Egyes kockázati tényezők és kórjóslatot befolyásoló beavatkozások vizsgálata hármasiker-terhességben

Doktori értekezés

Dr. Hruby Ervin

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Rigó János egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Melczer Zsolt egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Szilágyi András egyetemi tanár, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Paulin Ferenc egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tóth Károly Sándor ny. osztályvezető főorvos, PhD
Dr. Dérfalvi Beáta egyetemi docens, PhD

Budapest
2012

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék 2
Rövidítések jegyzéke 4
1. Bevezetés 5
1.1 A HÁRMASIKER-TERHESSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA 5
1.2. A HÁRMASIKER-TERHESSÉGEK KÓRJÓSLATA 6
1.3. A KÓRJÓSLAT JAVÍTÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI 6
1.3.1. Többesterhesség redukció 7
1.3.2. Az első trimeszterben azonosítható kockázati tényezők 8
1.3.3. Az éretlen koraszülés megelőzését célzó módszerek 9
1.4. A THROMBOCYTOPENIA, MINT KOCKÁZATI TÉNYEZŐ 10
2. Célkitűzések 12
3. Betegek és módszerek 14
3.1. VIZSGÁLT BETEGCSOPORTOK 14
3.2. AZ ADATGYŰJTÉS MÓDSZERE 14
3.3. A VIZSGÁLT JELLEMZŐK DEFINÍCIÓI 14
3.4. STATISZTIKAI ANALÍZIS 20
4. Eredmények 21
4.1. A HÁRMASIKER-TERHESSÉGEK ANYAI ÉS MAGZATI KÓRJÓSLATA, VALAMINT ANNAK VÁLTOZÁSA AZ UTÓBBI KÉT ÉVTIZEDBEN 21
4.2. A HÁRMAS- ÉS KETTESIKER-TERHESSÉGEK ANYAI ÉS MAGZATI KÓRJÓSLATÁNAK ÖSSZEVETÉSE 28
4.3. AZ ELSŐ TRIMESZTERBEN AZONOSÍTHATÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ELEMZÉSE HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 33
4.3.1. Az anyai életkor, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben 33
4.3.2. A korábbi szülések száma, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben 38
4.3.3. A fogamzás módja, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben 43
4.4. A THROMBOCYTOPENIA, MINT KOCKÁZATI TÉNYEZŐ OKAI ÉS GYAKORISÁGA HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 48
4.5. EGYES KÓRJÓSLAT JAVÍTÁSÁT CÉLZÓ BEAVATKOZÁSOK VIZSGÁLATA HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 53
4.5.1. A profilaktikus cerclage műtét hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére 53

4.5.2. A korai hospitalizáció hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére *58*
5. Megbeszélés 62
5.1. A HÁRMASIKER-TERHESSÉGEK ANYAI ÉS MAGZATI KÓRJÓSLATA, VALAMINT ANNAK VÁLTOZÁSA AZ UTÓBBI KÉT ÉVTIZEDBEN 62
5.2. A HÁRMAS- ÉS KETTESIKER-TERHESSÉGEK ANYAI ÉS MAGZATI KÓRJÓSLATÁNAK ÖSSZEVETÉSE 72
5.3. AZ ELSŐ TRIMESZTERBEN AZONOSÍTHATÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ELEMZÉSE HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 76
5.3.1. Az anyai életkor, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben *76*
5.3.2. A korábbi szülések száma, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben *79*
5.3.3. A fogamzás módja, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben *81*
5.4. A THROMBOCYTOPENIA, MINT KOCKÁZATI TÉNYEZŐ OKAI ÉS GYAKORISÁGA HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 86
5.5. EGYES KÓRJÓSLAT JAVÍTÁSÁT CÉLZÓ BEAVATKOZÁSOK VIZSGÁLATA HÁRMASIKER-TERHESSÉGBEN 90
5.5.1. A profilaktikus cerclage műtét hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére *90*
5.5.2. A korai hospitalizáció hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére *92*
6. Következtetések 95
7. Összefoglalás 97
8. Summary 98
9. Irodalomjegyzék 99
10. Saját publikációk jegyzéke 109
10.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK 109
10.1.1. Szakcikkek *109*
10.1.2. Könyvfejezetek *110*
10.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK 110
10.2.1. Szakcikkek *110*
10.2.3. Könyvfejezetek *113*
Köszönetnyilvánítás 115

Rövidítések jegyzéke

AOR – adjusted odds ratio; illesztett esélyhányados

CI – confidence interval; konfidencia intervallum

CPAP – continuous positive airway pressure; folyamatos pozitív légúti nyomás

DIC – disszeminált intravascularis coagulatio

EDTA – etiléndiamin-tetraacetát

ELBW – extremely low birth weight; igen-igen kis születési súly

GOT – glutamát-oxálacetát transzamnináz

GPT – glutamát-piruvát transzamináz

HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; hemolízis, emelkedett májenzim-szint, alacsony vérlemezke-szám

HIV – humán immundeficiencia vírus

ITP – idiopathiás thrombocytopeniás purpura

IVF – in vitro fertilisatio

HFO – high frequency oscillation; nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés

LBW – low birth weight; kis születési súly

LDH – lakát dehidrogenáz

NE – nemzetközi egység

NS – nem szignifikáns

OGTT – orális glukóz-tolerenacia teszt

OR – odds ratio; esélyhányados

PEEP – positive end-expiratory pressure; pozitív kilégzésvégi nyomás

PUPPP – pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy; viszkető urticaria-szerű bőrelváltozás

PVN – per vias naturales

SC – sectio caesarea; császármetszés

RR – relative risk; relatív kockázat

SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation; szinkronizált intermittáló kontrollált lélegeztetés

VLBW – very low birth weight; igen kis születési súly

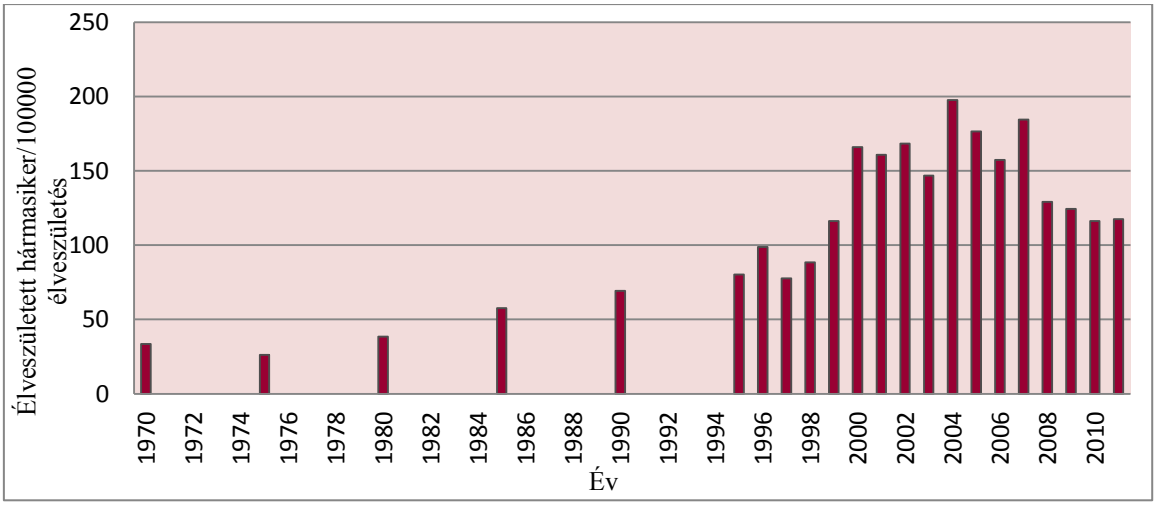
1. Bevezetés

1.1 A hármasiker-terhességek epidemiológiája

A hármasiker-szülések gyakorisága – orvosi beavatkozás (meddőségi kezelés) nélkül – alacsony. Magyarországon a Hellin-Zeleny-féle szabályt alkalmazva és évi 100000 szülést feltételezve, évente elméletileg 13-15 eset lenne várható. A valós gyakoriság jelenleg ennél lényegesen nagyobb.

A meddőség kezelését célzó eljárások hatékonysága az utóbbi két évtizedben jelentősen növekedett. A későbbi életkorra tolódott gyermekvállalás mellett a peteérést elősegítő gyógyszerek alkalmazásának köszönhetően és az asszisztált reprodukciós technikák „mellékhatásaként" a kettes és nagyobb magzatszámú terhességek gyakorisága a többszörösére emelkedett [1, 2].

Az utóbbi 25 évben a fejlett nyugati országokban megfigyelhető trendhez hasonlóan a hármasiker-terhességek gyakorisága, illetve az ebből született újszülöttek aránya hazánkban is többszörösére nőtt (***1. ábra***). 1970-ben 151819 élveszületésre 51 hármasiker-újszülött, 1990-ben 125679 élveszületésre 87 hármasiker-újszülött jutott (az újszülöttek 33,6, illetve 69,2 százezreléke származott hármasiker-terhességből). 2000-ben a gyakoriság 166,0, 2004-ben pedig 197,6 százezrelék volt. Utóbbi hatszoros növekedést jelent. Ezt követően lassú csökkenés figyelhető meg a gyakoriságban, 2006-ban a hármasiker-terhességből származó újszülöttek aránya 157,2 százezrelék, 2010-ben pedig 116,2 százezrelék volt [3].



1. ábra. A hármasiker-terhességből született újszülöttek gyakorisága Magyarországon 1970-2011 között

1.2. A hármasiker-terhességek kórjóslata

A hármasiker-terhességek létrejötte nem tekinthető a meddőségi kezelés sikerének. A hármasiker-terhességek döntő hányada a 37. terhességi hét előtt, koraszüléssel fejeződik be. Nagy az éretlen (<32. hét), illetve igen éretlen (<28. hét) koraszülések aránya. A szinguláris terhességekhez képest ez összességében jelentősen kedvezőtlenebb perinatalis mortalitási és morbiditási mutatókat eredményez [4, 5]. A kedvezőtlen halálozási arányok nem a nagyobb magzatszámmal magyarázhatók, mivel az adott terhességi korban hármasiker-terhességből világra jött újszülöttek kockázata nem különbözik az ugyanolyan gesztációs korú szinguláris terhességből vagy kettesiker-terhességből született újszülöttek kockázatától, és a halálozási mutatók is hasonlóak [6, 7]. A rosszabb perinatalis eredmények oka az éretlen, illetve igen éretlen koraszülések nagy aránya.

Az utóbbi évtizedekben a hármasiker-terhességek átlagos hossza, így a koraszülések aránya a szülészeti ellátás javulása, eszköztárának bővülése ellenére nem változott [6], a perinatológia és neonatológia fejlődésével az újszülöttek életkilátásai azonban jelentősen javultak, csökkent a késői intrauterin mortalitás, valamint az újszülött- és csecsemőhalálozás kockázata [8].

A hármasiker-terhességből származó, újszülött kort túlélő gyermekek körében a szinguláris terhességből születettekéhez képest viszont még mindig 15-20-szoros, a kettesikrekéhez képest pedig 3,5-4-szeres a késői következményként maradandó szellemi és testi fogyatékosságot okozó agykárosodás gyakorisága [9, 10]. Ez nagy terheket ró az egészségügyi ellátórendszerre, a társadalomra és arra a családra is, amelyik meddőség miatt fordult orvoshoz, és egészséges utód(ok) helyett fogyatékos gyermekek gondozásával kénytelen szembenézni. Jelentős problémát okoz még hármas ikerterhességben, hogy számos súlyos anyai szövődmény és betegség is gyakrabban fordul elő [4], ami veszélyeztetheti az anya életét és tovább rontja a perinatalis eredményeket.

1.3. A kórjóslat javításának lehetőségei

Az ideális megoldás a iatrogén hármasiker-terhességek számának a csökkentése lenne [11]. A iatrogén hármasiker-terhességek gyakorisága a peteérést serkentő gyógyszerek körültekintő adagolásával csökkenthető. Ezzel a módszerrel azonban nem lehet

elkerülni az összes hármasiker-terhességet, mert a meddőségi kezelés minden határon túl történő korlátozása annak eredményességét is rontaná [12]. További módszer lehet az asszisztált reprodukciós kezelés során visszaültetett praeembryók számának korlátozása (egy vagy két előébrényre) [11].

1.3.1. Többesterhesség redukció

Új és orvosilag elfogadható lehetőséget jelent a többesterhességek redukciója, mely csökkenti az anyai szövődmények előfordulását és javítja a perinatalis adatokat a nagyobb magzatszámú terhességekben [13]. Az első ilyen beavatkozást Európában Dumez és mtsai [14], az Egyesült Államokban Evans és mtsai [15], valamint Berkowitz és mtsai [16] közölték. Magyarországon 1994-ben történt az első redukció [17], 1998-tól pedig az új Egészségügyi törvény biztosítja a többesterhességek redukciójának lehetőségét [18].

Az eljárás célja az embryók számának csökkentésével a fennmaradó embryó(k) számára olyan környezetet teremteni, hogy a magzati veszteség kockázata csökkenjen és a perinatalis mutatók javuljanak. A redukcióra kerülő embryó(k) elsősorban a célszerűség (elérhetőség, vetélés kockázatának csökkentése) alapján kerül(nek) kiválasztásra. A terhességmegszakítással ellentétben a cél nem a terhesség elpusztítása, hanem a minél jobb kimenetel biztosítása. A gyakorlatban a transabdominalis módszer terjedt el, mivel kisebb a vetélés beavatkozásból eredő kockázata [19]. Hármasiker-fogamzás esetén leggyakrabban egy embryo fejlődésének leállításával kettesiker-terhességre történik a redukció, mivel a magzati veszteség aránya így a legkisebb [13, 20, 21]. Azonban a klinikai adatok alapján több szerző megkérdőjelezi, hogy a hármasiker-fogamzás kettesiker-terhességre történő redukciója összességében valóban javítja-e a kimenetelt [22, 23, 24, 25].

Egy ilyen jellegű, korábban sok vitát kiváltó beavatkozás társadalom által történő elfogadásához és általános gyakorlattá válásához egyrészt a biológiai mutatókkal alátámasztott eredményesség bizonyítása kell, másrészt egyéb tényezők (vallási, etikai, szociális és anyagi meggondolások) is hozzájárulnak az elfogadottság kialakításához. Jelen esetben ilyen biológiai mutató lehet a vetélések aránya, az anyai szövődmények gyakorisága, a perinatalis halálozási adatok, valamint a neonatalis morbiditási mutatók és a késői kimenetelt jelző maradandó károsodások aránya.

Értekezésemben a magyar hármasiker-populáció egy nagy esetszámú reprezentatív mintájában és egy hasonló esetszámú kettesiker-populációban összehasonlítom az anyai szövődmények arányait, valamint a perinatalis halálozási mutatók értékeit a hármasiker-fogamzások redukciójának biológiai indikátorokkal történő megerősítése vagy elvetése céljából. A háromról kettőre redukált magzatszámú kettesiker-terhességek csoportja ugyanis jól modellezhető egy nem redukált kettesiker-csoporttal, mivel a redukált kettesiker-terhességekben az anyai szövődmények aránya és a perinatalis halálozási mutatók a nem redukált kettesiker-terhességek adataihoz hasonlóak, azoktól nem különböznek [26].

Lelkiismereti/etikai okokból azonban a redukció nem mindenki számára elfogadható, és a beavatkozásból eredő kockázat (vetélés, éretlen koraszülés) tovább ronthatja a meddőségi kezelést követően az egészséges utódok születésének esélyét [23].

Mindezek miatt a hármasiker-fogamzás felismerését követően a várandósok számára részletes felvilágosítást kell nyújtani a hármasiker-terhesség kiviselésének kockázatairól, a terhesség redukció nélküli továbbviselése esetén várható anyai és magzati veszélyekről, a trigemini terhességből származó újszülöttek esélyeiről, a redukció lehetőségéről, amely alapján valóban körültekintő döntést tudnak hozni a terhesség redukció nélküli továbbviseléséről, illetve a redukció lehetőségének igénybe vételéről. Ilyen magyar adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Értekezésemben a magyar hármasiker-populáció reprezentatívnak tekinthető, nagy esetszámú mintáján keresztül bemutatom a kiviselt (nem redukált) hármasiker-terhességekkel kapcsolatos anyai szövődmények kockázatát, a perinatalis mutatókat és a neonatalis szövődmények előfordulási gyakoriságát, valamint e mutatók utóbbi két évtizedben megfigyelt változásainak törvényszerűségeit.

1.3.2. Az első trimeszterben azonosítható kockázati tényezők

Számos olyan kockázati tényező van, amely már a redukció előtt, az első trimeszteri tanácsadás során ismert (anyai életkor, korábbi szülések száma, fogamzás módja, testsúly, testmagasság). A felvilágosítás során e tényezőket figyelembe véve személyre szabott kockázatbecslés lehetséges, amely megkönnyítheti a beteg döntését. A magyar

hármasiker-populációban még nem történt kísérlet e kockázati tényezők azonosítására, prediktív értékük meghatározására.

Értekezésemben a magyar hármasiker-populáció egy reprezentatívnak tekinthető, nagy esetszámú mintáján megvizsgálom az anyai életkort, a korábbi szülések számát (paritást), valamint a szervezeten kívüli megtermékenyítés (in vitro fertilisatio, IVF) segítségével történő fogamzást, mint kockázati tényezőt az anyai szövődmények és a perinatalis eredmények elemzésével.

1.3.3. Az éretlen koraszülés megelőzését célzó módszerek

További lehetőséget jelenthetnek a hármasiker-terhességek kórjóslatának javításában azok a módszerek, amelyek az éretlen koraszülés megelőzését célozzák. Több módszer ismert, amelynek célja a terhesség tartamának megnövelése, így az igen éretlen, illetve éretlen koraszülések arányának csökkentése: a megelőző célzattal végzett méhszájzáró műtét, a tartós ágynyugalom és a profilaktikus gyógyszeres tocolysis. Utóbbi eredménytelenségét több tanulmány igazolta [27].

Ikerterhességben a koraszülések 22%-a idő előtti burokrepedés következménye [28]. Ezt gyakran a méhnyak megrövidülése, illetve a belső méhszáj tölcsérszerű tágulata előzi meg, melyet a burok méhnyak-csatornába történő előboltosulása, fertőződése és végül megrepedése követ. A profilaktikus vagy kórelőzményen alapuló méhszájzáró műtét célja ennek megelőzése. Amennyiben ultrahangvizsgálattal vagy tapintással észlelhető a méhnyak megrövidülése, illetve a belső méhszáj kitágulása, terápiás cerclage műtét végezhető. A hármasiker-terhességben végzett profilaktikus cerclage műtétek megítélése ellentmondásos. Egyes tanulmányok szerint méhszájzáró műtétet követően javulnak a perinatalis eredmények [29], más közlemények viszont nem igazoltak javulást [30, 31].

Értekezésemben megvizsgálom, hogy a méhnyak hosszának előzetes ultrahangvizsgálata nélkül, kizárólag a hármasiker-terhesség ténye alapján, a második trimeszterben, tünetmentes állapotban végzett profilaktikus cerclage műtét megnöveli-e a hármasiker-terhességek tartamát, javítva a perinatalis és neonatalis halálozási, valamint morbiditási mutatókat.

A tartós ágynyugalom a fizikai aktivitás mérséklése révén csökkenti a méhtevékenységet. Ennek kedvező hatása lehet az idő előtt jelentkező

méhösszehúzódások számának csökkentésében, így a koraszülések arányának mérséklésében, különösen többesterhességben. A kórházi felvétellel az ágynyugalom ellenőrzött körülmények között valóban biztosított, mivel a betegnek a mindennapi otthoni teendőit nem kell ellátnia.

Értekezésemben megvizsgálom, hogy a panaszmentes hármasiker-terhesek 28. terhességi hét előtti kórházi felvétele jobb perinatalis halálozási és morbiditási mutatókat eredményez-e a 28. hét után hospitalizáltak adataihoz viszonyítva.

1.4. A thrombocytopenia, mint kockázati tényező

A thrombocytopenia az anaemia mellett az egyik leggyakoribb hematológiai eltérés terhességben. Nagy esetszámú prospektív, illetve teljes népességre kiterjedő tanulmányok alapján gyakorisága 6,6-11,6% [32, 33, 34, 35]. Leggyakoribb formája a gesztációs thrombocytopenia, mely a terhesség alatti thrombocytopeniák több mint 75%-át teszi ki [32, 34, 35, 36]. Gesztációs thrombocytopeniában a vérlemezkeszám-csökkenés a harmadik trimeszterben jelentkezik, mértéke általában enyhe, panaszt nem okoz. Kórjóslata jó, nem okoz terhességi szövődményt, illetve magzati thrombocytopeniát [36], és kezelést sem igényel [35, 37]. Oka nem ismert, kialakulását a terhességi haemodilutióval, illetve a vérlemezkék terhesség alatti fokozott pusztulásával és termelődésével magyarázzák [35].

A terhességi alatt jelentkező thrombocytopenia második leggyakoribb oka a terhesség által kiváltott hypertonia, azaz a transitoricus terhességi hypertonia, a praeeclampsia, illetve a HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) szindróma, melyek az esetek 16-21%-áért felelősek [33, 34, 35, 36].

A harmadik leggyakoribb ok az idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP), mely a thrombocytopeniás esetek 3-4%-ában igazolható [34, 35]. Más tanulmányok szerint előfordulása még ritkább, 1% alatti [32]. Általában már a terhesség előtt vagy az első trimeszterben alacsony vérlemezkeszámmal jár, és az esetek 12-15%-ában súlyos (<50000/µl) magzati thrombocytopeniát is okozhat [38].

