességek koraterhességi szelektív spontán redukciója a másik ikerfél túlélésével” nem változott 1976 óta. A VTS kialakulásának pontos okai ismeretlenek, bár az elhalt ikerfél szövettani feldolgozása során kromoszómális eltéréseket és a placentáció zavarait tudták igazolni. Kialakulásának feltételezett méhen belüli okai lehetnek az ún. korai implantációs „tolongás” („crowding”) folyamata, méhen belüli vérzés vagy haematoma kialakulása is. A VTS nem ritka jelenség, de ennek ellenére sem ismert a spontán fogant vanishing twin terhességek előfordulási gyakorisága. Az in-vitro fertilizációs/intracitoplazmatikus spermium injektálási (IVF/ICSI) technikával fogant terhességekben a VTS előfordulási gyakorisága 10-39% között változik. A VT folyamata, azaz az egyik ikerfél elhalása leggyakrabban a 8.-9. terhességi hét között megy végbe.

A vanishing twin szindróma növekedésbeli elmaradást okozhat a túlélő ikerfélben, különösen IVF/ICSI útján fogant terhességek esetén. A VT fenomén összefüggésbe hozható számos terhességi szövődménnyel (gestatio diabetes, pregestatio diabetes, magasvérnyomás-betegségek) és neonatális cerebrális parézissel (cerebral palsy) is.

4. HIPOTÉZIS

Célul tűztük ki azon hipotézis vizsgálatát, miszerint a spontán fogant és az asszisztált reprodukció útján fogant vanishing twin terhességek szülészeti komplikációi és perinatalis kimenetele különbözik egymástól, ami feltehetően a kialakulásukhoz vezető eltérő kórfolyamatoknak köszönhető.

További célkitűzések:

- A spontán és az asszisztált reprodukciós technikákkal fogant vanishing twin terhességek incidenciájának meghatározása.
- Annak a terhességi hétnek a meghatározása, amikor a szelektív vetélés folyamata a leggyakrabban végbemegy.
- A VTS milyen kedvezőtlen terhességi és perinatalis szövődmények kialakulásával áll összefüggésben?
- Eltérnek-e a perinatalis eredmények a spontán és az ART útján fogant vanishing twin terhességek csoportjaiban?
- Egyedüli tényező-e a VTS az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességek kedvezőtlen perinatalis kimenetelében?
- Milyen hatással van az IVF/ICSI technika a VTS-ra?
- A VT terhességek kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők megadása.

5. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

A vanishing twin terhességek vizsgálatára két retrospektív kutatást indítottunk. Az első kutatás a VT terhességek szülészeti és neonatális kimenetelét hasonlította össze illesztett kontroll egyes terhességek eredményeivel, a második kutatás a VT terhességek kimenetelét vizsgálta spontán, és IVF/ICSI útján történt fogantatás után.

Az első retrospektív eset-kontroll kutatás a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikáján 1994 január 1 és 2014 november 30 között a járóbeteg ellátás keretein belül az ultrahang laborban megjelent, spontán vagy asszisztált reprodukciós technika útján történt fogantatás után vanishing twin szindrómával diagnosztizált terheseket vizsgált. 228 spontán, és 78 ART útján fogant vanishing twin terhességet és az esetekhez illesztett kontroll terheseket vontunk be a kutatásunkba.

A második retrospektív kohorszvizsgálat kiterjesztett, 2 évvel hosszabb periódusban vizsgálta a vanishing twin terhességeket, szülészeti és perinatális kimenetelüket és hasonlította össze őket fogantatásuk alapján (spontán vagy asszisztált reprodukciós kezelés útján). 235 spontán, és 81 ART útján fogant vanishing twin terhességet vizsgáltunk. Kutatásunkat a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága elfogadta. Etikai engedély száma: 2013/14, 2015/5.

