

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

**Management of severe oligohydramnios with antepartum
transabdominal amnioinfusion**

„Súlyos oligohydramnion kezelése antepartum transabdominalis amnioinfúzióval”

Dr. Pásztor Norbert

Ph.D. tézis

Szeged

2014

Témavezető:

Prof. dr. Pál Attila

egyetemi tanár

Dr. habil. Németh Gábor

egyetemi docens

A Doktori Értekezés magyar nyelvű összefoglalása

Bevezetés

A magzatvíz ideális környezetet biztosít a magzati növekedés számára. Védelmet nyújt a sérülések ellen, lehetőséget biztosít a magzatmozgásokhoz, amelyek alapvetőek a csont- és izomrendszer normál fejlődéséhez. A magzatvíz szerepet játszik a magzati metabolikus folyamatokban, meghatározott hőmérsékletet biztosít és esszenciális a tüdő egészséges fejlődése szempontjából is. Míg a magzatvíz összetételének szabályozása rendkívül szoros és rendellenességei ritkák, addig a magzatvíz mennyiségi eltérései jóval gyakrabban fordulnak elő. A magzati kultakaró szarusodását követően a magzatvíz körforgásában szerepet játszó tényezők jól meghatározottak és állatkísérletes adatok alapján javarészt ismertek.

A terhességek 4-4,9%-a jár kórosan csökkent magzatvíz mennyiséggel. Oligohydramnióknak definiáljuk a terhességi kornak megfelelő magzatvíz volumen 5 percentilis, vagy az alatti mennyiségét. A súlyos mértékű csökkenés alapvetően 6 fő okra vezethető vissza: 1) magzati fejlődési rendellenesség; 2) idő előtti burokrepedés; 3) izolált/idiopathiás forma; 4) lepényi elégtelenség; 5) többes terhességekben jelentkező szövődmény; 6) iatrogen. Az oligohydramnion leggyakrabban a 13-21 és a 34-42 terhességi hetek között jelentkezik. A klinikai gyakorlatban a magzatvíz mennyiségének becslése ultrahangvizsgálattal történik, a szubjektív megítélésen túl két számítási módszert használnak elterjedten: 1) magzatvíz-index, mely során a méh négy quadransában a magzatvíz-zsebek vertikális méretét összegzik; 2) legnagyobb magzatvíz-zseb: a legnagyobb magzatvíz-zseb vertikális átmérőjét mérik.

A harmadik trimeszterben jelentkező oligohydramnion esetén emelkedett a nem megnyugtató kardiotokográfiás regisztrátumok és a szülésindukciók gyakorisága. Ugyanígy gyakrabban fordul elő meconium aspiráció, az újszülött intenzív osztályon való ápolása, illetve emelkedett a perinatalis halálozás. Mindezek ellenére nem egyértelmű az összefüggés az alacsony köldökzsinórvér pH és a csökkent magzatvíz mennyiség között. Egyes vizsgálatok eredménye szerint az oligohydramnion csak a magzat méhen belüli növekedési retardációjával együtt jelentkező jelent additív kockázatot, míg az izolált oligohydramnion nem emeli a perinatalis morbiditást.

A 24-26. terhességi hét előtt kialakult oligohydramnion jelentős kockázati tényező az újszülött pulmonalis hypoplasiaja és a váz-izomrendszeri deformitások szempontjából. A pulmonalis hypoplasia mortalitása eléri a 80%-ot. Mivel a megfelelő mennyiségű magzatvíz elengedhetetlen a tüdő egészséges fejlődéséhez, így feltételezhető, hogy a magzatvíz mennyiségének helyreállítása jótékony hatású a tüdőfejlődés szempontjából. A második trimeszterben és a korai harmadik trimeszterben jelentkező oligohydramnion sok esetben idő előtti burokrepedés kapcsán alakul ki, amely tovább rontja a prognózist.