Számos egyéb kórkép is okozhat thrombocytopeniát terhesség alatt: szisztémás lupus erythematosus, antifoszfolipid szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, haemolyticus uraemiás szindróma, akut terhességi zsírmáj, disszeminált intravascularis coaugulatio (DIC), gyógyszerek, HIV-fertőzés, familiáris

thromocytopenia (von Willebrand betegség IIb típusa), valamint csontvelő elégtelenség, aplasticus anaemia vagy leukaemia [38, 39]. Ezek azonban igen ritkán (<1%) fordulnak elő a thrombocytopenia kiváltó okai között.

A terhesség alatt jelentkező thrombocytopeniákat eddig főleg szinguláris terhességben vizsgálták, illetve a szinguláris és többesterhességek adatait nem különítették el [32, 33, 34, 35]. Többesterhességben kevés adattal rendelkezünk a thrombocytopenia gyakoriságáról és okairól. Tsunoda és munkatársai 2002-ben közölték, hogy kettesiker-terhességben jobban csökken a vérlemezkeszám a terhesség folyamán, mint szinguláris terhességben [40]. Morikawa és munkatársai 2005-ben megállapították, hogy hármasiker-terhességben gyakrabban alakult ki a terhesség végén középsúlyos vagy súlyos gesztációs thrombocytopenia, mint kettesiker-terhességben [41]. Al-Kouatly és munkatársai pedig 2003-ban leírták, hogy hármasiker-terhességben gyakrabban fordul elő thrombocytopenia, mint a korábban vizsgált terhespopulációkban, és a kiváltó okok megoszlása is különböző [42]. Fentiek alapján valószínű, hogy hármasiker-terhességben a thrombocytopenia gyakorisága és kiváltó okai különböznek a szinguláris terhességek vizsgálata alapján megállapított értékektől.

Értekezésemben megvizsgálom az anyai thrombocytopenia gyakoriságát, klinikai jelentőségét, valamint kiváltó okait hármasiker-terhességben.

2. Célkitűzések

Értekezésem célja a redukció nélkül kiviselt hármasiker-terhességek klinikai jellemezőinek vizsgálata a magyar hármasiker-populáció egy reprezentatív mintájában. Ennek kapcsán a következő kérdésekre kerestem a választ:

1. Milyen anyai sajátosságok jellemzik a magyar hármasiker-terhes populációt? Milyen arányban fordulnak elő anyai szövődmények a terhesség alatt és a gyermekágyas időszakban hármasiker-terhességben? Milyen arányban észlelhetők magzati fejlődési rendellenességek, különösen szívfejlődési anomáliák? Hogyan alakulnak a perinatalis halálozási mutatók hármasiker-terhességben? Milyen gyakorisággal jelentkeznek neonatalis szövődmények a hármasiker-terhességből született újszülötteknél? Megfigyelhető-e változás e mutatók értékében az utóbbi két évtizedben?

2. Eltérnek-e az anyai szövődmények arányai, valamint a perinatalis halálozási mutatók értékei hármas- és kettesiker-terhességben?

3.1. Kockázati tényezőnek tekinthető-e az idős (≥35 év) anyai életkor hármasiker-terhességben az anyai szövődmények gyakorisága és a perinatalis eredmények, valamint az újszülöttkori szövődmények aránya alapján?

3.2. Kockázati tényezőnek tekinthető-e a multiparitás hármasiker-terhességben az anyai szövődmények gyakorisága és a perinatalis eredmények, valamint az újszülöttkori szövődmények aránya alapján?

3.3. Kockázati tényezőnek tekinthető-e a szervezeten kívüli megtermékenyítés segítségével történő fogamzás hármasiker-terhességben az anyai szövődmények gyakorisága és a perinatalis eredmények, valamint az újszülöttkori szövődmények aránya alapján?

4. Milyen gyakorisággal fordul elő anyai thrombocytopenia hármasiker-terhességben és milyen kiváltó okai lehetnek? Milyen veszélyei vannak a thrombocytopeniának? Változik-e a vérlemezkeszám hármasiker-terhességben a terhességi kor előrehaladtával?

5.1. Megnöveli-e a hármasiker-terhességek tartamát, javítja-e a perinatalis és neonatalis halálozási, valamint morbiditási mutatókat a méhnyak hosszának előzetes ultrahangvizsgálata nélkül, kizárólag a hármasiker-terhesség ténye alapján, a második trimeszterben, tünetmentes állapotban végzett profilaktikus cerclage műtét?

5.2. Jobb perinatalis halálozási és morbiditási mutatókat eredményez-e a panaszmentes hármasiker-terhesek 28. terhességi hét előtti kórházi felvétele a 28. hét után hospitalizáltak adataihoz viszonyítva?

3. Betegek és módszerek

3.1. Vizsgált betegcsoportok

Értekezésemben az I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 1990. július 1. és 2011. december 31. közötti időszakban befejeződött hármasiker-terhességeket vizsgáltam. Beválasztási kritérium volt, hogy a 18. terhességi héten elvégzett ultrahangvizsgálat során mindhárom magzat életjelenséget mutatott, és a terhesség során korábban nem történt embryo-redukció.

Másik vizsgált csoportnak a vizsgálati időszak második felében (2004-2005-ben), egy 15 hónapos periódusban klinikánkon befejeződött kettesiker-terhességeket választottam. Ebben a csoportban is beválasztási kritérium volt, hogy a 18. terhességi héten elvégzett ultrahangvizsgálat során mindkét magzat életjelenséget mutatott, és a terhesség során korábban nem történt embryo-redukció.

3.2. Az adatgyűjtés módszere

A hosszú, 21,5 éves vizsgálati időszak sok szempontból nem tekinthető egységesnek: 1990-2000 között az asszisztált reprodukciós technikák kevésbé voltak elterjedtek, továbbá 1998-ig a hatályos jogszabályok szerint a perinatalis időszak a 28. terhességi hét betöltésével kezdődött. E periódusból az adatokat retrospektív módon, a betegek kórlapjainak és egyéb orvosi dokumentumainak áttekintésével gyűjtöttem.

Az 2001-2011 közötti időszakban a meddőségi centrumok számának növekedésével az asszisztált reprodukciós technikák jobban hozzáférhetővé váltak. A jogszabályok a perinatalis időszak kezdetét a 24. hétben határozzák meg. Az adatgyűjtés ebben a periódusban strukturáltan, előre meghatározott adatokra kiterjedve, prospektíven történt.

3.3. A vizsgált jellemzők definíciói

A hosszú vizsgálati időszak ellenére a terhesgondozás alapelvei azonosak voltak a vizsgált csoportokban, és a neonatológai ellátás alapvető módszerei (lélegeztetés, surfactant kezelés) is kezdettől fogva elérhetők voltak. Ezek határozzák meg az anyai kimenetelt és a halálozási mutatókat rövid távon. Az újszülött morbiditási adatokat is

vizsgáltam, azonban megjegyzendő, hogy a neonatológiai ellátás jelentős szemléletváltozáson ment keresztül.

Értekezésemben a demográfiai és szülészeti kórelőzményi adatokon (anyai életkor a szüléskor, korábbi szülések száma, fogamzás módja) kívül elemeztem a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények (hypertonia, terhességi cukorbetegség, vesebetegség, hematológiai eltérések, cholestasis, bőrelváltozások) előfordulását, a fenyegető koraszülés, illetve az idő előtti burokrepedés gyakoriságát, a kórjóslat javítása érdekében alkalmazott beavatkozások (cerclage, szteroid profilaxis) arányát, a hospitalizációval összefüggő adatokat (progresszív/területi/személyhez kötődő beteg, felvétel indoka, terhességi kor a kórházi felvételkor, a hospitalizáció időtartama a szülésig, illetve azt követően), a perinatalis adatokat (terhességi kor a szüléskor, kora-, éretlen kora-, illetve igen éretlen koraszülések aránya, születési súly, kis súlyú, igen kis súlyú és igen-igen kis súlyú újszülöttek aránya, szülés módja, Apgar-érték, perinatalis halálozási mutatók, fejlődési rendellenességek aránya), a szülés után fellépő szövődmények (vérzés, láz, hematológiai eltérések), illetve azok kezelésére alkalmazott beavatkozások (transzfúzió, műtétek) gyakoriságát, valamint az újszülötteknél észlelt kórképek (intraventricularis vérzés, transitoricus tachypnoe, respiratiós distress szindróma, pneumothorax, pneumonia/sepsis, bronchopulmonalis dysplasia, enterocolitis necrotisans, ductus Botalli persistens, icterus, anaemia közvetlenül a születés után) előfordulását és az oxigénterápia/lélegeztetés gyakoriságát. Megvizsgáltam azon terhesek számát is, akik legalább egy gyermeket hazavihettek a hármasiker-terhesség befejeződése után („take home baby” arány).

A terhességi kort asszisztált reprodukciós technika alkalmazása esetén a fogamzás ismert időpontja alapján, egyébként pedig az utolsó havi vérzés dátuma, illetve az első trimeszteri ultrahangvizsgálat alapján határoztam meg.

A kettes- és hármasiker-terhesek gondozásának protokollja a teljes vizsgálati időszak alatt nem változott jelentősen. A többesfogamzás megállapítása ultrahangvizsgálattal történt, minden esetben az első trimeszterben. A terhesgondozás során általában havonta, a 20. terhességi hét után gyakrabban, 2-3 hetente ellenőriztük a többesterhességet viselő váradósokat. A diagnózis felállítása után a várandósoknak a fizikai aktivitás csökkentését, illetve keresőképtelen állományt javasoltunk, azonban a panaszmentes kettes- és hármasiker-terhesek kórházi felvételének időpontjára

vonatkozóan nem volt egységes gyakorlat. A felvétel szükségességének megítélése individuálisan történt. Panasz esetén a kettes-, illetve hármas-ikreket viselő terheseket hospitalizáltuk.

1995-től válogatott esetekben, 1998-tól pedig minden hármasiker-terhest, akit már koraterhesen intézetünkben gondoztunk, felvilágosítottunk a kettesiker-terhességre történő redukció lehetőségéről.

Rutinszerű HIV-szűrés nem volt része a terhesgondozásnak, azonban a meddőségi kezelést megelőző kivizsgálás során minden esetben történt HIV-vizsgálat.

Rutinszerűen az első trimeszterben, a 16-18. héten, a 20-24. héten, majd ezt követően 4 hetente, illetve közvetlenül a szülés előtt vagy alatt, valamint a szülés után 12-24 órával történt laboratóriumi automatával teljes vérkép vizsgálat EDTA-val (etiléndiamin-tetraacetát) alvadásgátolt vérből, így a vérlemezkeszám változásait a terhesség teljes időtartama alatt, valamint a szülés utáni időszakban is követni lehetett.

Thrombocytopeniát 150000/µl alatti vérlemezkeszám esetén véleményeztem. A pseudothrombocytopenia kizárására minden ilyen esetben citráttal alvadásgátolt vérből is végeztünk thrombocytaszám meghatározást, illetve számos esetben történt perifériás vérkenetben thrombocytaszám ellenőrzés számolással. Thrombocytopenia esetén, amennyiben transitoricus terhességi hypertoniát, praeeclampsiát vagy HELLP szindrómát nem lehetett megállapítani, hematológiai konzílium is történt az immunológiai okok (szisztémás lupus erythematosus, antifoszfolipid szindróma), a gyógyszer okozta thrombocytopenia, illetve az idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) felderítésére. Egyéb ok hiányában terhességi (gesztációs) thrombocytopeniát vélelmeztem. Az alacsony thrombocytaszám önmagában nem képezte a terhesség befejezésének javallatát.

Thrombocytopenia esetén hetente, szükség esetén gyakrabban, akár naponta ellenőriztük a vérlemezkeszámot. Amennyiben egy terhesnél egy adott terhességi héten több thrombocytaszám adat állt rendelkezésre, csak a legalacsonyabb értéket vettem figyelembe. Vizsgálatunk során a 16. terhességi hét előtt nem észleltem thrombocytopeniát, ezért csak a 16. terhességi hét utáni thrombocytaszám értékeket elemeztem.

Enyhe thrombocytopeniát 100000-149000/µl vérlemezkeszám esetén, középsúlyos, illetve súlyos thrombocytopeniát 70000-99000/µl, illetve 70000/µl alatti

vérlemezkeszám esetén véleményeztem. A terhesség során észlelt legalacsonyabb thrombocytaszám alapján soroltam a betegeket az egyes csoportokba.

Praeeclampsiát akkor állapítottam meg, ha a vérnyomás a 20. terhességi hét után 6 óra különbséggel mérve, legalább kétszer 140/90 Hgmm feletti volt, vagy a systolés vérnyomás legalább 30, illetve a diastolés vérnyomás legalább 15 Hgmm-rel emelkedett, és legalább 0,3 g/nap fehérjeürítést észleltem. Transitoricus terhességi hypertonia volt a diagnózis, ha proteinuria nem kísérte a 20. terhességi hét utáni vérnyomás-emelkedést, és a gyermekágyas időszak végére, legkésőbb a szülés után 6 héttel a vérnyomás normalizálódott. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) szindróma diagnózisát akkor állítottam fel, ha a thrombocytaszám 150000/µl alá süllyedt, a szérum transzamináz enzimek (GOT, GPT) szintje meghaladta a 70 NE/l-t, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szint pedig a 600 NE/l-t. Terhesség által kiváltott hypertoniának a praeeclampsiát, a transitoricus terhességi hypertoniát és a HELLP szindrómát tekintettem.

1997-ig a terhességi cukorbetegséget 50 g-os tesztreggeli elfogyasztása után 1 órával mért vércukorértékkel szűrtük, diagnosztikus vizsgálatként a 100 g glükóz elfogyasztása után 60, 120 és 180 perccel mért vércukorértékeket alkalmaztuk (100 g-os OGTT). 1998 óta a 75 g glükóz elfogyasztása után két órával mért vércukorszintet, mint szűrő- és diagnosztikus vizsgálatot alkalmazzuk (75 g-os OGTT). Terhességi cholestasist az egész testre kiterjedő, más okkal nem magyarázható, bőrtünetek nélküli pruritus esetén állapítottam meg. Laboratóriumi jellemzőt nem használtam diagnosztikus kritériumként [43, 44], bár az esetek nagy részében a szérum transzaminázok szintje és/vagy a bilirubinszint magasabb volt. A terhesség által kiváltott, viszkető urticaria-szerű bőrelváltozás (pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy, PUPPP) diagnózisát morfológiai jegyek alapján mindig bőrgyógyász állította fel.

Vérszegénységet 10 g/dl hemoglobin érték alatt véleményeztem.

Fenyegető koraszülés diagnózisát állapítottam meg, ha 30 perc alatt négy, legalább 30 másodpercig tartó méhösszehúzódás jelentkezett. Fenyegető koraszülés tünetei esetén a tocolysis minden esetben infúzióban adott magnézium-szulfáttal történt. A 24-33. terhességi héten, amennyiben fenyegető koraszülés tünetei jelentkeztek, a várandósok szteroid profilaxist (12 mg betamethason vagy dexamethason, két egymást

követő napon) kaptak a magzati tüdő érésének felgyorsítása céljából. Ezt rutinszerűen nem ismételtük, csak akkor, ha a profilaxist követő egy héten túl a fenyegető koraszülés tünetei ismétlődtek. A méhnyak megrövidülését és a belső méhszáj tölcsérszerű tágulatát ultrahangvizsgálattal nem szűrtük. Profilaktikus cerclage műtét végzése nem volt általános gyakorlat. Ha mégis sor került ilyen beavatkozásra, az McDonald-féle módszerrel történt. A betegek folsav- és vaspótlást szinte minden esetben kaptak.

A kettesiker-terhesség önmagában nem képezte császármetszés javallatát, legfeljebb társjavallatként vettük számításba. Amennyiben az „A" magzat nem koponyavégű hosszfekvésben helyezkedett el vagy az A" magzat koponyavégű fekvésben helyezkedett el, a „B" magzat pedig harántfekvésben, akkor a szülés megindulásakor vagy legkésőbb a 38. héten császármetszést végeztünk. Ha koponyavégű hosszfekvésben elhelyezkedő „A" magzat mellett a „B" magzat medencevégű hosszfekvésben helyezkedett el, társjavallat esetén, gyakorlatilag az esetek többségében szintén császármetszés volt a szülés módja. Ha mindkét magzat koponyavégű hosszfekvésben helyezkedett el, a császármetszés egyéb társjavallata hiányában hüvelyi szülésbe engedtük a kettesiker-terheseket, legkésőbb a 38. héten azonban megindítottuk a szülést. Anyai vagy magzati szövődmény jelentkezése esetén császármetszés volt a szülés módja. A 24. hét előtti koraszüléseket, ahol a császármetszés várhatóan nem javította volna a magzatok túlélési esélyeit, hüvelyi úton vezettük.

A hármasiker-terhességeket általában császármetszéssel fejeztük be a szülés megindulásakor, anyai vagy magzati szövődmény jelentkezésekor, illetve legkésőbb a 36. hét elérésekor. Ha az egyik magzat elhalt, a kettesiker-terhességeknél alkalmazott elvek szerint vezettük a szülést. A 24. hét előtti koraszüléseket, ahol a császármetszés nem jelentett volna előnyt a magzatok számára, hüvelyi úton vezettük.

A szülés után, illetve a korai gyermekágyas időszakban súlyosnak tartottam a vérzést, ha a beteg transzfúziót igényelt a vérzés mennyisége miatt, vagy műtét (hysterectomia, illetve a. hypogastrica ligatura) történt a konzervatív módszerekkel uralhatatlan vérzés miatt.

Koraszülésnek a 37. terhességi hét betöltése előtt lezajló szüléseket tekintettem. Éretlen koraszülésnek a 32. hét előtti, igen éretlen koraszülésnek a 28. hét előtti szüléseket tartottam. A kis súlyú újszülöttekhez (LBW) a 2500 g-nál kisebb születési

súlyú újszülötteket soroltam. Igen kis súlyúnak (VLBW) az 1500 g alatti, igen-igen kis súlyúnak (ELBW) az 1000 g alatti újszülötteket tekintettem.

A terhességi korhoz képest a növekedésben visszamaradt (retardált) magzatok arányát nem határoztam meg, mivel nem áll rendelkezésre a hazai hármasiker-populáció adatait tartalmazó súlypercentilis görbe.

Késői magzati halálozásnak a harmadik trimeszterben méhen belül elhalt magzatok számát tekintettem 1000 magzatra vonatkoztatva. Korai neonatalis halálozásnak a megszületést követő első 168 óra során elvesztett újszülöttek számát, késői neonatalis mortalitásnak pedig a 2-4. héten meghalt újszülöttek számát tekintettem 1000 élveszületett újszülöttre vonatkoztatva. A teljes neonatalis halálozást a korai és késői neonatalis halálozás összege adta. A perinatalis halálozást a méhen belül elhalt magzatok és az első élethéten meghalt újszülöttek számának az összes magzat számához viszonyított arányaként definiáltam. A tisztított perinatalis halálozás számításakor nem vettem figyelembe a súlyos fejlődési rendellenességgel született, valamint a 24. hét előtt, illetve 500 g alatti testsúllyal született újszülötteket. A fejlődési rendellenességek gyakoriságának számításakor csak a major anomáliákat (kromoszóma rendellenességek, strukturális anomáliák) vettem figyelembe.

Az újszülöttek első ellátását mindig neonatológus végezte, ő állapította meg az egyperces és ötperces Apgar-értéket. Az intraventricularis vérzés (I-IV. stádium) diagnózisát koponya-ultrahangvizsgálat alapján állítottuk fel. Transitoricus tachypnoét állapítottunk meg, ha 24 óránál rövidebb ideig igényelte az újszülött a lélegeztetés/oxigénterápia valamely formáját, és nem voltak respiratiós distress szindrómára utaló radiológiai eltérések. Respiratiós distress szindróma volt a diagnózis, ha a lélegeztetést/oxigénterápiát 24 óránál tovább kellett folytatni és jellegzetes radiológiai eltérések látszottak a mellkasröntgen felvételen. Pneumothoraxot a jellegzetes klinikai tünetek és a radiológiai kép alapján véleményeztünk. Krónikus tüdőelváltozást (bronchopulmonalis dysplasia) akkor állapítottunk meg, ha az újszülött a fogamzást követő 36. héten vagy 28 napos korban is oxigént igényelt. Pneumoniát/sepsist a klinikai kép, a laboratóriumi leletek, a bakteriológiai tenyésztés pozitív eredménye és a radiológiai kép alapján véleményeztünk. Enterocolitis necrotisans volt a diagnózis jellegzetes hasi tünetek és a hasi röntgenfelvételen látszó pneumatosis esetén. Ductus Botalli persistenst auscultatióval és echocardiographiás

vizsgálattal igazolt, indomethacin-kezelést vagy műtétet igénylő esetben állapítottunk meg. Icterust terápiát (fénykezelést vagy parciális vércserét) igénylő szérum bilirubinszint esetén, anaemiát közvetlenül a születés után mért 14 g/dl hemoglobin érték alatt véleményeztünk.

Amennyiben egy újszülöttnél többféle lélegeztetési technikát alkalmaztunk, csak a legsúlyosabb légzészavar kezelésére alkalmazott módszert vettem számba.

3.4. Statisztikai analízis

Az előfordulási gyakoriságokat az esetszám százalékában fejeztem ki. Az egyes jellemzők értékét átlag ± standard deviáció (szórás) alakban adtam meg, nagy szórás esetén a mediánt és az értéktartományt tüntettem fel. Adataimat folyamatos változók esetén kétmintás Student-féle t-próba, kategorikus változók esetén Yates-féle korrekcióval módosított χ^2-próba, illetve kis esetszám esetén (ha az adott jellemző bármelyik értékének várt gyakorisága 5 alatti volt) Fisher exact teszt segítségével hasonlítottam össze. Szignifikánsnak tekintettem a különbséget, ha a kétoldalas *p* érték 0,05-nél kisebb volt.

Egyes jellemzők előfordulási gyakoriságait összevetve meghatároztam a relatív kockázat (RR), illetve az esélyhányados (odds ratio, OR) értékét, melynek megadtam a 95%-os konfidencia intervallumát (CI) is. A vérlemezkeszám változásának trendjét lineáris regresszió segítségével vizsgáltam, és a Pearson-féle korrelációs együtthatóval jellemeztem.