5.1. A beválogatás kritériumai

A vanishing twin szindróma diagnózisaként Landy klasszifikációját alkalmaztuk: vanishing twin szindróma a terhesség 14. hete előtt végbement szelektív spontán embrióredukcióként definiálható, abban az esetben, ha két, életjelenséget mutató embrió egyikének spontán vetélését igazoltuk, vagy egy életjelenséget mutató embrió mellett egy második petezsák volt látható életjelenséget nem mutató embrióval vagy embrió nélkül.

A Szegedi Tudományegyetem Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika ultrahang laborjában a vizsgált periódus alatt az 5.-14. terhességi hét között megjelent terhések leleteinek manuális keresése és feldolgozása után választottuk ki a vanishing twin szindróma igazolt eseteit. Az első kutatásban minden VT terhességhez három kontroll terhességet illesztettünk az alábbi kritériumok szerint: hasonlóan spontán vagy asszisztált reprodukció útján fogant egyes terhességek, melyek a lehető legjobban közelítettek a vizsgált terhességhez anyai életkorban, megelőző terhességek és szülések számában, terhesség előtti testtömeg indexben (BMI).

5.2. A beválogatás kizáró kritériumai

A vizsgálatból kizártunk minden 14. terhességi hét után bekövetkezett vetélést, valamint ovuláció indukció vagy intrauterin inszemináció (IUI) útján létrejött terhességet. Monochorionális ikreket vagy arteficiális embrió redukción átesett terhességeket mindkét kutatásból kizártuk.

5.3. A statisztikai analízis módszerei

A statisztikai analízist az IBM SPSS Statistics 22-es verziójával készítettük (IBM, New York, USA). A nem-parametrikus statisztikai módszerek közül a többváltozós Shapiro-Wilk próbát használtuk normalitásvizsgálat során. A VT terhességek és kontroll terhességek, valamint a fogantatás módja alapján két csoportra osztott VT terhességek egymással való összehasonlítása Mann–Whitney U-teszttel történt. Az egyváltozós összehasonlítást nominális

változók esetén χ^2 próbával végeztük el, odds rátát (OR) és 95% konfidencia intervallumot (CI) is meghatároztunk. Mantel–Haenszel próba segítségével hasonlítottuk össze egymással a két VT alcsoportot. A többváltozós regresszióanalízis értékeit külön határoztuk meg a VT terhességek csoportjaiban fogantatásuk módjától függően. A korrigált esélyhányadost (AOR) 95% CI értéken határoztuk meg. Minden alkalmazott tesztünk kétkarú volt, melyekben a különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, amikor $p < 0,05$ volt. A folytonos változók összehasonlításához a p értékeket Holm-Bonferroni szerinti módosításával alkalmaztuk. A sorozatos változókat medián \pm standard deviációként fejeztük ki.

6. EREDMÉNYEK

A kutatási időszak alatt, mely 1994-től 2016-ig tartott 67827 egyes és 1615 kettes iker élveszülés történt a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. 316 vanishing twin terhességből származó egyes szülést regisztráltunk, így a VT gyakorisága 4.53/1000 terhesség. A szegedi asszisztált reprodukciós adatbázis 1992 óta, a Kaáli Reprodukciós Intézet megnyitásától gyűjt adatokat, és a kutatási időszak alatt 640 kettes iker és 81 vanishing twin terhességet találtunk, melyek ART után fogantak. Az IVF/ICSI útján fogant egyes terhességek 5,2%-a vanishing twin terhesség, míg ez az arány 0,37% a spontán fogant egyes terhességek esetén.

A vanishing twin élveszületések aránya 36,8-28,8/1000 között változott IVF/ICSI útján fogant terhességekben, és viszonylag állandónak bizonyult 3,6-3,55/1000 között a spontán fogant terhességek esetén ($p < 0.001$). A VT terhességek aránya szignifikánsan magasabb volt a spontán fogant ikerterhességek között. Az első kutatásban 617 IVF/ICSI útján fogant dichorionális ikerterhességből 78 VT ikerterhességet észleltünk (12.6%), és 1252 spontán fogant dichorionális ikerterhességből 228 VT ikerterhességet találtunk (18.2%) ($p = 0.002$). A második kutatásban 640 IVF/ICSI útján fogant dichorionális ikerterhességből 81 (12.7%), míg 1301 spontán fogant dichorionális ikerterhességből 235 (18.1%) VT terhességet regisztráltunk ($p = 0.002$).