Munkám fókuszában az oligohydramnion jelentőségének felmérése, illetve kezelésének lehetőségei álltak. Kutatásunk három fő részre osztható:

1. Harmadik trimeszter során intrauterin magzati elhalással szövődött terhességekben vizsgáltuk retrospektíven az oligohydramnion előfordulását, az anyai és magzati rizikófaktorok gyakoriságát, a magzat elhalásának okát, illetve megvizsgáltuk ezek kapcsolatát.
2. Az oligohydramnion kezelésére a nemzetközi gyakorlatban három eljárás elfogadott, úgymint konzervatív kezelés, transabdominalis amniotinfúzió és az amniopatch technika. Meta-analízist végeztünk és összehasonlítottuk a 13-26. terhességi hét között jelentkező oligohydramnion esetén ezeknek a kezelési módszereknek az eredményességét, különös tekintettel a perinatalis halálozás, a pulmonalis hypoplasia, valamint a végtagdeformitások előfordulására.
3. Saját beteganyagunkban megvizsgáltuk a transabdominalis amniotinfúzió eredményességét 16-34. gestációs hét között jelentkező idiopathiás oligohydramnionnal szövődött terhességek esetén.

Az oligohydramnion és más rizikófaktorok vizsgálata harmadik trimeszteri intrauterin magzati elhalással szövődött terhességekben a foetopathologiai és lepény szövettani eredmények alapján

Anyag és módszer

1996-2010 között a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti-Nőgyógyászati Klinikán lezajlott harmadik trimeszteri halvaszülések adatai kerültek retrospektív módon feldolgozásra. Vizsgáltuk az ismert rizikófaktorok előfordulását, valamint a magzat és a méhlepény szövettani eredményei alapján az elhalás lehetséges okát. A magzati elhalás okának meghatározásában a klinikai tényezők is figyelembe lettek véve.

Eredmények

A vizsgált 15 éves periódus alatt 29897 szülésből 140 halvaszülés történt (4,7‰), 126 esetben (90%) egyes terhességben, míg 14 esetben (10%) ikerterhességben. Az átlagos terhességi kor 31 hétnek adódott. Az anyai rizikófaktorok közül leggyakoribbnak az anyai elhízás ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) (22,1%), a gondozatlan terhesség (20,7%), illetve a hypertoniával járó kórképek (19,3%) adódtak. Az adatokat az 1. táblázat (Table 1. – 13. oldal) szemlélteti. A magzat növekedési retardációja (47,8%), az oligohydramnion (10%), illetve az excesszív magzati növekedés (8,6%) voltak a leggyakoribb magzati rizikófaktorok. Az eredményeket a 2. táblázat (Table 2. – 13. oldal) mutatja be. Az ismeretlen eredetű magzati veszteség magas aránya (42,1%) mellett a leggyakoribb haláloknak a lepényi elégtelenség (27,1%) és a köldökzsín eredetű magzati elhalás (15,0%) bizonyult. Intrapartum magzati elhalás nem történt. Az adatok a 3. táblázatban (Table 3. - 14. oldal), illetve az 1. ábrán (Figure 1. – 15. oldal) láthatóak. Vizsgálatunkban az oligohydramnion és a magzat növekedési retardációjának előfordulása szignifikáns összefüggést mutatott. Az oligohydramnionnal jelentkező esetek 78,6%-ában intrauterin magzati növekedési elmaradás is igazolódott.

Megbeszélés

A harmadik trimeszterben bekövetkező magzati elhalás incidenciája fontos jellemzője a szülészeti tevékenységnek, mindemellett a perinatalis mortalitásban jelentős szereppel bír. Vizsgálatunkban az előfordulási gyakorisága 4,7‰-nek adódott, amely megfelel a fejlett országokban tapasztaltaknak. A kiemelkedő szövettani vizsgálati arány (97,9%) ellenére a magzati elhalás aetiológiája jelentős hányadban (42,1%) ismeretlen maradt. Hasonlóképpen, más tanulmányokban az ismeretlen magzati veszteség előfordulása 23,2-66,2% között változik, de az oki csoportok felosztása nagymértékben függ az értékelés során alkalmazott klasszifikáció típusától.