Adataim feldolgozásához és a statisztikai próbák elvégzéséhez Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, Wa.) számítógépes programot használtam.

4. Eredmények

4.1. A hármasiker-terhességek anyai és magzati kórjóslata, valamint annak változása az utóbbi két évtizedben

1990. július 1. és 2011. december 31. között 183 olyan hármasiker-terhesség fejeződött be intézetünkben, amelyben a 18. héten elvégzett ultrahangvizsgálat 3 élő magzatot igazolt. 8 esetben (4,4%) középidős vetélés zajlott le a 20-23. héten, 175 eset (95,6%) szüléssel végződött. Ez képezte a vizsgált populációt.

Utóbbi csoport demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatait az ***1. táblázat***ban foglaltam össze. A hármasiker-terhesek átlagos életkora a szüléskor 30,4±4,0 év volt, a 35 éves vagy idősebb terhesek aránya 16,6%, a nulliparák aránya 79,4%. E három adat nem változott statisztikailag szignifikáns módon a két vizsgált periódusban, 1990-2010, illetve 2001-2011 között, azonban a későbbi időszakban az anyai életkor, a nulliparák és a 35 év feletti terhesek aránya enyhe növekedést mutatott. A kórelőzményben szereplő korábbi szülések száma átlagosan 0,29 volt, a nulliparák arányának növekedésével a korábbi szülések száma csökkent (0,40-ról 0,24-re), ez azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

A vizsgált hármasiker-terhességek 16,6%-a fogant spontán, 81,7%-a meddőségi kezelés eredményeként (***1. táblázat***). A 2001-2011-es időszakban a korábbi periódushoz képest a spontán, illetve az in vitro fertilisatióval fogant trigemini terhességek aránya kismértékben növekedett, ezek a változások azonban nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. Az ovulációindukcióval fogant trigemini terhességek száma viszont szignifikánsan csökkent (p=0,021).

A hármasiker-terhességekben előforduló anyai szövődmények gyakoriságát a ***2. táblázat*** szemlélteti. Terhesség által kiváltott hypertonia az esetek 16,6%-ában fordult elő, 8,0%-ban praeeclampsiát, 6,9%-ban transitoricus terhességi hypertoniát, valamint 1,7%-ban HELLP szindrómát állapítottam meg. Terhességi cukorbetegséggel a hármasiker-terhességek 22,9%-a szövődött. A szülés előtt thrombocytopenia 28,0%-ban, anaemia 17,1%-ban, cholestasis 9,1%-ban fordult elő. PUPPP, azaz terhesség kiváltotta urticaria-szerű bőrelváltozás 8 esetben (4,6%) jelentkezett. A tocolysist igénylő idő előtti méhtevékenység gyakorisága 54,3% volt, idő előtti burokrepedést 33,7%-ban észleltem.

1. táblázat. A hármasiker-terhesek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatai

	1990-2011 n=175		1990-2000 n=50		2001-2011 n=125		$p^{\S}$
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		29,7±4,3		30,7±3,9		NS*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	7/50	14,0%	22/125	17,6%	NS†
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	43/50	86,0%	103/125	82,4%	NS†
Korábbi szülések száma	0,29±0,69		0,40±0,95		0,24±0,51		NS*
Nullipara	139/175	79,4%	39/50	78,0%	100/125	80,0%	NS†
Multipara	36/175	20,6%	11/50	22,0%	25/125	20,0%	NS†
Fogamzás módja							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	24/50	48,0%	76/125	60,8%	NS†
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	7/50	14,0%	15/125	12,0%	NS†
Ovulációindukció	21/175	12,0%	11/50	22,0%	10/125	8,0%	p=0,021†
Spontán fogant	29/175	16,6%	7/50	14,0%	22/125	17,6%	NS†
Nincs adat	3/175	1,7%	1/50	2,0%	2/125	1,6%	

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, NS: nem szignifikáns
§ 1990-2000 vs. 2001-2011

2. táblázat. A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények előfordulási gyakorisága hármasiker-terhességben

	1990-2011 n=175		1990-2000 n=50		2001-2011 n=125		$p^{\S}$
Terhességi hypertonia	29/175	16,6%	11/50	22,0%	18/125	14,4%	NS†
Praeeclampsia	14/175	8,0%	4/50	8,0%	10/125	8,0%	NS‡
Transitoricus hypertonia	12/175	6,9%	6/50	12,0%	6/125	4,8%	NS‡
HELLP szindróma	3/175	1,7%	1/50	2,0%	2/125	1,6%	NS‡
Gesztációs diabetes mellitus	40/175	22,9%	11/50	22,0%	29/125	23,2%	NS†
Pyelonephritis grav.	1/175	0,6%	0/50	0,0%	1/125	0,8%	NS‡
Anaemia	30/175	17,1%	6/50	12,0%	24/125	19,2%	NS†
Thrombocytopenia	49/175	28,0%	11/50	22,0%	38/125	30,4%	NS†
Cholestasis	16/175	9,1%	5/50	10,0%	11/125	8,8%	NS‡
PUPPP	8/175	4,6%	3/50	6,0%	5/125	4,0%	NS‡
Idő előtti méhtevékenység	95/175	54,3%	27/50	54,0%	68/125	54,4%	NS†
Idő előtti burokrepedés	59/175	33,7%	17/50	34,0%	42/125	33,6%	NS†

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, PUPPP: pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy
§ 1990-2000 vs. 2001-2011

Az egyes anyai szövődmények előfordulási gyakorisága stabilnak mutatkozott, nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a két vizsgált időszakban, bár anaemiát, thromobocytopeniát gyakrabban, transitoricus hypertoniát ritkábban észleltem (***2. táblázat***). Anyai haláleset nem fordult elő.

Cerclage műtét az esetek 10,9%-ában (19/175) történt, 2001-2011 között szignifikánsan kevesebb ilyen beavatkozást végeztünk (11/50, 22,0% és 8/125, 6,4%, p=0,006). Fenyegető koraszülés miatt szteroid profilaxisban a hármasiker-terhesek 78,3%-a (137/175) részesült. Ezt a kezelési módszert 2001-2011 között szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk (27/50, 54,0% és 110/125, 88,0%, p<0,001)).

A hármasiker-terhesek átlagosan a 27,0±3,6. terhességi héten kerültek felvételre a klinikára (***3. táblázat***). A felvétel időpontja az 2001-2011-es időszakban közel 2 héttel korábbra tolódott (28,4±4,3 és 26,5±3,1 hét, p=0,006). A szülés előtt a klinikai kezelés időtartama átlagosan 32,5 nap volt, a mediánérték 27 nap. Ez a jellemző enyhe, nem szignifikáns növekedést mutatott 2001-2011-ben (átlag 26,8 és 34,7 nap, medián 12,5 és 33 nap, NS). A postpartum hospitalizáció átlagosan 10,0 nap volt (medián 7,5 nap), mely csökkent (átlagosan 15,2 és 7,9 nap, medián 13 és 7 nap, p<0,001).

A betegek 26,3%-a a progresszív betegellátás keretén belül érkezett klinikánkra, míg 73,7% területi vagy a klinika valamelyik orvosához személyesen kötődő beteg volt. A két vizsgált időszakot összehasonlítva a progresszív ellátás során átvett betegek aránya statisztikailag szignifikánsan csökkent (44,0% és 19,2%, p=0,001). A felvétel indoka legtöbb esetben maga a hármasiker-terhesség volt (59,4%). Ritkábban idő előtti burokrepedés (8,6%) vagy idő előtti méhtevékenység (22,3%) miatt került sor a hospitalizációra. Egyéb okból (az egyik magzat intrauterin elhalása, hypertonia, intrauterin retardáció, magzati distress) a betegek 9,7%-a került felvételre. A felvétel indokául szolgáló okok közül 2001-2011 között az idő előtti burokrepedés és a praenatalis megfigyelés aránya enyhén csökkent, az idő előtti méhtevékenység gyakorisága enyhén növekedett, de egyik változás sem szignifikáns (***3. táblázat***).

A hármasiker-terhességeket az esetek 96,6%-ában (169/175) császármetszéssel fejeztük be. Hüvelyi szülés 2,9%-ban (5/175) fordult elő. Egy esetben (0,6%) az „A” magzat megszületése után történt császármetszés. A terhesség befejezésének oka legtöbbször idő előtti burokrepedés (59/175, 33,7%), idő előtti fájástevékenység (52/175, 29,7%), illetve a 35-36. hét elérése (32/175, 18,3%) volt. Terhesség által

kiváltott hypertonia miatt 6,9%-ban (12/175), fenyegető intrauterin asphyxia miatt 7,4%-ban (13/175) kényszerültünk a terhesség befejezésére.

3. táblázat. A hármasiker-terhesek kórházi kezelésével kapcsolatos adatok

	1990-2011 n=175		1990-2000 n=50		2001-2011 n=125		$p^{\S}$
Hospitalizáció ideje (terhességi hét)	27,0±3,6		28,4±4,3		26,5±3,1		0,006*
Antepartum hospitalizáció tartama (nap)	32,5±27,5		26,8±29,8		34,7±26,4		NS*
medián (tartomány)	27 (1-142)		12,5 (1-91)		33 (1-142)		
Postpartum hospitalizáció tartama (nap)	10,0±7,4		15,2±10,0		7,9±4,7		<0,001*
medián (tartomány)	7,5 (0-58)		13 (4-58)		7 (0-25)		
Felvétel módja							
progresszív	46/175	26,3%	22/50	44,0%	24/125	19,2%	0,001†
területi/saját beteg	129/175	73,7%	28/50	56,0%	101/125	80,8%	
Felvétel indoka							
Idő előtti burokrepedés	15/175	8,6%	8/50	16,0%	7/125	5,6%	0,054†
Idő előtti méhtevékenység	39/175	22,3%	10/50	20,0%	29/125	23,2%	NS†
Megfigyelés	104/175	59,4%	31/50	62,0%	73/125	58,4%	NS†
Egyéb ok	17/175	9,7%	1/50	2,0%	16/125	12,8%	

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, NS: nem szignifikáns
§ 1990-2000 vs. 2001-2011

4. táblázat. A hármasiker-szülésekkel kapcsolatos adatok

	1990-2011 n=175		1990-2000 n=50		2001-2011 n=125		$p^{\S}$
Szülés ideje (hét)	32,14±3,21		32,68±3,25		31,93±3,18		NS*
<28. hét	19175	10,9%	4/50	8,0%	15/125	12,0%	NS†
28-31,9 hét	55/175	31,4%	13/50	26,0%	42/125	33,6%	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	33/50	66,0%	68/125	54,4%	NS†
Élveszületett	515/525		148/150		367/375		NS‡
Intrauterin elhalt	10/525		2/150		8/375		NS‡
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,0±0,9		8,1±0,9		NS*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,2±0,7		9,2±0,7		NS*
Születési súly (g)	1644±511		1728±475		1611±521		0,018*
<500 g	6/515	1,2%	2/148	1,4%	4/367	1,1%	NS‡
500-999 g	57/515	11,1%	9/148	6,1%	48/367	13,1%	0,033†
1000-1499 g	145/515	28,2%	32/148	21,6%	113/367	30,8%	0,047†
1500-2499 g	287/515	55,7%	102/148	68,9%	185/367	50,4%	<0,001†
≥2500 g	20/515	3,9%	3/148	2,0%	17/367	4,6%	NS‡

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ 1990-2000 vs. 2001-2011

A terhességek hossza átlagosan 32,1±3,2 hét volt. A 2001-2011-es periódusban a terhességek hossza rövidebb volt (32,7±3,3 és 31,9±3,2 hét, NS). A hármasiker-terhességek 97,3%-a a 37. terhességi hét előtt, koraszüléssel végződött. Az igen éretlen (<28. hét) koraszülések aránya 10,9% volt, a 28-31,9 héten a trigemini terhességek 31,4%-a fejeződött be (éretlen koraszülés), ugyanakkor 57,7%-ban a 32. héten vagy később jöttek világra a magzatok. Az 1990-2000, illetve 2001-2011 közötti időszakokat összevetve, az éretlen (28-31,9 hét közötti) koraszülések aránya statisztikailag nem mutatott szignifikáns különbséget (26,0% és 33,6%, NS), bár növekedett. Hasonló összefüggés figyelhető meg az igen éretlen (<28. hét) koraszülések gyakoriságát tekintve is (8,0% és 12,0%, NS) (***4. táblázat***).

Az élve születtek egyperces Apgar-értéke 8,1±0,9, ötperces Apgar-értéke 9,2±0,7 volt. Az Apgar-értékek tekintetében nem volt különbség a két vizsgált időszak között.

Az élve született hármasiker-magzatok átlagos születési súlya 1644±511 g volt. A magzatok 28,2%-a igen kis (1000-1499 g) születési súllyal jött világra, a 2500 g feletti magzatok aránya 3,9% volt. Az 2001-2011 közötti időszakban az átlagos születési súly alacsonyabb volt (1728±475 g és 1611±521 g, p=0,018), és szignifikánsan több hármasiker-magzat született igen-igen kis (500-999 g), illetve igen kis (1000-1499 g) születési súllyal (6,1% és 13,1 %, p=0,033, illetve 21,6% és 30,8%, p=0,047) (***4. táblázat***).

A hármasiker-terhességek perinatalis mutatóit az ***5. táblázat*** szemlélteti. A késői magzati halálozás 19,0‰ volt. A korai neonatalis halálozás 46,6‰-nek, a késői 11,7‰-nek, az összesített neonatalis halálozás 58,3‰-nek bizonyult. A perinatalis halálozás 64,8‰, a tisztított perinatalis halálozás 46,6‰ volt. A perinatalis mortalitás, valamint a tisztított perinatalis halálozás magasabb volt az 2001-2011 közötti időszakban, a korai és késői neonatalis halálozás pedig valamelyest csökkent, de ezek a változások nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak.

Súlyos fejlődési rendellenesség a magzatok 9,5‰-énél volt észlelhető (1-1 hernia diaphragmatica, 21-triszómia pitvarkamrai sövényhiánnyal, omphalocele, cor univentriculare és szív-nagyértranszpozíció eset). A szívfejlődési rendellenességek terhességre számított gyakorisága 1,7% (3/175), magzatra számított gyakorisága 3/525 (0,57%).

5. táblázat. A hármasiker-terhességek perinatalis mutatói

	1990-2011 n=525		1990-2000 n=150		2001-2011 n=375		*p*[§]
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	2/150	13,3‰	8/375	21,3‰	NS[‡]
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	7/148	47,3‰	17/367	46,3‰	NS[†]
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	2/148	13,5‰	4/367	10,9‰	NS[‡]
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	9/148	60,8‰	21/367	57,2‰	NS[†]
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	9/150	60,0‰	25/375	66,7‰	NS[†]
Tisztított perinatalis halálozás	24/515	46,6‰	5/146	34,2‰	19/368	51,6‰	NS[†]
Fejlődési rendellenességek	5/525	9,5‰	1/150	6,7‰	4/375	10,7‰	NS[‡]
„Take home baby" arány	170/175	97,1%	48/50	96,0%	122/125	97,6%	NS[‡]

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
[§] 1990-2000 vs. 2001-2011

6. táblázat. A gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények hármasiker-terhesség után

	1990-2011 n=175		1990-2000 n=50		2000-2011 n=125		*p*[§]
Anaemia	81/175	46,3%	16/50	32,0%	65/125	52,0%	0,026[†]
Thrombocytopenia	67/175	38,3%	14/50	28,0%	53/125	42,4%	NS[†]
Vérzés	17/175	9,7%	2/50	4,0%	15/125	12,0%	NS[‡]
Transzfúzió	21/175	12,0%	5/50	10,0%	16/125	12,8%	NS[†]
Láz	19/175	10,9%	6/50	12,0%	13/125	10,4%	NS[†]
Hysterectomia/ ligatura a.hypogastricae	4/175	2,3%	1/50	2,0%	3/125	2,4%	NS[‡]
Műhűri vizsgálat és öblítés	6/175	3,4%	2/50	4,0%	4/125	3,2%	NS[‡]

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
[§] 1990-2000 vs. 2001-2011

A gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények (***6. táblázat***) közül anaemia 46,3%-ban, thrombocytopenia 38,3%-ban, jelentős (500 ml-t meghaladó mértékű) vérzés 9,7%-ban, láz 10,9%-ban lépett fel. A lázas állapot kivételével valamennyi gyermekágyi szövődmény gyakorisága növekedett az 2001-2011 közötti időszakban, a különbség azonban az anaemia kivételével nem szignifikáns. Transzfúzióra 12,0%-ban volt szükség, méheltávolításra és/vagy a. hypogastrica lekötésre négy esetben (2,3%) kényszerültünk, méhűri vizsgálat és öblítés hat esetben (3,4%) történt.

A neonatalis morbiditási adatok hiánytalanul 142 terhességet követően álltak rendelkezésre. E terhességek közül 7 esetben egy magzat méhen belül elhalt, ezért 419 élve született újszülött adatait elemeztem. Megszületés után az újszülöttek 65,9%-a szorult lélegeztetésre vagy tartós O_2 adásra. Az alkalmazott lélegeztetési módszerek megoszlását a ***7. táblázat*** mutatja be. Intracranialis vérzés az újszülöttek 9,5%-ánál, respiratiós distress szindróma 19,1%-ban, transitoricus tachypnoe 5,2%-ban, sepsis vagy pneumonia 63,7%-ban, újszülöttkori sárgaság 37,9%-ban fordult elő (***7. táblázat***). A lélegeztetett vagy tartós O_2 adásra szoruló újszülöttek aránya a 2001-2011 közötti időszakban szignifikánsan növekedett. Gyakrabban észleltem respiratiós distress szindrómát, sepsist/pneumoniát, icterust és anaemiát is. A többi újszülöttkori kórkép gyakorisága nem változott jelentősen.

7. táblázat. A hármasikrek neonatalis morbiditási adatai

	1990-2011 n=419		1990-2000 n=92		2001-2011 n=327		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,9%	36/92	39,1%	240/327	73,4%	<0,001
HFO lélegeztetés	7/419	1,7%	0/92	0,0%	7/327	2,1%	
SIMV	121/419	28,9%	10/92	10,9%	111/327	33,9%	
Mechanikus ventilatio (PEEP)	10/419	2,4%	10/92	10,9%	0/327	0,0%	
CPAP	105/419	25,1%	9/92	9,8%	96/327	29,4%	
Garat O_2	33/419	7,9%	7/92	7,6%	26/327	8,0%	
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	5/92	5,4%	35/327	10,7%	NS†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,2%	6/92	6,5%	15/327	4,6%	NS‡
Respiratiós distress szindróma	80/419	19,1%	7/92	7,6%	73/327	22,3%	0,003†
Pneumothorax	11/419	2,6%	2/92	2,2%	9/327	2,8%	NS‡
Broncopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	1/92	1,1%	11/327	3,4%	NS‡
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	19/92	20,7%	248/327	75,8%	<0,001†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	3/92	3,3%	10/327	3,1%	NS‡
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	0/92	0,0%	25/327	7,6%	0,002‡
Icterus	159/419	37,9%	12/92	13,0%	147/327	45,0%	<0,001†
Anaemia az első életnapon	47/419	11,2%	4/92	4,3%	43/327	13,1%	0,030†

HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns

§ 1990-2000 vs. 2001-2011

4.2. A hármas- és kettesiker-terhességek anyai és magzati kórjóslatának összevetése

Az 1990. július 1. és 2011. december 31. között klinikánkon befejeződött 183 hármasiker-terhesség képezte a vizsgált populációt. 8 esetben (4,4%) középidős vetélés zajlott le a 20-23. héten, 175 eset (96,6%) szüléssel végződött.

2004. október 1. és 2005. december 31. között 206 olyan kettesiker-terhesség fejeződött be klinikánkon, amelyben a 18. héten elvégzett ultrahangvizsgálat 2 élő magzatot igazolt. 9 esetben középidős vetélés zajlott le a 18-23. héten (4,4%), 197 eset (95,6%) végződött szüléssel. A középidős vetélések (18-23. hét) arányát tekintve nem volt különbség a két csoport között (RR: 1,0, 95% CI: 0,39-2,54, NS).

A szüléssel végződött hármas- és kettesiker-terhességek (175 és 197 eset) demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatait az ***8. táblázat***ban foglaltam össze. Az átlagos anyai életkor (30,4±4,0 és 30,6±5,2 év, NS) és a 35 éves vagy idősebb terhesek aránya (16,6% és 21,8%, NS) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A hármasiker-csoportban kisebb volt a korábbi szülések száma (0,3±0,7 és 0,5±0,8, p=0,002) és a multiparák aránya (20,6% és 37,6%, p<0,001). A szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant terhességek aránya a hármasiker-csoportban volt nagyobb (57,1% és 31,5%, p<0,001), hasonlóképpen az inseminatióval (12,6% és 6,1%, p=0,047), illetve gyógyszeres ovulációindukcióval fogant terhességek aránya is (12,0% és 4,6 %, p=0,015), a spontán fogamzások aránya pedig a kettesiker-csoportban (16,6% és 56,8%, p<0,001) bizonyult magasabbnak.

Az anyai szövődmények gyakoriságát vizsgálva, a legtöbb jellemző esetén nem találtam szignifikáns különbséget a két csoport között, bár a legtöbb szövődmény többször fordult elő a hármasiker-terhességek körében (***9. táblázat***). Transitoricus terhességi hypertonia gyakrabban fordult elő a hármasiker-terhesek között (6,9% és 1,5%, p=0,02; RR: 4,50, 95% CI: 1,29-15,70), noha a terhesség által kiváltott hypertonia gyakorisága nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a két csoportban (16,6% és 10,7%, NS; RR: 1,55, 95% CI: 0,92-2,62). Terhességi cukorbetegséget (22,9% és 12,2%, p=0,010; RR: 1,88, 95% CI: 1,18-2,98), thrombocytopeniát (28,0% és 13,7%, p=0,001; RR: 2,04, 95% CI: 1,34-3,12), PUPPP-t (4,6% és 0,5%, p=0,015; RR: 9,01, 95% CI: 1,14-71,29) és idő előtti fájásokat (54,3% és 35,0%, p<0,001; RR: 1,55, 95% CI: 1,23-1,96) gyakrabban tapasztaltam a hármasiker-terhességek esetében.