6.1. A vizsgált csoportok anyai jellemzői

Az anyai életkor magasabb volt az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban (átlagos anyai életkor: 34.8 ± 3.71), mint a spontán fogant VT csoportban (átlagos anyai életkor: 33.20 ± 4.38). Az ART alcsoportokban egyetlen dohányos terhest sem találtunk, a spontán terhesek 2,6%-a dohányzott összesen. A spontán fogant VT csoportban a terhesség előtti BMI szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontroll csoporthoz képest ($p = 0.049$). A vanishing twin

terhességekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő minden vizsgált anyai krónikus megbetegedés (esszenciális hipertónia, diabétesz mellitusz, kardiológiai, autoimmun, endokrin és thromboembóliás megbetegedések), mint a kontroll csoportokban. A korábbi vetélések számában nem volt különbség a vizsgált és a kontroll csoportokban. Megelőző terhességekben jelentkező IUGR (intrauterine growth restriction) szignifikánsan magasabb kockázatot jelentett a spontán fogant vanishing twin terhességek kialakulásában, de az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban egyetlen esetben sem találtunk az anamnézisben szereplő IUGR terhességeket. Megelőző terhességekben kialakult anyai diabétesz mellitusz az IVF/ICSI útján fogant VT terhességek kialakulásában független befolyásoló tényezőnek igazolódott, ugyanakkor a spontán fogant VT csoportban nem volt jelentős faktor.

6.2 A vizsgált csoportok terhességi jellemzői és szülés során észlelt szövődmények

Gesztációs diabétesz mellitusz (GDM) előfordulási gyakorisága IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességekben nagyobb volt, mint a kontroll terhesek esetében (odds ratio (OR): 3.0; 95% CI: 1.6-5.6), de a spontán fogant terhességek alcsoportjaiban (OR: 0.46; 95% CI: 0.2-1.1) nem volt jellemző. A statisztikai eredményeket torzító tényezők kiküszöbölése után az IVF/ICSI, mint fogantatási mód szignifikánsan nagyobb arányban szövődött GDM-szal, ami leginkább az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin csoportban vált kifejezetté ($p < 0.001$). Az eredmény annak is köszönhető, hogy a spontán terhességek csoportjaiban lényegesen kevesebb GDM-szal szövődött eset fordult elő. Pre-GDM szignifikánsan nagyobb ($p < 0.001$) kockázati tényezőt jelentett az ART utáni VT terhességek kialakulásában (korrigált esélyhányados (AOR): 1.07; 95% CI: 1.04-1.2), míg a spontán fogant VT terhességek csoportjában nem igazolódott rizikótényezőként (AOR: 1.00; 95% CI: 0.94-1.00).

A preeklampszia gyakorisága az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban (AOR: 1.6; 95% CI: 0.7-6.1) és a spontán fogant VT csoportban (AOR: 1.00; 95% CI: 0.8-1.8) is hasonlóan alakult, mint a kontroll csoportokban.

A lepényi rendellenességek gyakoribb előfordulását igazoltuk az IVF/ICSI útján fogant VT terhességekben a spontán fogant VT csoporthoz képest. Placenta praevia előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban, mint a spontán fogant VT csoportban ($p < 0.001$), és csaknem szignifikánsan magasabb volt ($p = 0.08$, AOR: 3.8; 95% CI: 1.0-9.3) az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin csoportban a kontroll terhességek csoportjához képest. Lepény visszamaradása szignifikánsan gyakrabban fordult elő ART útján fogant VT terhességek csoportjában (AOR: 7.2; 95% CI: 3.1-19), mind az illesztett