Vizsgálati anyagunkban az oligohydramnion előfordulási gyakorisága duplája (10%) volt, mint amit populációs megfigyelések kapcsán közöltek. Az esetek közel négyötöde a magzat növekedési elmaradásával társult. A magzatvíz csökkent mennyiségének prediktív szerepe a magzati elhalás tekintetében továbbra sem egyértelmű. Chamberlain és munkatársai kutatásuk során a perinatalis mortalitás ötvenötszörös emelkedését figyelték meg oligohydramnion esetén. Chhabra és munkatársai anyagában a magas rizikójú terhességek 18%-a perinatalis halállal végződött, amennyiben oligohydramnion volt jelen. A szakirodalmi adatok ismeretében a mi megfigyelésünk is alátámasztani látszik azt a véleményt, miszerint az

oligohydramnion a magzati veszteség szempontjából akkor számít additív rizikótényezőnek, ha a magzat növekedési elmaradásával együtt jelentkezik

A második és korai harmadik (13-26 hét) trimeszterben jelentkező oligohydramnion kezelési lehetőségei

Anyag és módszer

A szakirodalom meta-analízisét végeztük annak meghatározására, hogy a jelenleg elfogadott három módszer (konzervatív kezelés, transabdominalis amnioinfúzió, amniopatch technika) közül melytől várható a legjobb eredmény a 13-26. terhességi hét között fellépő oligohydramnion kezelésében. A konzervatív kezelés és a transabdominalis amnioinfúziós csoportban a témával foglalkozó 2000 és 2013 között megjelent tanulmányokat, míg az amniopatch csoportban az összes eddig megjelent tanulmányt tekintettük át. Vizsgáltuk a terhesség prolongációjának idejét (latencia idő: kezelés kezdete és terhesség befejeződése közt eltelt idő), a perinatalis halálozást/túlélést, a pulmonalis hypoplasia, végtagi deformitások előfordulását, valamint a súlyos anyai szövődmények (sepsis, korai lepényleválás) gyakoriságát. Analízisünk során χ^2 - és Student t-tesztet alkalmaztunk, statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ eredményt tekintettük.

Eredmények

A konzervatív kezelés csoportjában hét, a transabdominalis amnioinfúzió csoportjában kilenc, az amniopatch csoportban 12 tanulmányt analizáltunk. Az áttekintett publikációkat összefoglalva prezentáljuk a 4., 5. és 6. táblázat (Table 4. – 20. oldal, Table 5. - 21. oldal, Table 6. – 22 és 23. oldal). A konzervatív kezelés a terhességeket átlagosan 11,8 nappal prolongálta, ugyanez az időtartam 37,4 nap ($p < 0,001$) transabdominalis amnioinfúzió és 44 nap ($p < 0,001$) amniopatch technika alkalmazása kapcsán. A neonatalis túlélés 29,3%, 49,1%, 61,4% ($p < 0,05$) volt a konzervatív, amnioinfúziós és amniopatch technikával kezelt csoportokban. Az aktívan kezelt csoportokban a terhességek ideje szignifikánsan hosszabb volt a konzervatíván kezelt csoporthoz képest. Szintén jelentős csökkenés volt megfigyelhető a pulmonalis hypoplasia és a végtagi deformitások előfordulási gyakorisága, illetve az anyai

komplikációk gyakorisága között. Az eredményeket a 2. ábra (Figure 2. – 24. oldal) prezentálja.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban igyekeztünk a legfrissebb eredmények analízisére törekedni, mivel a neonatalis intenzív terápiás eszköztár rohamos fejlődése jelentősen befolyásolja a perinatalis mortalitási és morbiditása mutatókat. Ugyanakkor a 13-26. terhességi hét között jelentkező oligohydramnion prognózisa továbbra sem megnyugtató. A magzati fejlődési rendellenességhez társuló eseteket nem számítva, ebben a terhességi korban az oligohydramnion egyik leggyakoribb oka az idő előtti burokrepedés. A konzervatív megközelítés alapja az antibiotikum és tocolyticus kezelés a terhesség prolongálása érdekében, majd kortikoszteroidok alkalmazása a tüdő maturációjának gyorsítására. Ugyanakkor vizsgálatunk alapján konzervatív kezeléssel ebben a gestációs korban szerény eredmények érhetőek el, a terhességek 73%-a magzataburok megrepedését követő 2 héten belül befejeződik. Ez a latencia idő rendszerint nem elegendő a magzat életben maradási esélyeinek növeléséhez.