8. táblázat. A kettes- és hármasiker-terhesek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatai

	Hármasiker-terhességek n=175		Kettesiker-terhességek n=197		$p^{\S}$
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		30,6±5,2		NS*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	43/197	21,8%	NS†
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	154/197	78,2%	NS†
Korábbi szülések száma	0,3±0,7		0,5±0,8		0,002*
Nullipara	139/175	79,4%	123/197	62,4%	<0,001†
Multipara	36/175	20,6%	74/197	37,6%	<0,001†
Fogamzás					
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	62/197	31,5%	<0,001†
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	12/197	6,1%	0,047†
Ovulációindukció	21/175	12,0%	9/197	4,6%	0,015†
Spontán	29/175	16,6%	112/197	56,8%	<0,001†
Nincs adat	3/175	1,7%	2/197	1,0%	

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, NS: nem szignifikáns, § kettes- vs. hármasiker-terhesség

Cerclage műtét (19/175; 10,9% és 7/197; 3,6%, p=0,011) és szteroid profilaxis (137/175; 78,3% és 96/197; 48,7%, p<0,001) is gyakrabban történt a hármasiker-terhességek során.

A gyermekágyban az anyai szövődmények, illetve beavatkozások gyakorisága nem különbözött a két vizsgált csoportban (***10. táblázat***), postpartum lázas állapotot (10,9% és 4,1%, p=0,020; RR: 2,67, 95% CI: 1,20-5,95) és thrombocytopeniát (38,3% és 23,9%, p=0,004; RR: 1,60, 95% CI: 1,17-2,19) azonban gyakrabban észleltem a hármasiker-csoportban.

A kettesiker-terhességek nagyobb hányada került más intézményből, a progresszív ellátás keretén belül klinikánkra (46/175; 26,3% és 83/197; 42,1%, p=0,002). A hármasiker-terhességek nagyobb része (104/175; 59,4%) panaszmentesen, megfigyelés céljából került klinikai felvételre. Kettesiker-terhességek esetében ez az arány 49/197; 24,9% volt (p<0,001). A hármasiker-terhesek csoportjában a hospitalizáció korábban történt (27,0±3,6 és 31,7±3,5 terhességi hét, p<0,001), a kórházi kezelés a terhesség alatt (medián 27 és 4 nap, p<0,001) és a gyermekágyas időszakban (medián 7,5 és 5 nap, p<0,001) is hosszabb volt.

9. táblázat. A terhesség alatt előforduló anyai szövődmények gyakorisága kettes- és hármasiker-terhességben

	Hármasiker-terhességek n=175		Kettesiker-terhességek n=197		RR	95% CI	$p^{\S}$
Hypertonia	30/175	17,1%	26/197	13,2%			
Terhességi hypertonia	29/175	16,6%	21/197	10,7%	1,55	0,92-2,62	NS†
Praeeclampsia	14/175	8,0%	17/197	8,6%	0,93	0,47-1,83	NS†
Transitoricus hypertonia	12/175	6,9%	3/197	1,5%	4,50	1,29-15,70	0,02†
HELLP szindróma	3/175	1,7%	1/197	0,5%	3,38	0,35-32,17	NS‡
Hypertonia chronica	1/175	0,6%	4/197	2,0%			
Superimposed praeeclampsia	0/175	0,0%	1/197	0,5%			
Diabetes mellitus	41/175	23,4%	25/197	12,7%			
Gesztációs diabetes	40/175	22,9%	24/197	12,2%	1,88	1,18-2,98	0,010†
Terhesség előtt fennálló diabetes	1/175	0,6%	1/197	0,5%			
Pyelonephritis grav.	1/175	0,6%	2/197	1,0%	0,56	0,05-6,15	NS‡
Anaemia	30/175	17,1%	30/197	15,2%	1,13	0,71-1,79	NS†
Thrombocytopenia	49/175	28,0%	27/197	13,7%	2,04	1,34-3,12	0,001†
Cholestasis	16/175	9,1%	16/197	8,1%	1,13	0,58-2,18	NS†
Idő előtti méhtev.	95/175	54,3%	69/197	35,0%	1,55	1,23-1,96	<0,001†
Idő előtti burokrepedés	59/175	33,7%	71/197	36,0%	0,94	0,71-1,24	NS†
PUPPP	8/175	4,6%	1/197	0,5%	9,01	1,14-71,29	0,015‡

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, PUPPP: pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy, RR: relatív kockázat, CI: konfidencia intervallum, § kettes- vs. hármasiker-terhesség

10. táblázat. A gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények gyakorisága kettes- és hármasiker-terhesség után

	Hármasiker-terhességek n=175		Kettesiker-terhességek n=197		RR	95% CI	$p^{\S}$
Anaemia	81/175	46,3%	95/197	48,2%	0,96	0,77-1,19	NS†
Thrombocytopenia	67/175	38,3%	47/197	23,9%	1,60	1,17-2,19	0,004†
Vérzés	17/175	9,7%	19/197	9,6%	1,01	0,44-1,88	NS†
Transzfúzió	21/175	12,0%	22/197	11,2%	1,07	0,61-1,89	NS†
Láz	19/175	10,9%	8/197	4,1%	2,67	1,20-5,95	0,020†
Retentio cotyledonis	4/175	2,3%	3/197	1,5%	1,50	0,34-6,61	NS‡
Hysterectomia/ligatura aa.hypogastricae	4/175	2,3%	6/197	3,1%	0,75	0,22-2,62	NS‡
Abrasio	6/175	3,4%	4/197	2,0%	1,69	0,48-5,89	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, RR: relatív kockázat, CI: konfidencia intervallum, § kettes- vs. hármasiker-terhesség

Hármasiker-terhességben a terhesség rövidebb ideig tartott (32,3±3,2 és 33,8±3,7 hét, p<0,001), az igen éretlen (10,9% és 7,6%, NS; RR: 1,43, 95% CI: 0,75-2,72), illetve éretlen koraszülések (31,4% és 24,9%, NS; RR: 1,26, 95% CI: 0,91-1,75) aránya azonban nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a két csoportban. A hármasiker-terhességek körében nagyobb volt a császármetszések aránya (96,6% és 81,2%, p<0,001), és alacsonyabb volt az egy- és ötperces Apgar-érték is (8,1±0,9 és 8,4±0,9, p<0,001, valamint 9,2±0,8 és 9,4±0,8, p<0,001).

Az átlagos születési súly a kettesiker-csoportban nagyobb volt (1644±506 és 2031±697 g, p<0,001). Az igen-igen kis súlyú újszülöttek arányában nem volt különbség (11,1% és 10,3%, NS; RR: 1,08, 95% CI: 0,73-1,59), azonban az igen kis súlyú újszülöttek a hármasiker-csoportban nagyobb arányban fordultak elő (28,2% és 15,5%, p<0,001; RR: 1,81, 95% CI: 1,38-2,38) (***11. táblázat***).

Hármasiker-csoportunkban tizenegy esetben találtam egy monochorialis ikerpárt is tartalmazó diplacentaris, dichorialis, triamnialis lepényszerkezetet (11/175; 6,3%), minden más esetben trichorialis volt a placenta. A kettesiker-csoportban legalább 20 esetben (10,2%) volt monoplacentaris, monochorialis, diamnialis a lepény, 23 esetben (11,7%) nem volt ismert a placenta szerkezete, 154 esetben (78,2%) pedig dichorialis lepényszerkezetet állapítottam meg. A kettesiker-csoportban nagyobb arányban fordult tehát elő monochorialis lepényszerkezet (6,3% és 10,2%, NS).

A korai neonatalis halálozás kivételével, amely a hármasiker-csoportban magasabb volt (46,6‰ és 13,2‰, p=0,009; RR: 2,61, 95% CI: 1,01-6,76,), a szülés körüli halálozási mutatók tekintetében nem találtam szignifikáns különbséget a hármas- és kettesiker-terhességek között. A késői magzati halálozás a hármasiker-csoportban volt kisebb, a neonatalis teljes halálozás, a perinatalis halálozás és a tisztított perinatalis halálozás a kettesiker-csoportban. A fejlődési rendellenességek aránya hasonló volt a két csoportban (0,95% és 2,0%, NS; RR: 0,94, 95% CI: 0,15-1,42). A hármas- és kettesiker-terhességekből hasonló arányban született legalább egy olyan gyermek, aki túlélte az újszülött kort (take home baby arány 92,9% és 94,2%, NS) (***12. táblázat***).

11. táblázat. A kettes- és hármasiker-szülésekkel kapcsolatos adatok

	Hármasiker-terhességek n=175		Kettesiker-terhességek n=197		RR	95% CI	$p^{\S}$
Szülés ideje (hét)	32,1±3,2		33,8±3,7				<0,001*
<28. hét	19/175	10,9%	15/197	7,6%	1,43	0,75-2,72	NS†
28-31,9 hét	55/175	31,4%	49/197	24,9%	1,26	0,91-1,75	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	133/197	67,5%	0,85	0,73-1,00	0,065†
Szülés módja							
Császármetszés	169/175	96,6%	160/197	81,2%	1,19	1,11-1,28	<0,001†
Per vias nat.	5/175	2,9%	36/197	18,3%			
Per vias nat.+ SC	1/175	0,6%	1/197	0,5%			
Magzatok száma	525		394				
Intrauterin elhalás	10/525	1,9%	14/394	3,6%	0,54	0,24-1,19	NS†
Élveszületés	515/525	98,1%	380/394	96,5%	1,02	0,99-1,04	NS†
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,4±0,9				<0,001*
Apger (5 perces)	9,2±0,7		9,4±0,8				<0,001*
Születési súly (g)	1644±511		2031±697				<0,001*
<500 g	6/515	1,2%	1/380	0,3%			
500-999 g	57/515	11,1%	39/380	10,3%	1,08	0,73-1,59	NS†
1000-1499 g	145/515	28,2%	59/380	15,5%	1,81	1,38-2,38	<0,001†
1500-2499 g	287/515	55,7%	160/380	42,1%	1,32	1,15-1,52	<0,001†
≥2500 g	20/515	3,9%	121/380	31,8%	0,12	0,08-0,19	<0,001†

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, NS: nem szignifikáns, RR: relatív kockázat, CI: konfidencia intervallum, SC: sectio caesarea, § kettes- vs. hármasiker-terhesség

12. táblázat. A kettes- és hármasiker-terhességek perinatalis mutatói

	Hármasiker-magzatok n=525		Kettesiker-magzatok n=394		RR	95% CI	$p^{\S}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,1‰	14/394	35,5‰	0,54	0,24-1,19	NS†
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	5/380	13,2‰	2,61	1,01-6,76	0,009†
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	6/380	15,8‰	0,74	0,24-2,67	NS†
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	11/380	29,0‰	2,01	1,02-3,96	0,056†
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	19/394	48,2‰	1,34	0,78-2,32	NS†
Tisztított perinatalis halálozás	24/514	46,7‰	16/390	41,0‰	1,14	0,61-2,11	NS†
Fejlődési rendellenesség.	5/525	9,5‰	8/394	20,3‰	0,47	0,15-1,42	NS†
„Take home baby" arány	170/183	92,9%	194/206	94,2%	0,99	0,94-1,04	NS†

† χ^2-próba, NS: nem szignifikáns, RR: relatív kockázat, CI: konfidencia intervallum,
§ kettes- vs. hármasiker-terhesség

4.3. Az első trimeszterben azonosítható kockázati tényezők elemzése hármasiker-terhességben

4.3.1. Az anyai életkor, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A vizsgált 175 fős hármasiker-terhes populációban 29 beteg volt 35 éves vagy annál idősebb (35-39 éves) a szüléskor (16,6%), 146 várandós pedig 35 évnél fiatalabb (18-34 éves) (83,4%). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a korábbi szülések száma, illetve a még nem szült terhesek aránya tekintetében. A spontán fogant terhességek aránya mindkét csoportban hasonló volt, azonban több 35 év feletti várandós hármasiker-terhessége fogant szervezeten kívüli megtermékenyítéssel (88,5% és 52,7%, p=0,015) (***13. táblázat***).

A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények (***14. táblázat***) hasonló arányban voltak megfigyelhetők a két vizsgált csoportban. Terhesség által kiváltott hypertonia, gesztációs diabetes a 35 év felettieknél, idő előtti burokrepedés, valamint idő előtti méhtevékenység pedig a 35 év alattiaknál jelentkezett gyakrabban, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

Mind a 35 év felettieknél, mind pedig a 35 év alattiaknál a hármasiker-szülések döntő többsége császármetszéssel történt. Nem volt különbség a két csoport között a szüléskor betöltött átlagos terhességi kort tekintve (32,6±2,9 és 32,3±3,3 hét, NS). Az igen éretlen (6,9% és 11,6%, NS; OR: 0,56, 95% CI: 0,12-2,58), valamint az éretlen koraszülések (27,6% és 32,2%, NS; OR: 0,80, 95% CI: 0,33-1,94) arányában sem volt szignifikáns különbség, bár mindkét jellemző a 35 év felettieknél mutatott kedvezőbb értéket. A méhen belüli elhalások aránya a két vizsgált csoportban megegyezett. Az élveszületett újszülöttek átlagos születési súlya nagyobb volt a 35 év feletti betegek csoportjában (1771±515 és 1619±507 g, p=0,012). Az igen-igen kis súlyú (9,4% és 11,4%, NS; OR: 0,81, 95% CI: 0,37-1,77), valamint az igen kis súlyú újszülöttek aránya (25,9% és 28,6%, NS; OR: 0,87, 95% CI: 0,51-1,48) is alacsonyabb volt ebben a csoportban, de egyik eltérés sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A 35 év feletti várandósok újszülöttjeinek egypereces és ötperces Apgar-értéke magasabb volt (8,3±0,8 és 8,0±0,9, p=0,058, valamint 9,4±0,7 és 9,2±0,7, p=0,064) (***15. táblázat***).

13. táblázat. A 35 éves vagy annál idősebb, illetve a 35 év alatti várandósok által kiviselt hármasiker-terhességek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatai

	Teljes hármasiker-populáció n=175		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=29		35 év alatti anyai életkor n=146		p[§]
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		36,1±1,3		29,3±3,4		
A korábbi szülések száma	0,3±0,7		0,3±0,6		0,3±0,7		
Nullipara	139/175	79,4%	20/29	69,0%	119/146	81,5%	NS[†]
Multipara	36/175	20,6%	9/29	31,0%	27/146	18,5%	NS[†]
A fogamzás módja							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	23/29	88,5%	77/146	52,7%	0,015[†]
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	2/29	6,9%	20/146	13,7%	NS[‡]
Ovulációindukció	21/175	12,0%	1/29	3,5%	20/146	13,7%	NS[‡]
Spontán fogant	29/175	16,6%	3/29	10,3%	26/146	17,8%	NS[‡]
Nincs adat	3/175	1,7%	0/29	0,0%	3/146	2,1%	

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
[§] 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

14. táblázat. Az egyes anyai szövődmények terhesség alatti előfordulási gyakorisága hármasiker-terhességben 35 éves vagy annál idősebb, illetve a 35 év alatti anyai életkor esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=175		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=29		35 év alatti anyai életkor n=146		*p*[§]
Terhességi hypertonia	29/175	16,6%	5/29	17,2%	24/146	16,4%	NS[‡]
Praeeclampsia	14/175	8,0%	2/29	6,9%	12/146	8,2%	NS[‡]
Transitoricus hypertonia	12/175	6,9%	3/29	10,3%	9/146	6,1%	NS[‡]
HELLP szindróma	3/175	1,7%	0/29	0,0%	3/146	2,1%	NS[‡]
Gesztációs diabetes mellitus	40/175	22,9%	7/29	24,1%	33/146	22,6%	NS[†]
Pyelonephritis gravidarum	1/175	0,6%	0/29	0,0%	1/146	0,7%	NS[‡]
Anaemia	30/175	17,1%	4/29	13,8%	26/146	17,8%	NS[‡]
Thrombocytopenia	49/175	28,0%	8/29	27,6%	41/146	28,1%	NS[†]
Cholestasis	16/175	9,1%	3/29	10,3%	13/146	8,9%	NS[‡]
PUPPP	8/175	4,6%	3/29	10,3%	5/146	3,4%	NS[‡]
Idő előtti méhtevékenység	95/175	54,3%	15/29	51,7%	80/146	54,8%	NS[†]
Idő előtti burokrepedés	59/175	33,7%	8/29	27,6%	51/146	34,9%	NS[†]

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, PUPPP: pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy
[§] 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

15. táblázat. A szüléssel kapcsolatos adatok hármasiker-terhességben 35 éves vagy annál idősebb, illetve 35 év alatti anyai életkor esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=175		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=29		35 év alatti anyai életkor n=146		$p^{§}$
Szülés módja							
császármetszés	169/175	96,6%	29/29	100,0%	140/146	95,9%	NS‡
per vias nat.	5/175	2,9%	0/29	0,0%	5/146	3,4%	NS‡
SC és pvn.	1/175	0,6%	0/29	0,0%	1/146	0,7%	NS‡
Szülés ideje (hét)	32,1 ± 3,2		32,6±2,9		32,1±3,3		NS*
<28. hét	19/175	10,9%	2/29	6,9%	17/146	11,6%	NS‡
28-31,9. hét	55/175	31,4%	8/29	25,9%	47/146	32,2%	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	19/29	65,5%	82/146	56,2%	NS†
Magzatok száma	525		87		438		
intrauterin elhalt	10/525	1,9%	2/87	2,3%	8/438	2,4%	NS‡
élve született	515/525	98,1%	85/87	97,7%	430/438	97,6%	NS‡
Születési súly (g) (élve születettek)	1644 ± 511		1772±515		1619±507		0,012*
<500 g	6/515	1,2%	0/85	0,0%	6/430	1,4%	NS‡
500-999 g	57/515	11,1%	8/85	9,4%	49/430	11,4%	NS†
1000-1499 g	145/515	28,2%	22/85	25,9%	123/430	28,6%	NS†
1500-2499 g	287/515	55,7%	51/85	60,0%	236/430	54,9%	NS†
≥2500 g	20/515	1,9%	4/85	4,7%	16/430	3,7%	NS‡
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,3±0,8		8,0±0,9		0,058*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,4±0,7		9,2±0,7		0,064*

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, SC: sectio caesarea
§ 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

16. táblázat. A hármasiker-terhességek perinatalis mutatói 35 éves vagy annál idősebb, illetve 35 év alatti anyai életkor esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=525		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=87		35 év alatti anyai életkor n=438		$p^{§}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	2/87	23,0‰	8/438	18,3‰	NS‡
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	3/85	35,3‰	21/430	48,8‰	NS‡
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	1/85	11,8‰	5/430	11,6‰	NS‡
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	4/85	47,1‰	26/430	60,5‰	NS‡
Perinatalis halálozás	34/525	54,5‰	5/87	57,5‰	29/438	66,2‰	NS†
Tisztított perinat. halálozás	24/514	46,7‰	5/87	57,5‰	19/427	44,5‰	NS‡
Fejlődési rendellenesség.	5/342	14,2‰	2/87	23,0‰	3/438	6,8‰	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

A perinatalis mortalitási jellemzők (***16. táblázat***) nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között. A korai és a teljes neonatalis halálozás, valamint a perinatalis mortalitás (57,5‰ és 66,2‰, NS) alacsonyabb volt a 35 év feletti hármasiker-terhesek csoportjában, ugyanakkor a tisztított perinatalis halálozás magasabbnak bizonyult (57,5‰ és 44,5‰, NS). A 35 év alattiak csoportjában ritkábban fordult elő fejlődési rendellenesség, de a különbség nem szignifikáns.

A gyermekágyas időszakban anaemia, thrombocytopenia ugyan gyakrabban fordult elő a 35 év feletti csoportban, de a puerperalis szövődmények tekintetében nem volt különbség a két vizsgált csoport között (***17. táblázat***).

A neonatalis morbiditási adatok (***18. táblázat***) 419 újszülöttnél álltak rendelkezésre (n=73 és n=346). Kiemelendő, hogy sepsis/pneumonia ritkábban fordult elő a 35 év feletti betegek újszülöttjeinek körében (58,9% és 64,7%, NS; OR: 0,78, 95% CI: 0,47-1,31) és ebben a csoportban lélegeztetésre is ritkábban volt szükség (54,8% és 68,2%, *p*=0,039; OR: 0,57, 95% CI: 0,34-0,94), utóbbi eltérés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A többi újszülöttkori szövődmény közel azonos mértékben fordul elő a két csoportban.