kontroll csoporthoz, mind a spontán fogant VT terhességekhez képest is (AOR: 0.67; 95% CI: 0.3-1.2). Korai lepényleválás ritkán fordult elő a vanishing twin terhességek között. A spontán fogant VT terhességekben ez az arány szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest (AOR: 10.6; 95% CI: 2.5-39), ugyanakkor IVF/ICSI útján fogant VT csoport és illesztett kontroll csoportja között nem érte el a szignifikáns különbséget (AOR: 3.6; 95% CI: 1.5-9). A műtéti beavatkozást igénylő szülések (vákuum-extrakció, fogóműtét, császármetszés) előfordulási gyakorisága alacsonyabbnak bizonyult IVF/ICSI útján fogant terhességekben, mint a spontán fogant terhességek csoportjában, de a különbség nem volt szignifikáns.

A szelektív spontán redukció folyamata az IVF/ICSI útján fogant terhességekben a 9.86 ± 2.06 . terhességi héten, míg a spontán fogant csoportban szignifikánsan korábban, átlagosan a 8.86 ± 2.70 . terhességi héten következett be ($p=0.057$).

6.3. A vizsgált csoportok magzati és neonatális kimenetele

Az átlagos terhességi kor a szülés időpontjában mindkét vizsgált csoportban hasonlóan alakult. Az első kutatásban a vizsgált és a kontroll csoportok között nem tudtunk különbséget kimutatni a koraszülések gyakoriságában. 32.-28. terhességi hét közötti koraszülést egyik vizsgált csoportban sem találtunk. Második vizsgálatunkban várakozásunkkal ellentétben a spontán fogant VT csoportban a koraszülések aránya magasabb volt, mint az ART útján fogant VT csoportban.

Az IUGR előfordulási esélyei magasabbnak bizonyultnak mindkét vizsgált csoportban. A spontán fogant VT csoportnál (AOR: 3.0; 95% CI: 1.8-5.2) is gyakoribb előfordulási arányt tapasztaltunk az IVF/ICSI után fogant vanishing twin csoportban (AOR: 9.2; 95% CI: 5-22) a kontroll csoportokhoz képest. A két vizsgálati csoport között az IUGR prevalenciája kapcsán szignifikáns különbség mutatkozott meg, magasabb IUGR gyakoriságot találtunk az IVF/ICSI útján fogant VT terhességekben.

Az alacsony születési súly (LBW) incidenciája háromszor gyakoribb volt IVF/ICSI útján fogant VT terhességek és kétszer gyakoribb spontán fogant VT terhességek újszülöttjei esetén, mint a kontroll csoportokban. A két vizsgált csoport között -a várakozásnak megfelelően- szignifikánsan gyakrabban fordult elő LBW az asszisztált reprodukció útján fogant VT csoportban. Nem igazoltunk igen alacsony születési súllyal (VLBW) született újszülöttet az IVF/ICSI alcsoportban, és a spontán fogant VT csoportban is csak igen alacsony VLBW esetszámot detektáltunk.

A macrosomia előfordulási gyakorisága az IVF/ICSI csoportban alacsonyabbnak igazolódott, mint a kontroll csoportban, de a vanishing twin terhességek két csoportját egymással összehasonlítva a spontán fogant vizsgálati csoportban volt alacsonyabb a macrosomia aránya.

Az első kutatás során a fiú újszülöttek aránya szignifikánsan magasabb volt a spontán fogant VT csoportban (AOR: 1.4; 95% CI: 1.2-1.9), de az IVF/ICSI VT csoportra (AOR: 1.1; 95% CI: 0.8-1.9) nem volt jellemző a nemek arányának eltolódása a kontroll esetekhez képest. A második kutatásban nem találtunk szignifikáns eltérést a nemek arányában.