A transabdominalis amnioinfúzió során a beavatkozás célja a magzatvíz mennyiségének helyreállítása, ezáltal a terhesség prolongálása és az oligohydramnionhoz kötődő magzati szövődmények elhárítása. Amniocentesishez használt tűvel a legnagyobb magzatvíz-zsebet megszúrva izotóniás oldat (0,9% NaCl oldat, vagy Ringer-Lactat oldat) juttatható a méh ürébe. Analízisünk alapján a perinatalis túlélést az eljárás szignifikánsan növeli. Ez az eredmény egyrészt a hosszabb latencia idővel, másrészt a pulmonalis hypoplasia előfordulásának csökkenésével magyarázható. A prognózis szempontjából az amnioinfúziót követő magzatvízvesztés mértéke kulcsfontosságú. Amennyiben az oligohydramnion 48 órán belül visszatér és sorozatos amnioinfúziók szükségesek, rosszabb neonatalis túlélés és a tüdőhypoplasia gyakoribb előfordulása várható. Ugyanakkor intakt magzataburok mellett jelentkező oligohydramnion esetén a sorozatban végzett amnioinfúziós kezelés a neonatalis kimenetel javulásával jár.

Az elmúlt időszakban a terhesség alatti invazív diagnosztika mellett az intrauterin sebészeti eljárások is elérhető lehetőséggé váltak a szülészeti gyakorlatban. A beavatkozások egyik leggyakoribb szövődménye az iatrogen burokrepedés, amely 1,7-30% gyakorisággal fordul elő a beavatkozás típusától függően. Az ilyen jellegű burokrepedések kezelésére fejlesztették ki az amniopatch technikát, mely során megfelelő arányban izotóniás sóoldatot, thrombocytá szuszpenziót és alvadási faktorokat tartalmazó cryoprecipitátumot juttatnak az

amnionúrbe. A bejuttatott összetevők következtében a burokrepedés helyén fehér színű coagulum képződik, amely a magzatburok sérülését elzárja. Tanulmányunk alapján a legmagasabb túlélési arányt ez a módszer adja, míg a pulmonalis hypoplasia és a végtagdeformitások aránya 1% alatt marad. Fontos, hogy a módszer alapvetően csak iatrogen burokrepedés eseteiben alkalmazható, spontán burokrepedések esetében a szabálytalan amnionrés és a társuló fertőzések miatt a módszer javarészt eredménytelen.

Analízisünk alapján elmondható, hogy a 13-26. terhességi hét között jelentkező oligohydramnion kezelésében a vizsgált aktív módszerek eredményessége felülmúlja a konzervatív megközelítés eredményeit. Spontán burokrepedés, illetve intakt magzatburok mellett jelentkező oligohydramnion esetében transabdominalis amniocentesis, míg iatrogen burokrepedés esetében amniopatch technika alkalmazása indokolt.

Súlyos fokú idiopathiás oligohydramnion kezelése transabdominalis amnioinfúzióval

Anyag és módszer

Munkák során 2009 és 2012 között a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika Ultrahang Laboratóriumában transabdominalis amnioinfúzióval kezelt terhességek kimenetelét vizsgáltuk. A transabdominalis amnioinfúzió feltételei a következők voltak: 1) súlyos oligohydramnion (magzatvíz index <5); 2) 16-34. terhességi hét; 3) singularis terhesség; 4) negatív hüvelyváladék prolactin teszt; 5) a beteg teljeskörű felvilágosítást követően elnyert beleegyezése. Kizárási kritériumok voltak: 1) idő előtti burokrepedés; 2) aktív vetélés vagy szülés egyéb tünete; 3) anyai vagy magzati fertőzés jelei; 4) lepényleválás ultrahang vagy klinikai jelei; 5) diagnosztizált, az élettel összeegyeztethetetlen magzati fejlődési rendellenesség; 6) amennyiben a gravida a beavatkozásba nem egyezett bele, illetve beleegyezését visszavonta. Az amnioinfúziót transabdominalisan, ultrahang ellenőrzés mellett végeztük 0,9% NaCl oldat bejuttatásával. A beavatkozást a normál magzatvízmennyiség eléréséig folytattuk. Ezt követően, a korábban esetlegesen nem diagnosztizált fejlődési rendellenességek felismerése érdekében ismételt részletes ultrahangvizsgálat történt. A magzatvíz mennyiségét a beavatkozást követően másnap, majd hetente ellenőriztük. Amennyiben a magzatvíz index újra 5 alá csökkent, a beavatkozást megismételtük. Statisztikai számításokra Kruskal-Wallis tesztet, Mann-Whitney