17. táblázat. A gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények hármasiker-terhesség után, 35 éves vagy annál idősebb, illetve 35 év alatti anyai életkor esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=175		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=29		35 év alatti anyai életkor n=146		$p^{\S}$
Anaemia	81/175	46,3%	12/29	41,4%	69/146	47,3%	NS†
Thrombocytopenia	67/175	38,3%	10/29	34,5%	57/146	39,0%	NS†
Vérzés	19/175	9,7%	3/29	10,3%	14/146	9,6%	NS‡
Transzfúzió	21/175	12,0%	3/29	10,3%	15/146	12,3%	NS‡
Láz	19/175	10,9%	3/29	10,3%	18/146	11,0%	NS‡
Retentio	4/175	2,3%	0/29	0,0%	4/146	2,7%	NS‡
Hysterectomia/ ligatura aa.hypogastricae	4/175	2,3%	2/29	6,9%	2/146	1,4%	NS‡
Méhűri vizsgálat és öblítés	6/175	3,4%	0/29	0,0%	6/146	4,1%	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

18. táblázat. A hármasiker-terhességekből élve született újszülöttek neonatalis morbiditási adatai 35 éves vagy annál idősebb, illetve 35 év alatti anyai életkor esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=419		35 éves vagy annál idősebb anyai életkor n=73		35 év alatti anyai életkor n=346		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,9%	40/73	54,8%	236/346	68,2%	0,039†
HFO	7/419	1,7%	0/73	0,0%	7/346	2,0%	
SIMV	121/419	25,1%	19/73	26,0%	102/346	29,5%	
PEEP	10/419	2,4%	0/73	0,0%	10/346	2,9%	
CPAP	105/419	25,1%	16/73	21,9%	89/346	25,7%	
garat O_2	33/419	7,9%	5/73	6,9%	28/346	8,1%	
Respiratiós distress szindróma	80/419	19,1%	12/73	16,4%	68/346	19,7%	NS†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,0%	3/73	4,1%	18/346	5,2%	NS‡
Bronchopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	4/73	5,5%	8/346	2,3%	NS‡
Pneumothorax	11/419	2,6%	3/73	4,1%	8/346	2,3%	NS‡
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	7/73	9,6%	33/346	9,5%	NS†
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	43/73	58,9%	224/346	64,7%	NS†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	3/73	4,1%	10/346	2,9%	NS‡
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	6/73	8,2%	19/346	5,5%	NS‡
Icterus neonatorum	159/419	37,9%	27/73	37,0%	132/346	38,1%	NS†
Anaemia az első életnapon	47/211	11,2%	9/73	12,3%	38/346	11,0%	NS†

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt

§ 35 éves vagy annál idősebb vs. 35 év alatti anyai életkor

HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure, NS: nem szignifikáns

4.3.2. A korábbi szülések száma, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A vizsgált 175 hármasiker-terhes közül 36 (20,6%) esetében szerepelt a kórelőzményben egy vagy több szülés, 139 terhes (79,4%) nem szült korábban. A multiparák, illetve nulliparák átlagos életkora nem különbözött, a 35 éves vagy idősebb terhesek aránya sem mutatott szignifikáns eltérést (25,0% és 14,4%, NS). A multiparák körében ritkább volt a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant terhesség, (36,1% és 62,6%, p=0,008), gyakoribb volt a spontán fogamzás (44,4% és 9,4%, p<0,001) (***19. táblázat***).

A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények közül a multiparák csoportjában ritkábban fordult elő terhesség által kiváltott hypertonia (2,8% és 20,9%, p=0,011), a többi szövődmény gyakorisága nem mutatott szignifikáns eltérést (***20. táblázat***).

Mind a multiparáknál, mind a nulliparáknál a terhesség befejezése döntően császármetszéssel történt. A terhességi kor a szülés időpontjában a multiparáknál szignifikánsan nagyobb volt (33,2±2,9 és 31,9±3,2 hét, p=0,026). Mind az éretlen koraszülések aránya (27,7% és 32,4%, NS; OR: 0,80, 95% CI: 0,36-1,81) mind az igen éretlen koraszülések aránya (5,6% és 12,2%, NS; OR: 0,42, 95% CI: 0,09-1,92) a multiparáknál volt kisebb, de egyik különbség sem volt szignifikáns. A multiparák újszülöttjeinek átlagos születési súlya jelentősen nagyobb volt, mint a nulliparák gyermekeié (1862±512 és 1587±495 g, p<0,001). A korábban már szültek csoportjában kevesebb volt az igen-igen kis súlyú újszülött és az igen kis súlyú újszülött, de egyik eltérés sem volt statisztikailag szignifikáns. A két csoportban az újszülöttek ötperces Apgar-értéke nem különbözött, az egyperces érték a multiparák csoportjában magasabb volt (8,3±0,8 és 8,0±1,0, p=0,016) (***21. táblázat***).

A perinatalis halálozási mutatókban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, de a késői magzati halálozás, a korai, a késői és a teljes neonatalis mortalitás, a perinatalis (46,3‰ és 69,6‰, NS) és tisztított perinatalis halálozás alacsonyabb volt a multiparák körében (***22. táblázat***).

19. táblázat. A multipara, illetve a korábban még nem szült hármasiker-terhesek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatai

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Multiparák n=36		Nulliparák n=139		p[§]
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		31,4±4,6		30,1±3,9		NS*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	9/36	25,0%	20/139	14,4%	NS[†]
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	27/36	75,0%	119/139	85,6%	NS[†]
A fogamzás módja							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	13/36	36,1%	87/139	62,6%	<0,008[†]
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	2/36	5,6%	20/139	14,4%	NS[‡]
Ovulációindukció	21/175	12,0%	5/36	13,9%	16/139	11,5%	NS[‡]
Spontán fogant	29/175	16,6%	16/36	44,4%	13/139	9,4%	<0,001[†]
Nincs adat	3/175	1,7%	0/36	0,0%	3/139	2,2%	

* kétmintás t-próba, [†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
[§] multiparák vs. nulliparák

20. táblázat. Az egyes anyai szövődmények terhesség alatti előfordulási gyakorisága hármasiker-terhességben multiparák, illetve még nem szült várandósok esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Multiparák n=36		Nulliparák n=139		*p*[§]
Terhességi hypertonia	29/175	16,6%	1/36	2,8%	29/139	20,9%	0,011[‡]
Praeeclampsia	14/175	8,0%	1/36	2,8%	13/139	9,4%	NS[‡]
Transitoricus hypertonia	12/175	6,9%	0/36	0,0%	12/139	8,6%	NS[‡]
HELLP szindróma	3/175	1,7%	0/36	0,0%	3/139	2,2%	NS[‡]
Gesztációs diabetes mellitus	40/175	22,9%	8/36	22,2%	32/139	23,0%	NS[†]
Pyelonephritis gravidarum	1/175	0,6%	0/36	0,0%	1/139	0,7%	NS[‡]
Anaemia	30/175	17,1%	8/36	22,2%	22/139	15,8%	NS[†]
Thrombocytopenia	49/175	28,0%	12/36	33,3%	37/139	26,6%	NS[†]
Cholestasis	16/175	9,1%	3/36	8,3%	13/139	9,4%	NS[‡]
PUPPP	8/175	4,6%	2/36	5,6%	6/139	4,3%	NS[‡]
Idő előtti méhtevékenység	95/175	54,3%	20/36	55,5%	75/139	54,0%	NS[†]
Idő előtti burokrepedés	59/175	33,7%	9/36	25,0%	50/139	36,0%	NS[†]

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, PUPPP: pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy
[§] multiparák vs. nulliparák

21. táblázat. A szüléssel kapcsolatos adatok hármasiker-terhességben multiparák, illetve még nem szült várandósok esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Multiparák n=36		Nulliparák n=139		$p^{\S}$
Szülés módja							
császármetszés	169/175	96,6%	36/36	100,0%	133/139	95,7%	NS‡
per vias nat.	5/175	2,9%	0/36	0,0%	5/139	3,6%	NS‡
pvn. és SC	1/175	0,6%	0/36	0,0%	1/139	0,7%	NS‡
Szülés ideje (hét)	32,1 ± 3,2		33,2±2,9		31,9±3,2		0,026*
<28. hét	19/175	10,9%	2/36	5,6%	17/139	12,2%	NS‡
28-31,9 hét	55/175	31,4%	10/36	27,8%	45/139	32,4%	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	24/36	66,7%	77/139	55,4%	NS†
Magzatok száma	525		108		417		
intrauterin elhalt	10	1,9%	1	0,9%	9	2,5%	NS‡
élve született	515	98,1%	107	99,1%	408	97,5%	NS‡
Születési súly (g) (élve születettek)	1644 ± 511		1862±512		1587±495		<0,001*
<500 g	6/515	1,2%	0/107	0,0%	6/408	1,5%	NS‡
500-999 g	57/515	11,1%	6/107	5,6%	51/408	12,5%	NS‡
1000-1499 g	145/515	28,2%	24/107	22,4%	121//408	29,7%	NS†
1500-2499 g	287/515	55,7%	65/107	60,7%	222/408	54,4%	NS†
≥2500 g	20/515	3,9%	12/107	11,2%	8/408	2,0%	<0,001‡
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,3±0,8		8,0±1,0		0.016*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,3±0,7		9,2±0,8		NS*

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, SC: sectio caesarea
§ multiparák vs. nulliparák

22. táblázat. A hármasiker-terhességek perinatalis mutatói multiparák és korábban nem szült várandósok esetén

	Teljes hármasiker-populáció n=525		Multiparák n=108		Nulliparák n=417		$p^{\S}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	1/108	9,3‰	9/417	21,6‰	NS‡
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	4/107	37,4‰	20/408	49,0‰	NS‡
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	1/107	9,3‰	5/408	12,3‰	NS‡
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	5/107	46,7‰	25/408	61,3‰	NS†
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	5/108	46,3‰	29/417	69,6‰	NS†
Tisztított perinat. halálozás	24/514	46,7‰	5/108	46,3‰	19/406	46,8‰	NS†
Fejlődési rendellenesség.	5/525	9,5‰	0/108	0,0‰	5/417	12,0‰	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ multiparák vs. nulliparák

A gyermekágyas időszakban a nulliparáknál gyakrabban fordult elő vérzés, lázas állapot, nagyobb arányban került sor transzfúzióra, ebben a csoportban történtek a postpartum műtétek, de egyik jellemző sem mutat szignifikáns eltérést a két vizsgált csoport között (***23. táblázat***)

A paritás, mint kockázati tényező vizsgálata során a neonatalis morbiditási adatok 416 újszülött esetén álltak rendelkezésre (***24. táblázat***), ebből 89 multipara anyától, 330 nullipara anyától született. Előbbi csoportban jelentősen ritkábban volt szükség lélegeztetésre (50,6% és 70,0%, p<0,001; OR: 0,44, 95% CI: 0,27-0,71), különösen SIMV lélegeztetésre, ritkábban fordult elő respiratiós distress szindróma és intraventricularis vérzés, bár utóbbi két eltérés statisztikailag nem szignifikáns. A nulliparák újszülöttjei körében gyakrabban jelentkezett sepsis/pneumonia (50,6% és 67,3%, p=0,005; OR: 0,50, 95% CI: 0,31-0,80).

23. táblázat. Hármasiker-terhesség után, a gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények multiparáknál és korábban nem szült várandósoknál

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Multiparák n=36		Nulliparák n=139		$p^{\S}$
Anaemia	81/175	46,3%	15/36	41,6%	66/139	47,5%	NS†
Thrombocytopenia	67/175	38,3%	15/36	41,6%	52/139	37,4%	NS†
Vérzés	17/175	9,7%	3/36	8,3%	14/139	10,1%	NS‡
Transzfúzió	21/175	12,0%	1/36	2,8%	20/139	14,4%	NS‡
Láz	19/175	10,9%	2/36	5,6%	17/139	12,2%	NS‡
Retentio	4/175	2,3%	0/36	0,0%	4/139	2,9%	NS‡
Hysterectomia/ligatura aa.hypogastricae	4/175	2,3%	0/36	0,0%	4/139	2,9%	NS‡
Műhűri vizsgálat és öblítés	6/175	3,4%	0/36	0,0%	6/139	4,3%	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ multiparák vs. nulliparák

24. táblázat. Multiparák és korábban nem szült várandósok hármasiker-terhességéből élve született újszülöttek neonatalis morbiditási adatai

	Teljes hármasiker-populáció n=419		Multiparák n=89		Nulliparák n=330		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,9%	45/89	50,6%	231/330	70,0%	<0,001†
HFO	7/419	1,7%	1/89	1,1%	6/330	1,8%	NS‡
SIMV	121/419	28,9%	11/89	12,4%	110/330	33,3%	<0,001†
PEEP	10/419	2,4%	3/89	3,4%	7/330	2,1%	NS‡
CPAP	105/419	25,1%	23/89	25,8%	82/330	24,8%	NS†
garat O_2	33/419	7,9%	7/89	7,9%	26/330	7,9%	NS†
Respiratiós distress szindróma	80/419	19,1%	12/89	13,5%	68/330	20,6%	NS†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,0%	4/89	4,5%	17/330	5,2%	NS‡
Bronchopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	2/89	2,2%	10/330	3,0%	NS‡
Pneumothorax	11/419	2,6%	4/89	4,5%	7/330	2,1%	NS‡
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	5/89	5,6%	35/330	10,6%	NS†
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	45/89	50,6%	222/330	67,3%	0,005†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	0/89	0,0%	13/330	3,9%	NS‡
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	6/89	6,7%	19/330	5,8%	NS†
Icterus neonatorum	159/419	37,9%	26/89	29,2%	133/330	40,3%	NS†
Anaemia az első életnapon	47/419	11,2%	5/89	5,6%	42/330	12,7%	NS†

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, § multiparák vs. nulliparák

HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure, NS: nem szignifikáns

4.3.3. A fogamzás módja, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A vizsgált csoportban (n=175) szervezeten kívüli megtermékenyítéssel 100 hármasiker-terhesség fogant (57,1%), szervezeten belül (spontán, ovulációindukciót, illetve inseminatiót követően) 72 (41,1%). 3 esetben (1,7%) nem volt megállapítható a fogamzás módja, ezért ezeket az eseteket nem vettem figyelembe. Az in vitro fertilisatióval fogant terhesek életkora statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb volt (31,5±3,4 és 29,0±4,5 év, p<0,001), a kórelőzményükben szignifikánsan kevesebb szülés szerepelt (0,1±0,4 és 0,6±1,0, p=0,002), és a nulliparák aránya is nagyobb volt, mint a nem IVF kezeléssel fogantak csoportjában (87,0%, illetve 68,1%, p=0,005). A 35 éves vagy idősebb terhesek gyakorisága is nagyobb volt az IVF kezeléssel fogantak körében (23,1% és 8,3%, p=0,02) (***25. táblázat***).

Terhesség által kiváltott hypertonia és cholestasis gyakrabban fordult elő a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogantak csoportjában. Ezek az eltérések nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak (***26. táblázat***). PUPPP gyakrabban fordult elő az IVF kezeléssel fogantak csoportjában (7,0% és 0,0%, p=0,42).

A nem IVF kezeléssel fogantak csoportjában a betegek nagyobb része (29/72, 40,3%) érkezett a progresszív ellátás keretében intézményünkbe, mint a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogantak esetében (16/100, 16,0%, p<0,001).

A szülések döntő többsége mindkét csoportban császármetszéssel történt. Az átlagos terhességi kor a szüléskor (32,2±3,2 és 32,1±3,3 hét, NS) nem különbözött a két csoportban, és az igen éretlen (<28. hét) koraszülések (11,0% és 11,1%, NS), valamint az éretlen (28-31,9 hét) koraszülések arányában (29,0% és 34,7%, NS) sem észleltem szignifikáns különbséget. Az IVF útján fogantak csoportjában több terhesség jutott el a 32. hétig (60,0% és 54,2%, NS), bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns. A 37. hetet viszont a terhesség 36. héten történő elektív befejezése miatt gyakorlatilag egy terhesség sem érte el egyik csoportban sem. A két csoport között nem volt lényeges különbség az élve születettek átlagos születési súlyában (1661±505 és 1613±510 g, NS), az igen-igen kis súlyú (<1000 g) újszülöttek (12,3% és 13,0%, NS), valamint az igen kis súlyú (1000-1499 g) újszülöttek arányában (27,4% és 29,3%, NS). A magzatok megszületést követő állapotát jellemző egyperces és ötperces Apgar-érték sem különbözött a két csoportban (8,1±0,9 és 8,1±0,9, NS, valamint 9,2±0,8 és 9,3±0,7, NS) (***27. táblázat***).

25. táblázat. A szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhességek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatai

	Teljes hármasiker-populáció n=175		IVF útján fogant n=100		Nem IVF útján fogant n=72		p[§]
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		31,5±3,4		29,0±4,5		<0,001*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	23/100	23,1%	6/72	8,3%	0,02[†]
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	77/100	77,0%	66/72	91,7%	0,02[†]
A korábbi szülések száma	0,3±0,7		0,1±0,4		0,6±1,0		0,002*
Nullipara	139/175	79,4%	87/100	87,0%	49/72	68,1%	0,005[†]
Multipara	36/175	20,6%	13/100	13,0%	23/72	31,9%	0,005[†]
A fogamzás módja							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	100/100	100,0%			
Homológ inseminatio	22/175	12,6%			22/72	30,6%	
Ovulációindukció	21/175	12,0%			21/72	29,2%	
Spontán fogant	29/175	16,6%			29/72	40,3%	
Nincs adat	3/175	1,7%					

[†] χ^2-próba, * kétmintás t-próba
[§] IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

26. táblázat. Az egyes anyai szövődmények terhesség alatti előfordulási gyakorisága szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhességben

	Teljes hármasiker-populáció n=175		IVF útján fogant n=100		Nem IVF útján fogant n=72		*p*[§]
Terhességi hypertonia	29/175	16,6%	20/100	20,0%	9/72	12,5%	NS[†]
Praeeclampsia	14/175	8,0%	10/100	10,0%	4/72	5,6%	NS[†]
Transitoricus hypertonia	12/175	6,9%	7/100	7,0%	5/72	9,9%	NS[†]
HELLP szindróma	3/175	1,7%	3/100	3,0%	0/72	0,0%	NS[‡]
Gesztációs diabetes mellitus	40/175	22,9%	24/100	24,0%	16/72	22,2%	NS[†]
Pyelonephritis gravidarum	1/175	0,6%	1/100	1,0%	0/72	0,0%	NS[‡]
Anaemia	30/175	17,1%	17/100	17,0%	13/72	18,1%	NS[†]
Thrombocytopenia	49/175	28,0%	28/100	28,0%	21/72	29,2%	NS[†]
Cholestasis	16/175	9,1%	11/100	11,0%	4/72	5,6%	NS[†]
PUPPP	8/175	4,6%	7/100	7,0%	0/72	0,0%	0,042[‡]
Idő előtti méhtevékenység	95/175	54,3%	55/100	55,0%	39/72	54,2%	NS[†]
Idő előtti burokrepedés	59/175	33,7%	32/100	32,0%	25/72	34,7%	NS[†]

[†] χ^2-próba, [‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, PUPPP: pruritic urticariform plaques and papules in pregnancy
[§] IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

Bár a késői magzati halálozás (26,7‰ és 4,6‰, NS), a korai neonatalis halálozás (54,8‰ és 37,2‰, NS), a teljes neonatalis mortalitás (61,6‰ és 55,8‰, NS) és a perinatalis halálozás (80,0‰ és 41,7‰, NS) a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant hármasiker-terhességek esetében magasabb volt, a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A tisztított perinatalis halálozás lényegesen nagyobb volt az IVF kezeléssel fogant csoportban (67,6‰ és 14,4‰, p=0,009). Fejlődési rendellenességet a nem in vitro fertilisatióval fogant terhességek esetében észleltem gyakrabban (6,7‰ és 13,9‰, NS) (***28. táblázat***).

A gyermekágyas időszak anyai szövődményeit tekintve, nem találtam különbséget a két vizsgált csoport között, bár vérzés gyakrabban fordult elő a nem IVF kezeléssel fogant csoportban, és transzfúzióra is nagyobb arányban volt szükség. Thrombocytopenia, anaemia viszont az IVF segítségével fogantak körében jelentkezett gyakrabban a gyermekágyas időszakban (***29. táblázat***)

A neonatológiai morbiditási adatok a két csoportból 411 élve született újszülött esetén voltak hozzáférhetőek, 247 gyermek IVF segítségével, 164 pedig szervezeten belül fogant. Az újszülöttek morbiditási adatait tekintve, mindkét csoportban hasonló gyakorisággal volt szükség lélegeztetésre (65,2% és 68,3%, NS) és a légzőrendszerrel összefüggő betegségek (transitoricus tachpnoe, pneumothorax, bronchopulmonalis dysplasia) arányában sem volt jelentős különbség a csoportok között, respiratiós distress szindróma viszont gyakrabban fordult elő a nem IVF kezeléssel fogantak csoportjában (14,6% és 26,2%, p=0,005). Hasonló arányban fordult elő idegrendszeri, gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri, valamint fertőzéses szövődmény és icterus is. Anaemia gyakrabban fordult elő a nem IVF kezeléssel fogantak csoportjában (7,7% és 17,1%, p=0,006), utóbbi különbség szignifikáns (***30. táblázat***).