Intenzív osztályon (NICU) történő ápolást igénylő újszülöttek száma nem volt magasabb a vanishing twin csoportban az első vizsgálat során, de a második kutatásban a spontán fogant VT csoportban szignifikánsan több újszülött igényelt intenzív ellátást, mint az IVF/ICSI csoportban.

A köldökzsinórvér vérgáz analízise kapcsán acidaemia (köldökzsinór artéria $\text{pH} < 7,20$) gyakoribb volt az IVF/ICSI útván fogant vizsgálati csoportban, de a neonatális kimenetel másik fontos markereként ismert ötperces APGAR érték összehasonlítása nem támasztotta alá ezt a kedvezőtlen eltérést a vizsgálati csoportok között. Veszélyes fejlődési rendellenességek az IVF/ICSI útván fogant vanishing twin csoportban gyakrabban fordultak elő, mint a spontán fogant csoportban, de előfordulásuk igen ritka volt és a különbség statisztikailag nem ért el jelentős szignifikanciát.

6.4 A vanishing twin szindróma független kockázati tényezői

Az első kutatási projektben többváltozós regresszióanalízis segítségével a vanishing twin terhességek két különböző csoportjára jellemző individuális kockázati tényezőket kerestük. Az IVF/ICSI útván fogant csoportban a vanishing twin kialakulását mind a megelőző terhességben (AOR: 5.41), mind a vizsgált VT terhességben (AOR: 2.33) jelentkező GDM, valamint a vizsgált anyai krónikus megbetegedések (AOR of 3.48) befolyásolták jelentősen. IVF/ICSI útván fogant VT csoportban a korai lepényleválás kockázata 4.35-ször, a lepény részleges visszamaradásának 8-szor, az IUGR kialakulásának ugyanakkor 28.2-szer nagyobb kockázata mutatkozott. Spontán fogant terhességekben a vizsgált anyai krónikus megbetegedés esetén 2.1-szeres eséllyel alakult ki vanishing twin szindróma, a túlélő ikerfél IUGR esélyei 3.65 -szeresére emelkedtek meg.

A második kutatásban a terhesek idősebb életkora (AOR: 1.30) és a primiparitás

(OR:3.8) is jelentős előrejelző tényező volt az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban. Az első vizsgálati eredményekhez hasonlóan a GDM és az anyai magasvérnyomás betegségek (AOR: 2.10 és 3.54) lényegesen nagyobb arányban jelentkeztek az IVF/ICSI vanishing twin terhesek között.

A lepényi rendellenességek (abruptio placentae AOR:4,9, lepény részleges visszamaradás AOR 5,69) kockázata magasabb volt az ART után fogant VT terhességekben a spontán fogant vizsgálati csoporthoz képest. A fogantatás módja jelentősen befolyásolta a VT terhességből származó újszülöttek születési súlyát. Asszisztált reprodukció útján fogant VT terhességek újszülöttjei esetén alacsonyabb születési súlyt igazoltunk (AOR: 0.98). Az újszülöttek köldökzsinór vér pH értékének acidózisa 1.1-szeres, míg az elhúzódó szülés lehetősége 1.13 -szoros eséllyel nőtt meg IVF/ICSI terhességekben.

7. MEGBESZÉLÉS

Kutatásunk igazolta, hogy a vanishing twin szindróma emeli egyes terhességi szövődmények kialakulásának kockázatát, különösen IVF/ICSI útján fogant terhességek esetén.

Kutatócsoportunk elsőként állapította meg, hogy a spontán fogant ikerterhességek nagyobb hányadát (18.2%) érinti a VTS, mint a meddősegi kezelésekkal fogant ikerterhességeket (12.6%). Az eltűnő ikerfél szám- vagy szerkezetbeli kromoszóma eltérései is felelősek lehetnek a VTS kialakulásáért, hasonlóan a korai spontán vetélések hátterében már igazolt kromoszómabeli eltérésekhez. Ezt az elgondolást támasztja alá, hogy az asszisztált reprodukciós embrió szelekciós technikák csökkentik az esélyét egy kóros morfológiájú embrió visszahelyezésének, csökkentve ezzel a vetélés kockázatát, valamint a VT terhességek arányának csökkenését a spontán, hasonló szelekciót nélkülöző terhességekéhez képest.