U tesztet, χ^2 próbát és Fisher exact tesztet használtunk, szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ eredményt tekintettük.

Eredmények

A beválogatási kritériumoknak összesen 20 terhes felelt meg. Az első amnioinfúzió időpontjában az átlagos terhességi kor 22,6 hét (16-33,9) volt. Amnioinfúzió egy alkalommal történt 14 terhességben, két alkalommal 3 terhességben, három alkalommal 2 terhességben és négy alkalommal 1 terhességben. A beavatkozások 70%-a a második trimeszterben történt. Tíz esetben (50%) az amnioinfúziót spontán vetélés követte. Ezek közül négy terhességben a beavatkozás kezdetén a retroamniális tér telődését figyeltük meg, a spontán vetélés mind a négy esetben 48 órán belül megindult. A retroamniális telődést a 4. ábra (Figure 4. – 33. oldal) mutatja be. Egy terhességben már a harmadik trimeszterben a magzat méhen belüli elhalása igazolódott. Kilenc graviditás végződött élveszüléssel. A latencia idő átlagosan $27,6 \pm 37,2$ napnak bizonyult. A beavatkozások időrendjét és kimenetelét sematikusan a 3. ábra (Figure 3. – 31. oldal) mutatja be. A sorozatos amnioinfúzióban részesült terhességek esetén a latencia szignifikánsan hosszabb volt az egyszeri beavatkozásban részesülők eredményénél (69 nap versus 10 nap, $p=0,002$). A vetéléssel és a szüléssel végződő esetek összehasonlítása látható a 7. és a 9. táblázatban (Table 7. – 32. oldal, Table 9. – 35. oldal) (a méhen belüli elhalással végződő esetet a statisztikai analízisből kizártuk). A szüléssel végződött esetek jellemzői kiemelve a 8. táblázatban (Table 8. – 34. oldal) láthatóak.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a második trimeszteri vetéléseknek köszönhetően a magzati veszteség a várakozást felülmúlta (55%). Ez az eredmény eltér a szakirodalomban közölt adatoktól, ahol a perinatalis halálozás csökkenését írták le amnioinfúzióval kezelt terhességekben. Tapasztalataink szerint amennyiben a beavatkozást követően 3 napon belül spontán burokrepedés következik be, vagy az amnioinfúzió során retroamniális telődés látható, a vetélés kockázata rendkívül magas.

Minél korábban alakul ki a súlyos oligohydramnion, a burokrepedés és a spontán vetélés esélye annál magasabb. Terheseink döntő többségében (75%) a magzatvíz mennyiségének csökkenése a második trimeszter folyamán jelentkezett. Amennyiben 3 napon belül nem történik burokrepedés, a terhesség prolongálásának esélye szignifikánsan emelkedik, de az esetek nagy részében (62,5%) több alkalommal végzett amnioinfúzió válik szükségessé. Új megfigyelésként inverz összefüggést találtunk az amnioinfúzió volumene és a spontán

burokrepedés esélye között. A beavatkozások során anyai szövődmény nem fordult elő. Ugyanakkor vizsgált terheseink között a korai lepényleválás jelentős gyakoriságot (15%) ért el. Más tanulmányok hasonló eredményt közölnek, de úgy tűnik, hogy a korai lepényleválásért nem az amnioinfúzió, hanem maga az oligohydramnion a felelős.

Az irodalmi adatokat is figyelembe véve az antepartum amnioinfúzió lehetséges megoldás az idiopathiás oligohydramnion kezelésében, de ennek ellenére a magzatvíz mennyiségének második trimeszterben jelentkező csökkenése továbbra is rossz prognózist jelent.