27. táblázat. A szüléssel kapcsolatos adatok szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhességben

	Teljes hármasiker-populáció n=175		IVF útján fogant n=100		Nem IVF útján fogant n=72		$p^{\S}$
Szülés módja							
császármetszés	169/175	96,6%	96/100	96,0%	70/72	97,2%	NS†
per vias nat. szülés	5/175	2,9%	3/100	3,5%	2/72	2,8%	NS‡
pvn. és SC	1/175	0,6%	1/100	1,0%	0/72	0,0%	NS‡
Szülés ideje (hét)	32,1±3,2		32,2±3,2		32,1±3,3		NS*
<28. hét	19/175	10,9%	11/100	11,0%	8/72	11,1%	NS†
28-31,9 hét	55/175	31,4%	29/100	29,0%	25/72	34,7%	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	60/100	60,0%	39/72	54,2%	NS†
Magzatok száma	525		300		216		
intrauterin elhalt	10/525	1,9%	8/300	2,7%	1/216	0,5%	NS‡
élve született	515/525	98,1%	292/300	97,3%	215/216	99,5%	NS‡
Születési súly (g) (élve születettek)	1644±511		1661±505		1613±510		NS*
<500 g	6/515	1,2%	3/292	1,0%	3/215	1,4%	NS‡
500-999 g	57/515	11,1%	31/292	10,6%	25/215	11,6%	NS†
1000-1499 g	145/515	28,2%	80/292	27,4%	63/215	29,3%	NS†
1500-2499 g	287/515	55,7%	167/292	57,2%	115/215	53,5%	NS†
≥2500 g	20/515	3,9%	11/292	3,8%	9/215	4,2%	NS†
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,1±0,9		8,1±0,9		NS*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,2±0,8		9,3±0,7		NS*

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, SC: sectio caesarea
§ IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

28. táblázat. A szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhességek perinatalis mutatói

	Teljes hármasiker-populáció n=525		IVF útján fogant n=300		Nem IVF útján fogant n=216		$p^{\S}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	8/300	26,7‰	1/216	4,6‰	NS‡
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	16/292	54,8‰	8/215	37,2‰	NS†
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	2/292	6,8‰	2/215	9,3‰	NS‡
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	18/292	61,6‰	12/215	55,8‰	NS†
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	24/300	80,0‰	9/216	41,7‰	NS†
Tisztított perinatalis halálozás	24/514	46,7‰	20/296	67,6‰	3/209	14,4‰	0,009†
Fejlődési rendellenesség.	5/525	9,5‰	2/300	6,7‰	3/216	13,9‰	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

29. táblázat. A gyermekágyas időszakban fellépő szövődmények szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhesség után

	Teljes hármasiker-populáció n=175		IVF útján fogant n=100		Nem IVF útján fogant n=72		$p^{\S}$
Anaemia	81/175	46,3%	49/100	49,0%	31/72	43,1%	NS†
Thrombocytopenia	67/175	38,3%	40/100	40,0%	27/72	37,5%	NS†
Vérzés	17/175	9,7%	8/100	8,0%	7/72	9,7%	NS†
Transzfúzió	21/175	12,0%	10/100	10,0%	10/72	13,9%	NS†
Láz	19/175	10,9%	12/100	12,0%	7/72	9,7%	NS†
Retentio cotyledonis	4/175	2,3%	1/100	1,0%	3/72	4,2%	NS‡
Hysterectomia/ligatura aa.hypogastricae	4/175	2,3%	3/100	3,0%	1/72	1,4%	NS‡
Méhűri vizsgálat és öblítés	6/175	3,4%	1/100	1,0%	3/72	4,2%	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS nem szignifikáns
§ IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

30. táblázat. A szervezeten kívül, illetve nem in vitro fertilisatióval fogant hármasiker-terhességből élve született újszülöttek neonatalis morbiditási adatai

	Összes újszülött n=419		IVF útján fogant n=247		Nem IVF útján fogant n=164		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,9%	161/247	65,2%	112/164	68,3%	NS†
HFO	7/419	1,7%	5/247	2,0%	2/164	1,2%	NS‡
SIMV	121/419	28,9%	60/247	24,3%	59/164	36,0%	0,014†
PEEP	10/419	2,4%	3/247	1,2%	7/164	4,3%	NS‡
CPAP	105/419	25,1%	72/247	29,1%	33/164	20,1%	0,054†
garat O_2	33/419	7,9%	21/247	8,5%	11/164	6,7%	NS†
Respiratiós distress szindróma	80/419	19,1%	36/247	14,6%	43/164	26,2%	0,005†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,0%	13/247	5,3%	8/164	4,9%	NS†
Bronchopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	5/247	2,0%	7/164	4,3%	NS‡
Pneumothorax	11/419	2,6%	6/247	2,4%	5/164	3,1%	NS‡
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	20/247	8,1%	20/164	12,2%	NS†
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	157/247	63,6%	108/164	65,9%	NS†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	10/247	4,1%	3/164	1,8%	NS†
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	14/247	5,7%	11/164	6,7%	NS†
Icterus neonatorum	159/419	37,9%	101/247	40,9%	58/164	35,4%	NS†
Anaemia az első életnapon	47/419	11,2%	19/247	7,7%	28/164	17,1%	0,006†

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS nem szignifikáns, HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure, NS: nem szignifikáns, § IVF útján fogant vs. nem IVF útján fogant

4.4. A thrombocytopenia, mint kockázati tényező okai és gyakorisága hármasiker-terhességben

A vizsgált populációt képező 175 hármasiker-terhesnél összesen 640, terhesség alatti vérlemezkeszám adatot elemeztem, egy esetre átlagosan 3,6±2,8 (medián: 3, tartomány: 1-13) vizsgálati lelet jutott. A szülés után 24 órán belül minden esetben történt thrombocytaszám meghatározás (175 lelet).

Hármasiker-terhességben a terhesség alatt 49 esetben (28,0%), a szülés után további 18 esetben (10,3%) észleltem thrombocytopeniát, így hármasiker-terhesség kapcsán a thrombocytopenia előfordulása összesen 38,3% volt. A 20. hét előtt nem észleltem 150000/µl alatti vérlemezkeszámot, legkorábban a 25. terhességi héten jelentkezett thrombocytopenia. Amennyiben a terhesség alatt 150000/µl alá csökkent a vérlemezkeszám, az a terhesség hátralevő részében minden esetben e határérték alatt maradt, és ezekben az esetekben a szülés után is thrombocytopenia volt észlelhető.

A thrombocytopenia terhesség alatti diagnózisának átlagos időpontja a 31,4±2,7 terhességi hét volt. A legtöbb, 22 esetet (44,9%) a 32-35. terhességi héten észleltem. A 28. hét előtt 4 eset (8,2%), a 28-31. héten 19 eset (38,8%) került felismerésre, míg a 36. héten vagy az után mindössze 4 eset (8,2%).

A thrombocytopenia felismerése és a terhesség befejezése között átlagosan 2,6±2,6 hét (medián: 1,7, tartomány 0-12,9) telt el. 15 esetben (30,6%) négy vagy több hét telt el a diagnózistól a szülésig, 18 esetben (36,8%) egy hétnél kevesebb. Az utóbbi csoportban gyakoribb volt a terhesség által kiváltott hypertonia diagnózisa (3/18 eset, 16,7%), mint az előbbi csoportban (1/15 eset, 6,7%). 1-1,9, 2-2,9, illetve 3-3,9 hét 7 (14,3%), 5 (10,2%) és 4 (8,2%) esetben telt el a felismeréstől a szülésig.

A hármasiker-terhesség során észlelt thrombocytopenia az esetek 75,5%-ában (37/49) enyhe volt, 18,4%-ban (9/49) középsúlyos, 6,1%-ban (3/49) súlyos. A legalacsonyabb vérlemezkeszám 57000/µl volt. A szülés után kialakult thrombocytopeniák döntő része, 94,4%-a (17/18) enyhe volt, csupán egy esetben csökkent 70000/µl alá a vérlemezkeszám.

A terhesség alatt jelentkező thromocytopenia az esetek 20,4%-ában (10/49) transitoricus terhességi hypertoniával (3 eset), praeeclampsiával (4 eset) és HELLP szindrómával (3 eset) összefüggésben jelentkezett. Egy esetben krónikus hypertonia mellett, egy másik esetben az egyik magzat méhen belüli elhalását követően csökkent a

vérlemezkeszám 150000/µl alá, míg az esetek 73,5%-ában (36/49) gesztációs thrombocytopenia volt a diagnózis (***31. táblázat***). SLE-t, antifoszfolipid szindrómát és ITP-t nem észleltem. A meddőségi kezelést megelőző kivizsgálás részeként végzett HIV-szűrés minden esetben negatív eredményt adott. Gyógyszer okozta thrombocytopeniára sem derült fény.

A súlyos thrombocytopeniás esetek (3 eset) közül egy a 34. héten került befejezésre cholestasis miatt, egy eset pedig kiviselt terhességet követően, a 36. héten, előre tervezetten. Mindkét esetet gesztációs thrombocytopeniának tartottam. A harmadik esetben a 37. terhességi héten HELLP szindróma képezte a terhesség befejezésének javallatát. A középsúlyos esetek (9 eset) közül egyet HELLP szindróma, egyet praeeclampsia, egyet pedig terhességi hypertonia okozott, három eset a 34-36. héten, előre tervezetten került befejezésre, három pedig a 28-33. héten idő előtti méhtevékenység, illetve idő előtti burokrepedés miatt. Utóbbi hat eset gesztációs thrombocytopeniának minősült. Enyhe thrombocytopeniát (37 eset) három esetben praeeclampsia, két esetben terhességi hypertonia, egy esetben krónikus hypertonia, egy esetben HELLP szindróma okozott, további egy esetben pedig a szülés után észleltem magas vérnyomást. 28 esetben gesztációs thrombocytopeniával volt magyarázható az enyhén alacsonyabb vérlemezkeszám, egy esetben az egyik magzat méhen belüli elhalásával.

A szülés után jelentkező súlyos thrombocytopenia oka igen erős, hysterectomiát szükségessé tevő atoniás vérzés volt, az enyhe thrombocytopeniák közül két eset hátterében praeeclampsia, illetve terhességi hypertonia állt, 15 esetet gesztációs thrombocytopeniának tartottam.

Összehasonlítottam a terhesség alatt thrombocytopeniás terhesek jellemzőit (49 eset) a terhesség során végig 150000/µl feletti vérlemezkeszámú terhesek csoportjával (126 eset) (***32. táblázat***). A két csoport között nem volt különbség az anyai jellemzőkben (átlagos életkor, 35 éves vagy idősebb terhesek aránya, multiparák aránya, a fogamzás módja). Magas vérnyomással járó állapot (terhességi hypertonia, praeeclampsia vagy HELLP szindróma) nem fordult elő gyakrabban a thrombocytopeniás csoportban (20,4% és 15,1%, NS), és más anyai szövődmények előfordulása sem mutatott statisztikailag jelentős eltérést.

31. táblázat. A thrombocytopenia súlyossága és okai hármasiker-terhességben

A thrombocytopenia súlyossága	Esetszám (n=49)	Okok
Súlyos	3 (6,1%)	1 HELLP szindróma 2 gesztációs thrombocytopenia
Középsúlyos	9 (18,4%)	1 HELLP szindróma 1 praeeclampsia 1 terhességi hypertonia 6 gesztációs thrombocytopenia
Enyhe	37 (75,5%)	1 HELLP szindróma 3 praeeclampsia 2 terhességi hypertonia 1 postpartum hypertonia 1 krónikus hypertonia 1 méhen belüli elhalás 28 gesztációs thrombocytopenia

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

32. táblázat. A terhesség alatt thrombocytopeniás, illetve nem thrombocytopeniás hármasiker-terhes csoport terhességi és szülés utáni szövődményeinek, valamint perinatalis adatainak összevetése

	Thrombo-cytopenia terhesség alatt (n=49)	Terhesség alatt normális vérlemezke-szám (n=126)	$p^{\S}$	OR (95% CI)
Hypertonia (transitori-cus terhességi hyper-tonia, praeeclampsia és HELLP szindróma)	10/49 (20,4%)	19/126 (15,1%)	NS†	1,4 (0,6-3,4)
Átlagos terhességi kor a szüléskor (hét)	34,0 ± 2,2	31,6 ± 3,3	$p<0,001^{*}$	
Átlagos születési súly (g)	1947 ± 407	1526±498	$p<0,001^{*}$	
A 32. héten vagy később befejeződött terhességek aránya	42/49 (85,7%)	59/126 (46,8%)	$p<0,001^{\dagger}$	6,8 (2,8-16,3)
1500 g-nál nagyobb születési súlyú újszülöttek aránya	122/145 (84,1%)	185/370 (50,0%)	$p<0,001^{\dagger}$	5,3 (3,2-8,7)
Perinatalis halálozás	2/147 (13,6‰)	32/378 (84,9‰)	$p=0,001^{\ddagger}$	0,1 (0,0-0,7)
Vérzés a szülés után	10/49 (20,4%)	7/126 (5,6%)	$p=0,007^{\dagger}$	4,4 (1,6-12,2)
Transzfúzió	10/49 (20,4%)	11/126 (9,7%)	$p=0,040^{\dagger}$	2,7 (1,1-6,8)

§ terhesség alatt thrombocytopeniás vs. nem thrombocytopeniás csoport, * kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

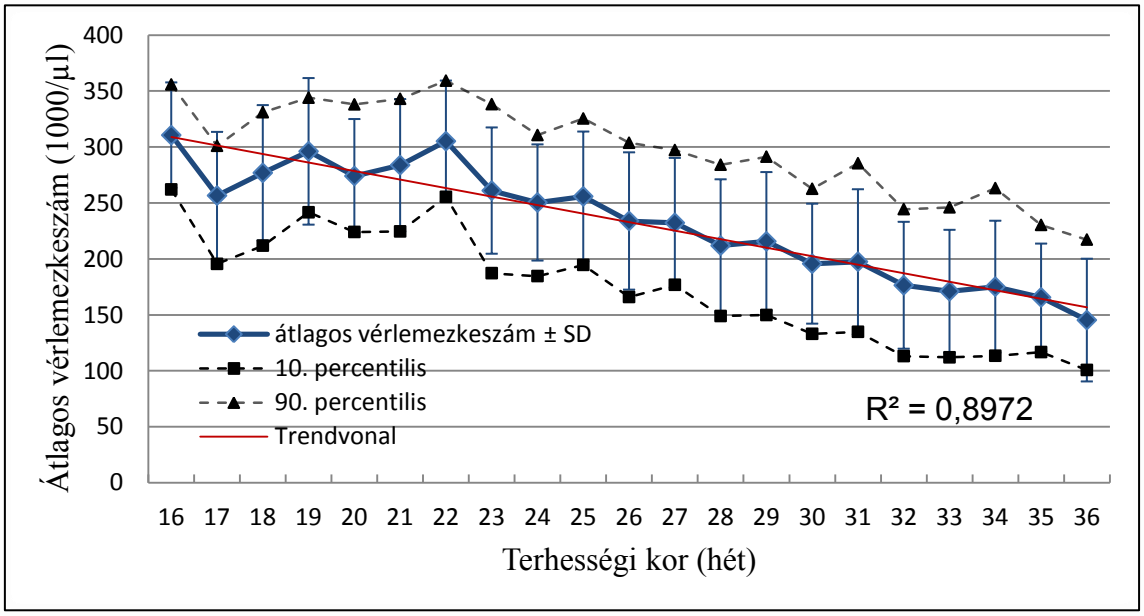
A thrombocytopeniás csoportban a szülés lényegesen későbbi terhességi korban zajlott (34,0±2,2, illetve 31,6±3,3 hét, p<0,001), és az újszülöttek átlagos születési súlya is nagyobbnak bizonyult (1947±407 és 1526±498 g, p<0,001). Nagyobb volt 32. héten vagy azt követően befejeződött terhességek aránya (85,7% és 50,0%, p<0,001), illetve az 1500 g-nál nagyobb születési súlyú újszülöttek aránya is (84,1% és 50,0%, p<0,001). A thrombocytopeniás csoportban kisebb volt a perinatalis halálozás (13,6‰ és 84,9‰, p<0,001). Súlyos thrombocytopeniás (<50000/µl) újszülöttet egyik csoportban sem észleltem.

A szülés utáni szövődmények közül súlyos vérzés gyakrabban jelentkezett a thrombocytopeniás csoportban (20,4% és 5,6%, p=0,007), és transzfúzió adására is gyakrabban került sor (20,4% és 9,7%, p=0,040). A súlyos vérzéssel járó thrombocytopeniás esetek mindegyikében csak enyhe thrombocytopenia jelentkezett a terhesség alatt, és a szülés egy esettől eltekintve a 34. héten vagy később történt. Két eset szövődött praeeclampsiával, egy esetben a méh eltávolítására is szükség volt.

A rendelkezésre álló 640 vérlemezkeszám adat alapján a 16-36. terhességi hét között meghatároztam az egyes terhességi hetekre jellemző átlagos thrombocytaszámot (***33. táblázat***). Az átlagos thrombocytaszám szoros negatív korrelációt mutatott a terhességi korral (r=-0,947, p<0,001), a 22. hét után folyamatosan csökkent, és a 36. hétre megközelítette a thrombocytopenia 150000/µl-es határértékét. Jól látható a csökkenés az átlagos vérlemezkeszám 10-90 percentilis közötti tartományának ábrázolásával is (***2. ábra***).

33. táblázat. A thrombocytaszám átlagos értéke az egyes terhességi hetekben, hármasiker-terhességben

Terhességi hét	n	Átlag	Szórás
16	14	311	47
17	6	257	57
18	5	277	61
19	3	296	65
20	11	274	41
21	16	284	59
22	13	305	54
23	25	261	56
24	24	250	52
25	37	256	58
26	42	234	61
27	48	232	58
28	52	212	59
29	58	216	62
30	65	196	54
31	55	197	65
32	54	176	57
33	51	171	55
34	35	175	59
35	18	166	48
36	5	145	55



2. ábra. Az átlagos thrombocytaszám változása hármasiker-terhességben és a 10-90. percentilis közötti tartomány (r=-0,947, y=430,394-7,5988*x, p<0,001)

4.5. Egyes kórjóslat javítását célzó beavatkozások vizsgálata hármasiker-terhességben

4.5.1. A profilaktikus cerclage műtét hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére

A vizsgált hármasiker-populációban (n=175) profilaktikus cerclage műtét 19 hármasiker-terhesnél (10,9%) történt a 18-23. terhességi héten, 156 terhes (89,1%) méhszájzáró műtét nélkül viselte ki a hármasiker-terhességet. Méhszájzáró műtétet követően nem fordult elő középidős vetélés. A cerclage műtétet követően, illetve anélkül kiviselt hármasiker-terhességek esetében nem volt különbség az anyai életkort (29,6±4,2 és 30,5±3,0 év; NS), az idős (≥35 éves) terhesek (10,5% és 17,3%, NS) és a multiparák (26,3% és 16,9%, NS) arányát tekintve, valamint a korábbi terhességek (1,5±2,2 és 0,8±1,1, NS) és korábbi szülések (0,5±0,9 és 0,3±0,6, NS) számában sem. Nem találtam különbséget a két csoport között a kórelőzményben szereplő terhességmegszakítások és korai spontán vetélések arányában sem (42,1% és 32,7%, NS), és nem volt különbség az előzetes koraszülések, illetve középidős vetélések előfordulásában sem (***34. táblázat***).

A méhszájzáró műtéten átesettek körében nagyobb volt az ovulációindukcióval fogantak és a spontán fogamzások aránya, kisebb a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel, illetve homológ inseminatióval fogantak aránya, ezek az eltérések azonban nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak.

A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények (praeeclampsia, transitoricus hypertonia, HELLP szindróma, terhességi cukorbetegség, pyelonephritis, anaemia, thrombocytopenia, cholestasis, PUPPP, idő előtti méhtevékenység) előfordulása nem különbözött a két csoportban, és a gyermekágyban előforduló szövődmények (anaemia, vérzés, láz, retentio cotyledonis, thrombocytopenia, illetve transzfúzió, postpartum műtét) tekintetében sem volt szignifikáns különbség. Idő előtti burokrepedés (7/19; 36,8% és 52/156; 33,3%, NS) és idő előtti méhtevékenység (12/19; 63,2% és 83/156; 53,2%, NS) is hasonló arányban fordult elő mindkét csoportban.

34. táblázat. Demográfiai, szülészeti kórelőzményi, illetve a fogamzás módjával kapcsolatos adatok összehasonlítása olyan hármasiker-terheseknél, akiknél profilaktikus méhszájzáró műtét történt, illetve nem történt

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Cerclage műtét történt n=19		Cerclage műtét nem történt n=156		$p^{§}$
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		29,6±4,2		30,5±3,0		NS*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	2/19	10,5%	27/156	17,3%	NS‡
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	17/19	89,5%	129/156	82,7%	NS‡
Korábbi terhességek száma	0,9±1,3		1,5±2,2		0,8±1,1		NS*
Vetélés(ek), terhesség-megszakítás(ok) a kórelőzményben	59/175	33,7%	8/19	42,1%	51/156	32,7%	NS†
Korábbi szülések száma	0,3±0,7		0,5±0,9		0,3±0,6		NS*
Nullipara	139/175	79,4%	14/19	73,7%	125/156	80,1%	NS‡
Multipara	36/175	20,6%	5/19	26,3%	31/156	16,9%	NS‡
Fogamzás							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	8/19	44,1%	92/156	59,0%	NS†
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	1/19	5,6%	21/156	13,5%	NS‡
Ovulációindukció	21/175	12,0%	5/19	27,3%	16/156	10,3%	NS‡
Spontán fogant	29/175	16,6%	5/19	26,2%	24/156	15,4%	NS‡
Nincs adat	3/175	1,7%	0/19	0,0%	3/156	1,9%	

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
§ cerclege történt vs. cerclage nem történt

A cerclage műtéten átesett hármasiker-terhesek nagyobb aránya érkezett a progresszív betegellátás keretében (8/19; 42,1% és 36/56; 24,4%, NS), de az eltérés statisztikailag nem jelentős. Nincs különbség a kórházi felvétel időpontja (27,9±4,8 és 30,0±3,4 terhességi hét, NS), a szülés előtti (24,0±28,3 és 33,5±27,3 nap, NS), valamint utáni (11,9±6,9 és 9,8±7,4 nap, NS) kórházi tartózkodás átlagos időtartamában sem.

Mindkét csoportban a szülés módja döntően császármetszés volt (100,0% és 96,2%, NS). A méhszájzáró műtét követően, illetve anélkül kiviselt hármasiker-terhességek esetében nem volt jelentős különbség a terhesség tartamában (31,5±3,5 és 32,2±3,2 hét, NS), az igen éretlen (<28. hét) koraszülések (10,5% és 10,9%, NS; RR: 0,97, 95% CI: 0,24-3,86), valamint az éretlen (28-31,9 hét) koraszülések arányában (42,1% és 30,1%, NS; RR: 1,40, 95% CI: 0,78-2,49). Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az átlagos születési súlyt (1575±486 és 1653±514 g, NS), az igen-igen kis súlyú (<1000 g) újszülöttek (12,5% és 0,9%, NS; RR: 1,15, 95% CI: 0,55-2,41) és a kis súlyú (1000-1499 g) újszülöttek arányát (32,1% és 27,7%, NS; RR: 1,16, 95%

CI: 0,77-1,75) tekintve sem, azonban mind a terhesség tartamával, mind a születési súllyal kapcsolatos jellemzők a cerclage műtéten átesett csoportban voltak kedvezőtlenebbek. Az egyperces Apgar-érték alacsonyabb volt cerclage műtétet követően (7,8±1,0 és 8,1±0,9, p=0,027), az ötperces Apgar-érték azonban nem különbözött a két csoportban (9,1±0,7 és 9,2±0,7, NS) (***35. táblázat***).