Megállapítható, hogy az anyai életkor növekedésével emelkedik a vanishing twin terhességek előfordulási gyakorisága. Ennek hátterében az embriók minőségét leginkább befolyásoló petesejtbeli kromoszómális rendellenességek állnak, melyek az idősebb anyai életkorral egyre gyakoribbak. Az anyai életkor növekedésével az ikerterhességek és következményesen a VTS gyakorisága is megnőtt, eredményeink ezt mindkét vizsgálati csoportunkban alátámasztották.

Spontán fogant terhességek esetén megemelkedhet egy genetikailag károsodott embrió

implantációja, ezt a feltételezést támasztja alá, hogy spontán fogantatás után gyakoribbnak bizonyult a vanishing twin szindróma. Ennek ellenére az asszisztált reprodukciós technikákkal fogant ikerterhességekben szignifikánsan magasabb volt a VTS prevalenciája. Kutatásunkban az ART útján fogant egyes terhességek 5,2%-a VT terhesség, de a spontán fogant egyes terhességeknek mindössze 0,37%-a. A szignifikáns különbség hátterében állhat az a korábbi feltételezés, mely szerint a mesterséges embrió szelekció egy jobb fejlődési potenciállal rendelkező embrió implantációját segíti elő.

A spontán fogant terhességekben bizonyítottan vetéléshez vezető faktorok, mint a megelőző terhességmegszakítás vagy második trimeszterben előfordult magzati veszteség a VTS kialakulásában is jelentős kockázati tényezőnek mutatkoztak.

Kutatásunk eredményeképpen megállapítható, hogy a vizsgált krónikus anyai betegségek, valamint a VT terhességet megelőzően kiviselt magas kockázatú terhességek szerepet játszanak a szelektív embrióredukció kialakulásában, különösen IVF/ICSI útján fogant terhesség esetén. Az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességek között szignifikánsan magasabb volt a pre-GDM és a GDM incidenciája. Megfigyelésünk igazolja korábbi kutatások eredményeit, melyek magasabb GDM kockázatot igazoltak IVF/ICSI útján fogant terhességekben a spontán terhességekhez viszonyítva.

Placenta praevia, korai lepényleválás és a lepény részleges visszamaradása olyan lepényi rendellenességek, melyek összefüggésben állnak a VT szindrómával. A lepény fejlődési rendellenességei miatt kialakult csökkent uteroplacentáris áramlás is szerepet játszhat az embrió felszívódásának folyamatában és következményesen a VT terhességek kedvezőtlen kimenetelében is. Az asszisztált reprodukciós technikák szintén elősegítik a lepényi rendellenességek kialakulását.

Legjelentősebb eredményeink egyike, hogy az egyik embrió felszívódása növekedésbeli visszamaradást okozott a túlélő embrióban, különösen IVF/ICSI útján fogant terhességekben, az illesztett kontroll csoport terhességeihez képest. Kiemelt jelentőséggel bíró tény, hogy az IVF/ICSI technika önmagában emeli az IUGR kialakulásának kockázatát, de a kockázat még kifejezettebbé vált az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességekben. Az IVF/ICSI VT csoportban a szindróma diagnózisa későbbi terhességi korban igazolódott, ezáltal egy nagyobb fetoplacentáris szövet felszívódása történhetett meg. Így a fetoplacentáris véráramlás kedvezőtlen átalakulása és a relatív lepényi elégtelenség magyarázatul szolgálhat a továbbviselt terhességek magasabb IUGR arányának. A VT csoportokban nem találtunk 32.terhességi hét

előtti koraszülést.