Nem találtam szignifikáns különbséget a késői intrauterin mortalitás, a korai, illetve teljes neonatalis halálozás, valamint a perinatalis és tisztított perinatalis mortalitás tekintetében sem. Cerclage műtétet követően nagyobb volt a késői neonatalis halálozás (53,6‰ és 6,5‰, p=0,019; RR: 8,20, 95% CI: 1,69-39,64) (***36. táblázat***).

35. táblázat. A cerclage műtéten átesett, valamint méhszájzáró műtéten át nem esett hármasiker-terhesek szülésével kapcsolatos adatok

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Cerclage műtét történt n=19		Cerclage műtét nem történt n=156		$p^{§}$
Szülés módja							
császármetszés	169/175	96,6%	19/19	100,0%	150/156	96,2%	NS‡
per vias nat. szülés	5/175	2,9%	0/19	0,0%	5/156	3,2%	
pvn. szülés és SC	1/175	0,6%	0/19	0,0%	1/156	0,6%	
Szülés ideje (hét)	32,1±3,2		31,5±3,5		32,2±3,2		NS*
<28. hét	19/175	10,9%	2/19	10,5%	17/156	10,9%	NS‡
28-31,9 hét	55/175	31,4%	8/19	42,1%	47/156	30,1%	NS†
≥32. hét	101/175	57,7%	9/19	47,4%	92/156	59,0%	NS†
Magzatok száma	525		57		468		
Intrauterin elhalt	10/525	1,9%	1/57	1,8%	9/468	1,9%	NS‡
Élve született	515/525	98,1%	56/57	98,2%	459/468	98,1%	NS‡
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		7,8±1,0		8,1±0,9		0,027*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,1±0,7		9,2±0,7		NS*
Születési súly (g) (élve születettek)	1644±511		1575±486		1653±514		NS*
<500 g	6/515	1,2%	0/56	0,0%	6/459	1,3%	NS‡
500-999 g	57/515	11,1%	7/56	12,5%	50/459	10,9%	NS†
1000-1499 g	145/515	28,2%	18/56	32,1%	127/459	27,7%	NS†
1500-2499 g	287/515	55,7%	30/56	53,6%	257/459	56,0%	NS†
≥2500 g	20/515	1,9%	1/56	1,8%	19/459	4,1%	

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns, SC: sectio caesarea
§ cerclege történt vs. cerclage nem történt

Cerclage műtétet követően 12 hármasiker-terhességből 36 élve született újszülött morbiditási adatai álltak rendelkezésre hiánytalanul. A másik csoportban (nem történt méhszájzáró műtét) 130 terhességből 383 élve született újszülött morbiditási adatait dolgoztam fel (***37. táblázat***). Az újszülöttkori szövődmények előfordulása sem különbözött szignifikáns mértékben a cerclage műtétet követően, illetve az anélkül kiviselt hármasiker-terhességből született újszülöttek körében. A leggyakoribb kórképek hasonló arányban fordultak elő. Az újszülöttek lélegeztetésére ugyanakkor ritkábban volt szükség méhszájzáró műtét után (38,9% és 65,8%, *p*=0,002; RR: 0,59, 95% CI: 0,39-0,90), és ez a különbség statisztikailag jelentős volt.

36. táblázat. A perinatalis mutatók összehasonlítása olyan hármasiker-terhességekben, amelyek során cerclage műtét történt, illetve nem történt

	Teljes hármasiker-populáció n=525		Cerclage műtét történt n=57		Cerclage műtét nem történt n=468		$p^{\S}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	1/57	17,6‰	9/468	19,2‰	NS[‡]
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	0/56	0,0‰	24/459	52,3‰	NS[‡]
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	3/56	53,6‰	3/459	6,5‰	0,019[‡]
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	3/56	53,6‰	27/459	58,8‰	NS[‡]
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	1/57	17,5‰	33/468	70,5‰	NS[‡]
Tisztított perinat. halálozás	24/514	46,7‰	1/57	17,5‰	23/457	50,3‰	NS[‡]
Fejlődési rendellenesség.	5/525	9,5‰	1/57	17,5‰	4/468	8,5‰	NS[‡]

[‡] Fisher exact teszt, NS: nem szignifikáns
[§] cerclege történt vs. cerclage nem történt

37. táblázat. Cerclage műtétet követően, illetve anélkül kiviselt hármasiker-terhességből élve született újszülöttek neonatalis morbiditási adatai

	Összes újszülött n=419		Cerclage műtét történt n=36		Cerclage műtét nem történt n=383		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,5%	14/36	38,9%	252/383	65,8%	0,002†
HFO	7/419	1,7%	1/36	2,8%	6/383	1,6%	NS‡
SIMV	121/419	28,9%	18/36	50,0%	103/383	26,9%	0,006‡
PEEP	10/419	2,4%	0/36	0,0%	10/383	2,6%	NS ‡
CPAP	105/419	25,1%	4/36	11,1%	101/383	26,4%	NS†
garat O_2	33/419	7,9%	1/36	2,8%	32/383	8,4%	NS‡
Respiratiós distress szindróma	80/419	17,1%	5/36	13,0%	75/383	19,6%	NS†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,0%	1/36	2,8%	20/383	5,2%	NS‡
Bronchopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	1/36	2,8%	11/383	2,9%	NS‡
Pneumothorax	11/419	2,6%	0/36	0,0%	11/383	2,9%	NS‡
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	2/36	5,6%	38/383	9,9%	NS‡
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	19/36	52,8%	248/383	64,8%	NS†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	3/36	8,3%	10/383	2,6%	NS‡
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	3/36	8,3%	22/383	5,7%	NS‡
Icterus neonatorum	159/419	37,9%	11/36	30,6%	148/383	38,6%	NS‡
Anaemia az első életnapon	47/419	11,2%	4/36	11,1%	43/383	11,2%	NS‡

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt

§ cerclege történt vs. cerclage nem történt

NS: nem szignifikáns, HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure

4.5.2. A korai hospitalizáció hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére

A vizsgált populációt képező 175 hármasiker-terhes közül 99 beteget (56,6%) már a 28. hetet megelőzően hospitalizáltunk. Közülük 57 hármasiker-terhes (32,6%) panaszmentesen, megfigyelés céljából került felvételre, 42 beteg (24,0%) pedig panaszok miatt. Ez utóbbiakat kizártam a további vizsgálatból. 76 hármasiker-terhes (45,6%) a 28. terhességi héten vagy azt követően került kórházi felvételre, részben panaszmentesen, részben panaszok miatt.

28. hét előtt megfigyelés céljából hospitalizált, illetve a 28. héten vagy azután felvételre került hármasiker-terhesek csoportjai az anyai életkort (30,3±4,3 és 30,0±3,8 év, NS), az idős (≥35 éves) terhesek (21,1% és 14,5%, NS) és a multiparák (21,1% és 23,7%, NS) arányát tekintve nem különböztek egymástól. Nem volt különbség a korábbi terhességek (0,9±1,2 és 0,8±1,2, NS) és a korábbi szülések (0,3±0,7 és 0,4±0,8, NS) számában, és nem találtunk jelentős különbséget a fogamzás módját illetően sem. Hasonló arányban fordultak elő spontán fogant, valamint gyógyszeres ovulációindukció, homológ inseminatio, illetőleg szervezeten kívüli megtermékenyítés eredményeképpen létrejött terhességek a két csoportban (***38. táblázat***).

A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények közül a praeeclampsia, a transitoricus hypertonia, a HELLP szindróma, a pyelonephritis, az anaemia, a thrombocytopenia, a cholestasis, a PUPPP, az idő előtti burokrepedés és idő előtti méhtevékenység előfordulása nem különbözött a két csoportban. A 28. hét előtt panaszmentesen hospitalizáltak körében gyakoribb volt a terhességi cukorbetegség (19/57; 33,3% és 11/76; 14,57%, *p*=0,018; RR: 2,30, 95% CI: 1,19-4,45). A gyermekágyban előforduló szövődmények (anaemia, vérzés, láz, retentio cotyledonis, thrombocytopenia, illetve transzfúzió, postpartum műtét) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A terhességek kórjóslatának javítását célzó beavatkozások közül a cerclage műtét gyakorisága (4/57; 7,0% és 9/76; 11,8%, NS) nem különbözött a 28. hét előtt, illetve után hospitaliztáltak csoportjaiban, szteroid profilaxist viszont gyakrabban (50/57; 87,7% és 51/76; 67,1%, p=0,011) kaptak a 28. terhességi hét előtt felvettek.

38. táblázat. A 28. terhességi hét előtt panaszmentesen, illetve a 28. héten vagy azt követően kórházi felvételre került hármasiker-terhesek demográfiai, szülészeti kórelőzményi, valamint a fogamzás módjával kapcsolatos adatainak összehasonlítása

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Hospitalizáció a 28. hét előtt, panaszmentesen n=57		Hospitalizáció a 28. héten vagy azt követően n=76		$p^{\S}$
Anyai életkor (év)	30,4±4,0		30,3±4,3		30,0±3,8		NS*
35 éves vagy idősebb	29/175	16,6%	12/57	21,1%	11/76	14,5%	NS†
35 évnél fiatalabb	146/175	83,4%	45/57	78,9%	65/76	85,5%	NS†
Korábbi terhességek száma	0,9±1,3		0,9±1,2		0,8±1,2		NS*
Korábbi szülések száma	0,3±0,7		0,3±0,7		0,4±0,8		NS*
Nullipara	139/175	79,4%	45/57	78,9%	58/76	76,3%	NS†
Multipara	36/175	20,6%	12/57	21,1%	18/76	23,7%	NS†
Fogamzás							
In vitro fertilisatio	100/175	57,1%	34/57	59,6%	38/76	50,0%	NS†
Homológ inseminatio	22/175	12,6%	6/57	10,5%	12/76	15,8%	NS‡
Ovulációindukció	21/175	12,0%	5/57	8,8%	12/76	15,8%	NS‡
Spontán fogant	29/175	16,6%	11/57	19,3%	12/76	15,8%	NS†
Nincs adat	3/175	1,7%	1/57	1,8%	2/76	3,5%	NS‡

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS nem szignifikáns,
§ hospitalizáció a 28. hét előtt vs. a 28. héten vagy azt követően

39. táblázat. A 28. terhességi hét előtt panaszmentesen, illetve a 28. héten vagy azt követően kórházi felvételre került hármasiker-terhesek szülésével kapcsolatos adatok

	Teljes hármasiker-populáció n=175		Hospitalizáció a 28. hét előtt, panaszmentesen n=57		Hospitalizáció a 28. héten vagy azt követően n=76		$p^{\S}$
Szülés ideje (hét)	32,1±3,2		33,0±2,3		33,1±2,3		NS*
<28. hét	19/175	10,9%	0/57	0,0%	0/76	0,0%	
28-31,9. hét	55/175	31,4%	18/57	31,6%	24/76	31,6%	NS†
≥32. hét	66/175	57,7%	39/57	68,4%	52/76	68,4%	NS†
Magzatok száma	525		171		228		
Intrauterin elhalt	10/525	1,9%	2/171	1,2%	3/228	1,3%	NS‡
Élve született	515/525	98,1%	169/171	98,8%	225/228	98,7%	NS‡
Apgar (1 perces)	8,1±0,9		8,3±0,8		8,2±0,8		NS*
Apgar (5 perces)	9,2±0,7		9,4±0,7		9,4±0,6		NS*
Születési súly (g) (élve születettek)	1644±511		1764±428		1793±429		NS*
<500 g	6/515	1,2%	0/169	0,0%	0/225	0,0%	
500-999 g	57/515	11,1%	3/169	1,8%	8/225	3,6%	NS‡
1000-1499 g	145/515	28,2%	52/169	30,8%	54/225	24,0%	NS†
1500-2499 g	287/515	55,7%	106/169	62,7%	153/225	68,0%	NS†
≥2500 g	20/515	3,9%	8/169	4,7%	10/225	4,4%	NS†

* kétmintás t-próba, † χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt, NS nem szignifikáns,
§ hospitalizáció a 28. hét előtt vs. a 28. héten vagy azt követően

A 28. terhességi hét előtt, megfigyelés céljából felvételre kerültek körében ritkább volt a progresszív betegellátás keretében intézetünkbe küldött betegek aránya (5/57; 8,8% és 29/76; 38,2%, p<0,001). Ebben a csoportban hosszabb volt a szülés előtti kórházi kezelés átlagos ideje (51,3±19,9 és 17,6±17,4 nap, p<0,001; medián 52 és 13,5 nap), ugyanakkor a szülés utáni kórházi tartózkodás átlagos ideje nem különbözött a két csoportban (10,4±8,8 és 10,6±7,1 nap, NS, medián 8 és 8 nap).

A 28. terhességi hét előtt panaszmentesen hospitalizált terhesek mindegyike a 28. hét után szült. A szülés módja mindkét csoportban döntően császármetszés volt (56/57; 98,2% és 75/76; 98,7%, NS). A terhesség tartama (33,0±2,3 és 33,1±2,3 hét, NS), az éretlen (28-31,9 hét) koraszülések aránya (31,6% és 31,6%, NS; RR: 1,00, 95% CI: 0,60-1,66), az élve születettek átlagos születési súlya (1764±428 és 1793±429 g, NS), az igen-igen kis súlyú (500-999 g) újszülöttek (1,8% és 3,6%, NS; RR: 0,50, 95% CI: 0,13-1,85) és az igen kis súlyú (1000-1499 g) újszülöttek aránya (30,8% és 24,0%, NS; RR: 1,28, 95% CI: 0,93-1,77) nem különbözött a két vizsgálat csoportban. A 28. hét előtt megfigyelés céljából hospitalizáltak csoportjában az újszülöttek egyperces (8,3±0,8 és 8,2±0,9, NS) és ötperces Apgar-értéke (9,4±0,7 és 9,4±0,6, NS) nem különbözött szignifikáns mértékben a két csoportban (***39. táblázat***).

Nem volt különbség a perinatalis mutatók (késői intrauterin mortalitás, korai és késői újszülött halálozás, teljes újszülött halálozás, perinatalis mortalitás, tisztított perinatalis mortalitás) és a fejlődési rendellenességek előfordulása tekintetében sem a 28. hét előtt panaszmentesen kórházi felvételre került, illetve később hospitalizált hármasiker-terhesek csoportjai között (***40. táblázat***).

A 28. hét előtt, megfigyelés céljából történt kórházi felvételt követően 49 hármasiker-terhességből 147 élve született újszülött morbiditási adatai álltak hiánytalanul rendelkezésre. A 28. héten vagy azt követően hospitalizáltak csoportjában 59 terhességből 175 élve született újszülött morbiditási adatai voltak hozzáférhetőek (***41. táblázat***). Lélegeztetésre vagy oxigénterápiára hasonló arányban volt szükség (57,8% és 60,0%, NS), és az újszülöttkori szövődmények is hasonló arányban jelentkeztek a két csoportban.

40. táblázat. A 28. terhességi hét előtt panaszmentesen, illetve a 28. héten vagy azt követően kórházi felvételre került hármasiker-terhesek perinatalis mutatóinak összehasonlítása

	Teljes hármasiker-poluláció n=525		Hospitalizáció a 28. hét előtt, panaszmentesen n=171		Hospitalizáció a 28. héten vagy azt követően n=228		$p^{\S}$
Késői magzati halálozás	10/525	19,0‰	2/171	11,7‰	3/228	13,2‰	NS‡
Korai neonatalis halálozás	24/515	46,6‰	0/169	0,0‰	1/225	4,4‰	NS‡
Késői neonatalis halálozás	6/515	11,7‰	1/169	5,9‰	1/225	4,4‰	NS‡
Neonatalis halálozás	30/515	58,3‰	1/169	5,9‰	2/225	8,9‰	NS‡
Perinatalis halálozás	34/525	64,8‰	2/171	11,7‰	4/228	17,5‰	NS‡
Tisztított perinat. halálozás	24/514	46,7‰	2/171	11,7‰	3/227	13,2‰	NS‡
Fejlődési rendellenesség.	5/525	9,5‰	4/171	23,4‰	1/228	4,4‰	NS‡

‡ Fisher exact teszt, NS nem szignifikáns
§ hospitalizáció a 28. hét előtt vs. a 28. héten vagy azt követően

41. táblázat. A 28. terhességi hét előtt panaszmentesen, valamint a 28. héten vagy azt követően kórházi felvételre került hármasiker-terhesek élve született újszülöttjeinek neonatalis morbiditási adatai

	Összes újszülött n=419		Hospitalizáció a 28. hét előtt, panaszmentesen n=147		Hospitalizáció a 28. héten vagy azt követően n=175		$p^{\S}$
Lélegeztetés	276/419	65,9%	85/147	57,8%	105/175	60,0%	NS†
HFO	7/419	1,7%	1/147	0,7%	2/175	1,1%	NS‡
SIMV	121/419	28,9%	29/147	19,7%	29/175	16,6%	NS†
PEEP	10/419	2,4%	7/147	4,8%	3/175	1,7%	NS‡
CPAP	105/419	25,1%	41/147	27,9%	47/175	26,9%	NS†
garat O_2	33/419	7,9%	7/147	4,8%	24/175	13,7%	0,012†
Respiratiós distress szindróma	80/419	19,1%	19/147	12,9%	19/175	10,9%	NS†
Transitoricus tachypnoe	21/419	5,0%	9/147	6,1%	11/175	6,3%	NS†
Bronchopulmonalis dysplasia	12/419	2,9%	2/147	1,4%	3/175	1,7%	NS‡
Pneumothorax	11/419	2,6%	4/147	2,7%	4/175	2,3%	NS‡
Intraventricularis vérzés	40/419	9,5%	6/147	4,1%	6/175	3,4%	NS†
Sepsis/pneumonia	267/419	63,7%	87/147	54,2%	111/175	63,4%	NS†
Enterocolitis necrotisans	13/419	3,1%	3/147	2,0%	4/175	2,3%	NS‡
Ductus Botalli persistens	25/419	6,0%	3/147	2,0%	6/175	3,4%	NS‡
Icterus neonatorum	159/4191	37,9%	58/147	39,5%	68/175	38,9%	NS†
Anaemia	47/419	11,2%	4/147	2,7%	13/175	7,4%	NS†

† χ^2-próba, ‡ Fisher exact teszt,§ hospitalizáció a 28. hét előtt vs. a 28. héten vagy azt követően
NS: nem szignifikáns, HFO: high freqeuncy oscillation, SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure

5. Megbeszélés

5.1. A hármasiker-terhességek anyai és magzati kórjóslata, valamint annak változása az utóbbi két évtizedben

Magyarországon 1970-ben, illetve 1980-ban az élveszületett újszülöttek 33,6, illetve 38,3 százezreléke származott hármasiker-terhességből. 1990-re ez az arány közel kétszeresére, 69,2 százezrelékre nőtt, 2000-ben és 2004-ben pedig már 169,1 és 196,9 százezrelék volt a hármasikrek aránya (***1. ábra***) [3]. Ennek több oka van. Jewell és mtsai adatai szerint 1980 és 1989 között az Egyesült Államok fehérbőrű lakossága körében a hármasiker-szülések arányában bekövetkezett 102%-os növekedés 19%-áért a gyermekvállalás idősebb életkorra tolódása felelős, mivel az életkor növekedésével gyakoribb a többszörös ovuláció [1]. Az általam vizsgált időszakban statisztikailag nem szignifikáns mértékben ugyan, de egy évvel növekedett az átlagos anyai életkor (***1. táblázat***), amely a hármasiker-szülések arányában 1970 és 2004 között megfigyelhető közel hatszoros emelkedés egyik oka lehet.

Az Egyesült Államokban 1971 és 1980 között 29 százezrelékről 37 százezrelékre nőtt a hármas és nagyobb magzatszámú terhességből született újszülöttek aránya. Ez a 27,5%-os növekedés egybeesett az ovulációindukcióhoz használt gyógyszerek bevezetésével. 1997-re a hármas és nagyobb magzatszámú terhességből születettek aránya több mint négyszeresére, 174 százezrelékre növekedett. Ebben az időszakban kezdték széles körben alkalmazni az asszisztált reprodukciós technikákat [2]. Magyarországon az 1980-as évek közepétől elérhetők a peteérést serkentő gyógyszerek (clomiphen, majd a gonadotropinok). Ezzel magyarázható, hogy 1980 és 1990 között duplájára emelkedett a hármasiker-szülések aránya. A 90-es évek közepétől pedig rendelkezésre állnak az asszisztált reprodukció módszerei is. Ezzel indokolható, hogy 1990 és 2004 között tovább emelkedett (megháromszorozódott) a hármasiker-szülések aránya.