A kutatásunk eredményei azt is alátámasztják, hogy a vanishing twin terhességek kedvezőtlen kimenetele az IUGR, az alacsony születési súly, és az anyai életkorral megemelkedett betegségek kölcsönhatásaiból származnak, és elsősorban az IVF útján fogant terhességeket jellemzik.

A veleszületett fejlődési rendellenességek száma, mérsékelten volt emelkedett ART útján fogant VT terhességekben, mely nem emelte a kedvezőtlen perinatális kimenetel kockázatát.

8. KONKLÚZIÓ

Eredményeink összefoglalásaként elmondható, hogy a kedvezőtlen terhességi és perinatális kimenetel elsősorban az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességeket jellemzi. Háttérben főleg az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásához vezető anyai meddőséget kiváltó tényezők állnak.

Vizsgálataink fókuszában nem szerepelt, így nem tértünk ki arra, hogy a vanishing twin szindrómát az ART, az infertilitáshoz vezető tényezők vagy egyéb, az IVF technikával összefüggő faktorok (pl.: friss vagy fagyasztott embrió visszaadása, eltérő stimulációs protokollok alkalmazása) idézték elő.

A spontán embrióredukció gyakrabban jelentkezik spontán fogant terhességekben, mint ART útján fogant esetekben.

A fő eredményünk, hogy a VT terhességek kedvezőtlen perinatális kimenetele mögött a VT terhességekben magas IUGR előfordulási arány, és a terhességekben kialakult anyai meghatározott krónikus betegségek állnak.

A VTS gyakrabban fordul elő két embrió spontán implantációja, mint asszisztált reprodukciós technika alkalmazását követően. Mind a pre-gesztációs, mind a gesztációs diabétesz mellitusz és a lepényi rendellenességek is vanishing twin szindrómával társulnak.

A spontán fogant VT terhességek kimenetelét, összehasonlítását IVF/ICSI útján fogant VT terhességekkel és viszonylag magas esetszámmal egyetlen eddigi kutatás sem vizsgálta munkacsoportunkon kívül.

A vanishing twin terhességek felismerése a fogantatás módjának figyelembevételével, a lehetséges IUGR, lepényi rendellenességek és GDM kialakulásának potenciálisan magas kockázatának mérlegelése után a gyakorlatban is hozzásegíthet egy hatékonyabb várandósgondozás kialakításához ebben a jelentékeny számú terhes populációban.

9. MEGÁLLAPÍTÁSOK

- A spontán fogant vanishing twin terhességek incidenciája magasabb (18,2%), mint az asszisztált reprodukciós technikák útján fogant vanishing twin terhességek gyakorisága (12,6%).
- A vanishing twin szindróma folyamata az IVF/ICSI útján fogant VT csoportban átlagosan a 9.86 ± 2.06 ., a spontán fogant VT csoportban 8.86 ± 2.70 terhességi héten megy végbe.
- A vanishing twin szindrómával szövődött terhességekben jelentős arányban és nagyobb eséllyel jelentkezik pre -gesztációs, gesztációs diabétesz mellitusz valamint lepényi rendellenességek, méhen belüli fejlődési elmaradás.
- A spontán fogant VT terhességekkel összehasonlítva az IVF/ICSI útján fogant VT terhességeket nagyobb eséllyel jellemzi kedvezőtlen perinatális kimenetel.
- Az IVF/ICSI technika, és azok a patomechanizmusok, melyek végül magához az infertilitáshoz vezetnek jelentősen hozzájárulnak az IVF/ICSI útján fogant vanishing twin terhességek kedvezőtlen kimeneteléhez.
- Vanishing twin szindróma növekedésbeli visszamaradást indukál a túlélő ikerfélben.
- Jelentős korrelációt találtunk a megelőző terhességmegszakítás és a második trimeszteri magzati veszteség, valamint a spontán fogant vanishing twin terhességek között.
- Anyai krónikus megbetegedések, megelőző terhességben kialakult GDM vagy IUGR közrejátszik a szelektív embrióredukció folyamatában, különösen IVF/ICSI útján fogant VT terhességekben.