Magyarországon a hármasiker-terhességből született újszülöttek aránya hasonló mértékben emelkedett (2004-ben volt a legmagasabb, 197,6 százezrelék), mint az Egyesült Államokban, ahol 1998-ban tetőzött 193,5 százezrelékkel, azóta hullámzik, összeségében kismértékben csökken (2009-ben még mindig 153,5 százezrelék) [45]. 2004 óta Magyarországon egyértelműen csökken a hármasiker-terhességből született

újszülöttek aránya, amely 2010-ben 116,2 százezrelék volt [3]. E csökkenés lehetséges magyarázata az olyan asszisztált reprodukciós technikák relatíve gyakoribb alkalmazása, melyek során csak kontrollált számú praeembryo visszaültetése történik, a visszaültethető praeembryók számának korlátozása, a kontrollálatlan számú megtermékenyíthető petesejtet eredményező ovulációindukciós kezelések számának csökkenése, valamint a többesterhesség redukció elterjedése [46]. Az Egyesült Államokban, 2000-ben még a hármasiker-terhességek 39,7%-a fogant ovulációindukcióval, miközben az asszisztált reprodukciós technikával fogant hármasiker-terhességek aránya enyhén csökkenő tendenciát mutatva 42,5% volt [48]. Saját adataim szerint 2001-2011 között mindössze a szüléssel végződő hármasiker-terhességek 8,0%-a fogant ovulációindukcióval, 12,0% pedig szintén ovulációindukciós kezeléssel együtt alkalmazott és kontrollálatlan számú megtermékenyíthető petesejtet eredményező homológ inseminatióval (összesen 20,0%). Ez kisebb arány, mint az 1990-2000 között megfigyelt 24,6%. A csökkenés az inseminatio nélküli gyógyszeres ovulációindukciók aránya szignifikáns csökkenésének köszönhető (22,0%, illetve 8,0%, p=0,021), miközben a homológ inseminatiók aránya a két vizsgált időszakban nem változott jelentős mértékben (14,0%, illetve 12,0%, NS). Nem szignifikáns mértékben növekedett az asszisztált reprodukciós technikával (in vitro fertilisatio) fogant hármasiker-terhességek aránya (48,0%, illetve 60,8%, NS). A hármasiker-terhességek fogamzásának módját vizsgálva megállapítható, hogy az ovulációindukció alkalmazásának kontrollja Magyarországon fontos szerepet játszik a hármasiker-epidémia nagyságának csökkentésében, a további csökkenés az asszisztált reprodukciós technikával fogant hármasiker-terhességek számának csökkentésével lehetséges, mely a beültetett praeemrbyók számának további korlátozásával érhető el.

A többesterhesség redukciók arányáról Magyarországon nem állnak rendelkezésre összesített adatok, így szerepe a hármasiker-szülések gyakoriságának csökkentésében csak feltételezhető.

Számos anyai szövődmény gyakrabban fordul elő hármasiker-terhességben, mint kettesiker-terhességben vagy szinguláris terhességben. A leggyakoribb szövődmény az idő előtti fájástevékenység. Gyakoriságát a közölt esetsorozatok 78-90%-ban adják meg [4, 22, 48, 49, 50, 51]. Az uterus nagy térfogata, így a méh falának túlfeszülése okozza,

és ez az egyik fő oka az igen éretlen, illetve éretlen koraszülések magas arányának. Betegeimnél szintén nagyon magas arányban, 54,3%-ban fordult elő.

Eseteim között igen nagy arányban (33,7%) fordult elő idő előtti burokrepedés is. Angel és mtsai, valamint Smith Levitin és mtsai hasonló arányban (30%, illetve 37%) tapasztaltak hármasiker-terhességben idő előtti burokrepedést [22, 50], mások ennél alacsonyabb arányban (5,8-17,5%) [4, 48, 49]. Kristensen és mtsai az Egyesült Államokban, 1995 és 1997 között 5224 hármasiker-szülés adatait elemezve vizsgálták a legalább 12 óra latenciaidejű idő előtti burokrepedés hatásait [52]. A teljes populációra kiterjedő vizsgálatban az idő előtti burokrepedés gyakorisága 10,8% volt. Az idő előtti burokrepedéssel szövődött hármasiker-terhességek között ritkábban fordult elő praeeclampsia, azonban szignifikánsan gyakoribb volt a koraszülés és az éretlen koraszülés. Ebben a csoportban több kis súlyú, illetve igen kis súlyú újszülött született, gyakoribb volt a 7-nél kisebb 5 perces Apgar-érték. Kétszer nagyobb volt a késői intrauterin mortalitás kockázata (illesztett esélyhányados, AOR: 2,17; 95% CI: 1,26-3,41), valamint az újszülött halálozás és a csecsemőhalálozás kockázata (AOR: 2,23 és 2,21; 95% CI: 1,70-3,00, illetve 1,72-2,85).

Eseteim között az idő előtti burokrepedés háromszor nagyobb aránya azzal magyarázható, hogy nemcsak a 12 órás latenciaidőt elérő idő előtti burokrepedéssel szövődött terheseket soroltam ebbe a csoportba, hanem azokat is bevontam a vizsgálatba, akiknél a latenciaidő rövidebb volt. Mivel gyakorlatunk szerint ezek a terhességek a burokrepedés után röviddel befejezésre kerültek, valószínűleg a késői magzati, illetve újszülött halálozás idő előtti burokrepedésből eredő kockázata betegeinknél kisebb.

A terhesség által kiváltott hypertonia kockázata magas hármasiker-terhességben, előfordulása 18,7-55,6% [4, 49, 50, 51, 52, 53, 55]. Albrecht és mtsai ezen belül a praeeclampsia előfordulását 33,3%-ra, a HELLP szindróma gyakoriságát 10,5%-ra teszik [4].

Day és mtsai 1995 és 2004 között 9593 többesterhesség, ebből 6859 kettes- és 2545 hármasiker-terhesség adatait dolgozták fel, és hasonlították 24781 szinguláris terhesség adataihoz [54]. Terhesség által kiváltott hypertonia a hármasiker-terhességek esetében szignifikánsan nagyobb számban fordult elő (20,0%), mint kettesiker-terhességben (12,7%), illetve szinguláris terhesség esetén (6,5%, $p<0,001$). Ezen belül a

súlyos praeeclampsia aránya is magasabb volt a hármasiker-terhesek között (16,3%), mint kettesiker-terhességben (12,7%), illetve egy magzat esetén (7,7%, p<0,001), valamint nagyobb arányban kellett befejezni a terhességet terhességi hypertonia vagy annak szövődménye miatt (15,7% és 9,3%, illetve 4,4%; p<0,001). A terhesség által kiváltott hypertoniával együtt HELLP szindróma (2,1%) és thrombocytopenia (2,6%) is gyakrabban okozott szövődményt a hármasiker-terhesek körében, mint kettesiker-, illetve szinguláris terhességben (0,9% és 1,2%, illetve 0,2% és 0,2%). Összességében hármasiker-terhességben Day és mtsai a terhesség által kiváltott hypertonia kockázatát háromszorosnak (OR: 3,0; 95% CI: 2,7-3,3), a súlyos praeeclampsia kockázatát hatszorosnak találták a szinguláris terhességekhez képest (kettesikrek esetén a kockázat csak kétszeres, illetve háromszoros).

Hármasiker-terheseim között hasonlóan nagy arányban fordult elő terhesség által kiváltott hypertonia (16,6%), illetve HELLP szindróma (1,7%), melyek nemcsak a súlyos anyai szövődmények kialakulásának kockázatát növelik, hanem a perinatalis eredményekre is jelentős hatást gyakorolnak, rontva a perinatalis mutatókat a korábban befejezett terhességek miatt.

Skupski és mtsai retrospektív eset-kontroll tanulmányukban [55] kimutatták, hogy a beágyazódott embryók száma nem befolyásolja a praeeclampsia kialakulásának kockázatát. 38-38 in vitro fertilisatióval fogant terhességet vizsgálva, kiviselt hármasiker-terhességben a praeeclampsia gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt (44,7%), mint a korábbi szülések száma és az életkor alapján illesztett, az első trimeszterben spontán redukálódott vagy a terhes kérésére redukált és a továbbiakban kettesiker-terhességként folytatódó terhességekben (15,8%, p=0,006). A súlyos praeeclampsia gyakorisága is nagyobb volt kiviselt hármasiker-terhességben (26% és 8%, p=0,033). Mindez azt jelenti, hogy ha a beágyazódott hármasiker-terhességben a spirális artériák tropophoblast inváziója még nem történt meg (első trimeszter), akkor az embryo/magzatszám redukciójával a praeeclampsia és annak szövődményeinek kockázata csökkenthető.

A hármasiker-terhesség terhességi cukorbetegséggel is gyakran szövődik (10,5-13%) [4, 22, 50], mások nem észlelték a gyakoriság növekedését (5%) [48]. Sivan és mtsai 1994 és 1998 között a terhességi cukorbetegség előfordulását vizsgálták 103 hármasiker-terhesnél és 85 olyan kettesiker-terhesnél, akinek terhessége hármasiker-

terhességként fogant, majd redukció történt [56]. A hármasiker-terhesek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő gesztációs diabetes mellitus, mint a redukált csoportban (22,3% és 5,8%, *p*=0,003), illetve szinguláris terhességekben, ahol előfordulását 2-5%-ra teszik. Betegeim között hasonló nagyságrendben, 22,9%-ban találkoztam terhességi cukorbetegséggel. Hármasiker-terhességben a méhlepény tömege nagyobb, több diabetogén placentaris hormon termelődik, amely a terhességi cukorbetegség gyakoribb előfordulásáért felelős lehet.

A terhességi cukorbetegségnek számos magzati szövődménye is ismert: macrosomia, respiratiós distress szindróma, újszülöttkori hypoglykaemia. Utóbbi kettő kockázata csökkenthető a redukcióval, hiszen a terhességi cukorbetegség gyakorisága a redukált csoportban jelentősen kisebb [56].

Sivan és mtsai szerint [56] a hármasiker-csoporton belül nem volt szignifikáns különbség a terhességi cukorbetegséggel szövődött, illetve nem szövődött terhességekből született újszülöttek testsúlya között (1829±489 g, illetve 1747±491 g, NS), és a terhességi kor sem különbözött a szüléskor (33,8±2,9 hét és 33,3±2,8 hét, NS). Macrosomiát tehát nem okoz hármasiker-terhességben a gesztációs diabetes. Betegcsoportomban sem volt magasabb a terhességi cukorbetegséggel szövődött esetekben (n=40) az újszülöttek átlagos születési súlya, mint a gesztációs diabetessel nem szövődött esetekben (1660±478 g és 1640±521 g, NS), miközben a terhesség átlagos hossza nem különbözött jelentős mértékben (32,3±3,0 hét és 32,1±3,3 hét, NS). Olyan elmélet is létezik, amely szerint az észlelt hyperglykaemia csak válasz a három magzat miatt megnövekedett glukóz igényre, és nem kóros reakció. Ha ez beigazolódik, akkor a terhességi cukorbetegség többesterhességben alkalmazott kritériumait újra kell definiálni.

A hármasiker-terhesek felvilágosítása kapcsán mindenképpen említést kell tenni a terhességi cukorbetegség gyakori előfordulásáról, annak lehetséges szövődményeiről, illetve a redukciónak a terhességi cukorbetegség előfordulására gyakorolt hatásáról.

Az anaemia gyakori szövődmény hármasiker-terhességben, elfordulását 29,7-57,1%-ra teszik [4, 48, 51, 53]. A három fejlődő magzat nagyobb vas- és folsavigényével magyarázható terhesség alatti gyakori előfordulása. Ehhez járul még a túlfeszült méhfal miatti bővebb postpartum vérzés, mely szintén növeli az anaemia gyakoriságát. Eseteim között terhesség alatt ritkábban, 17,1%-ban fordult elő

vérszegénység. Ez valószínűleg a rutinszerű vas- és fólsav-pótlásnak köszönhető. A gyermekágyban betegeim 46,3%-volt anaemiás a szülést követő bővebb vérzés következtében. 12,0%-ban transzfúzióra is szükség volt, négy esetben életmentő beavatkozásként méheltávolításra és/vagy a. hypogastrica lekötésre került sor. Albrecht és mtsai hasonló arányban, 12,3%-ban kényszerültek vérátömlesztésre a szülést követően [4], Zanconato és mtsai lényegesen gyakrabban, 21,4%-ban [51].

Angel és mtsai az esetek 17%-ában találtak hármasiker-terhességben terhességi cholestasist [22]. A szinguláris terhességben leírt gyakoriságnál (1/1000-1/10000) [10] nagyobb arányban észleltem én is ennek a szövődménynek az előfordulását (9,1%), amelynek a jelentőségét az adja, hogy az enyhe anyai tünetek mellet emelkedik a méhen belüli elhalás és a magzati distress kockázata [43].

Szokatlanul nagy arányban észleltem a hármasiker-terheseknél PUPPP-t (4,6%). Ez az enyhe anyai bőrtünetekkel járó, de a terhesség kimenetelét érdemben nem befolyásoló betegség igen ritkán fordul elő, Ohel és mtsai 159197 terhesség adatait elemezve a gyakoriságot 0,03%-nak találták. Többesterhességben gyakrabban fordult elő (OR 4,9, 95% CI 1,7-14,1, p=0,003) [57]. Valószínűleg a bőr túlfeszülésének következtében a subcutis kötőszövetében szakadások jönnek létre, melyek az immunrendszer elől rejtett antigének felszabadulását okozzák. Ez immunreakciót vált ki, mely bőrjelenségekkel jár. Ezt az elméletet erősíti az is, hogy elhízottaknál is gyakran jelentkezik ez a kórkép [57].

Profilaktikus cerclage műtét csak az eseteink kis részében történt (10,9%), és a vizsgált időszak második részében a méhszájzáró műtétek gyakorisága szignifikánsan csökkent. Ez jól összevág azzal a megfigyeléssel, hogy a profilaktikus cerclage műtét nem javítja a hármasiker-terhességek kimenetelét [30].

1990-2000-hez képest 2001-2011 között szignifikánsan gyakrabban alkalmaztunk szteroid profilaxist hármasiker-terheseinknél. E gyakorlatot az magyarázza, hogy bizonyítást nyert: a teljes adagú szteroid profilaxis hármasikrek esetén is csökkenti a respiratiós distress szindróma gyakoriságát. E csökkenés azonban nem független a magzatok számától: a szinguláris terhességből született igen kis súlyú újszülöttekhez képest a hármasikrek respiratiós distress szindróma kockázata még teljes adagú szteroid profilaxis esetén is 1,8-szoros (95% CI 1,4-2,3) [58]. A szteroid profilaxis ezen felül

csökkenti a III-IV. stádiumú intraventricularis vérzés kockázatát is igen kis súlyú hármasikrek esetében, ez a csökkenés független a magzatok számától [59].

A kórházi felvétel ideje jelentősen korábbra tolódott. Mivel igazolt, hogy a hospitalizáció által biztosított ágynyugalom nem javítja a hármasiker-terhességek kórjóslatát [60], valamint a felvétel indokainak összetétele sem változott jelentősen, ez csak a gondozást végző intézmények szemléletváltásával magyarázható. A felvétel indoka az esetek több mint felében még mindig a hármasiker-terhesség ténye, és nem valamely panasz. A szülésig kórházban töltött idő átlagos hossza növekedett, de a változás statisztikailag nem szignifikáns. Szintén szemléletváltással magyarázható a postpartum hospitalizáció időtartamának drasztikus csökkenése.

Az 1990-2000 közötti időszakhoz képest 2001-2011-ben csökkent a progresszív ellátás keretében klinikánkra került hármasiker-terhesek aránya. Ez azzal magyarázható, hogy növekedett a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant hármasiker-terhességek aránya. Ezen betegek ellátása nyilván nagyobb valószínűséggel folytatódott a meddőségi kezelést végző asszisztált reprodukciós centrumot is működtető klinikán. Ezen felül csökkent azon betegek aránya, amelyek a bármely nőgyógyászati rendelésen megvalósítható gyógyszeres ovulációindukcióval fogantak, és a többesfogamzás felismerése után küldték őket a progresszív ellátás keretében intézményünkbe.

A 20-23. héten lezajlott középidős vetélések aránya 4,4%-volt. Ez összevethető más centrumok eredményeivel (2,8-9,9%) [22, 23, 61, 62, 63].

Hármasiker-terhességben a szülés módja sokáig vitatott volt. Többen is arról számoltak be, hogy a hüvelyi szülés elfogadható alternatíva lehet. Wildschut és mtsai 30 császármetszéssel befejezett és 39 hüvelyi úton lezajlott hármasiker-terhességet hasonlítottak össze. Császármetszés esetén szignifikánsan nagyobb perinatalis halálozást tapasztaltak. Ezt az újszülöttkori szövődmények gyakoribb előfordulásával magyarázták [64]. Alran és mtsai 93 hármasiker-szülésből 71%-ot hüvelyi úton vezettek, melynek alapján megfontolandónak tartották a hüvelyi szülés lehetőségét [65]. Vintzileos és mtsai 1995-1998 között 7067 hármasiker-terhesség perinatalis halálozási mutatóit vizsgálták: 95%-ban császármetszéssel történt a szülés. Hüvelyi szülés esetén a késői intrauterin halálozás relatív kockázatát 5,7-nek (95% CI: 3,83-8,49), a teljes neonatalis halálozás relatív kockázatát 2,83-nak (95% CI: 1,91-4,19) találták [66]. Ezek az adatok igazolják azt a gyakorlatunkat, hogy a hármasiker-szüléseket általában

császármetszéssel fejezzük be. A császármetszés általánossá válásával magyarázható, hogy nincs jelentősége a magzatok születési sorrendjének: nem nagyobb az utolsónak világra jövő magzat kockázata sem [4].

A szüléskor betöltött átlagos terhességi kor 32,0-33,5 hét, az átlagos születési súly 1500-1800 g között, viszonylag szűk tartományban mozog a publikált esetsorozatokban (***42. táblázat***). Ezzel ellentétben az éretlen és igen éretlen koraszülések aránya, valamint az igen kis súlyú újszülöttek aránya nagyobb változatosságot mutat. Az 1990-2000 közötti időszakhoz képest 2001-2011-ben eseteim között alacsonyabb volt a szüléskor betöltött terhességi kor, szignifikánsan kisebb az átlagos születési súly, illetve nagyobb az igen-igen kis súlyú, valamint az igen kis súlyú újszülöttek aránya. Az igen éretlen, illetve éretlen koraszülések arányában nem volt jelentős különbség a két időszak között. A rosszabb perinatalis eredményekre biológiai magyarázatot nem ismerünk, mivel a vizsgált kockázati tényezők (paritás, életkor, terhesség alatti anyai szövődmények) nem mutattak eltérést a két csoport között. Hasonló jelenséget Getahun és mtsai is megfigyeltek. 1990-91-ben 5724, 2000-2001-ben 13837 hármasiker-terhességből született újszülött adatait elemezve azt találták, hogy a 34. hét előtt világra jött magzatok aránya 25%-kal emelkedett, emelve az újszülött- és csecsemőhalálozást [8].

Tandberg és mtsai 1967-1987 között 337, 1988-2006-ban 1007 hármasiker-terhességből született újszülött adatait hasonlították össze [72]. 1988-2006-ra a szüléskor betöltött terhességi kor 34,1±3,2 hétről 32,1±3,3 hétre, az átlagos születési súly1982±458 g-ról 1736±554 g-ra csökkent. Ezt azzal magyarázzák, hogy a klinikai gyakorlat a korábbi kiváró szemlélettől a minél korábbi beavatkozás felé mozdult el.

Praenatalisan felismert súlyos szívfejlődési rendellenesség a hármasiker-terhességek 1,75%-ában fordul elő, amely magas arány, ezért a hármasiker-terhesség önmagában a magzatok echocardigraphás szűrővizsgálatának a javallatát képezi.

A perinatalis halálozási mutatók alakulását a különböző szerzők publikációi alapján a ***43. táblázat*** mutatja be. Salihu és mtsai retrospektív kohorsz tanulmányukban meghatározták az Egyesült Államok három naptári évet (1995-1997) magába foglaló teljes hármasiker-populációjának a halálozási adatait [11]. 5356 hármasiker-terhességből származó 16068 magzat/újszülött adatai alapján a késői intrauterin mortalitást 24‰-nek, a teljes neonatalis halálozást 55‰-nak találták. Saját eredményeim igen hasonlónak bizonyultak (19,0‰ és 58,3‰). 1990-2000, valamint

2001-2011 között betegeimnél a halálozási mutatók nem változtak szignifikáns mértékben, azonban a késői magzati halálozás, és ennek következtében a perinatalis, illetve tisztított perinatalis halálozás enyhén emelkedett

42. tábázat. A születéskor betöltött átlagos terhességi kor, az átlagos születési súly, az igen éretlen, illetve éretlen koraszülések arányának, valamint az igen kis súlyú újszülöttek előfordulásának alakulása hármasiker-terhességben, a publikált esetsorozatok alapján

Hivatkozott szerzők	Időszak	Eset-szám	Átlagos terhességi kor a születéskor (hét)	Igen éretlen kora-szülés (<28. hét)	Éretlen koraszülés (<32. hét)	Átlagos születési súly (g)	Igen kis súlyú (<1500 g) újszülöttek aránya
Albrecht és mtsai [4]	1989-94	57	33,0±2,7	7,0%	28,0%	1820±513	
Angel és mtsai [22]	1993-98	25	32,3±2,5			1705±456	
Antsaklis és mtsai [62]	1982-2001	70	33±3,3	10,0%	36,8%	1760±480	28,4%
Barr és mtsai [69]	1993-2002	51	32,6±2,7			1789±505	
Boulot és mtsai [61]	12 év	83	33,5±2,8	6,4%	33,3%	1791±489	27,4%
Hajdu és mtsai [70]		41	33,6			1788	
Kaufman és mtsai [67]	1992-1996	51	32,1	9,8%	43,1%	1607	
Leondires és mtsai [23]	1995-97	81	32,0±5,2			1796±622	32,5%
Pons és mtsai [53]	1975-93	91	32,9±3,5	8,8%		1716±466	
Santema és mtsai [48]	1981-91	40	32	27,5%	55,0%	1478	
Smith-Levitin és mtsai [50]	1990-94	54	35,5±2,7	1,9%	25,9%	1906±496	
Zanconato és mtsai [51]	1992-2002	27	32±2,5			1520±516	53,8%
Papageorghiu és mtsai [63]	1986-2005	185	33,8		23,9%		
Tandberg és mtsai [72]	1967-1987	448	34,1±3,2			1982±485	
	1988-2006		32,1±3,3			1736±554	
Saját eseteim	1990-2011	175	32,1±3,2	10,9%	42,1%	1644±511	40,5%

Az újszülöttkori szövődmények magas arányban fordultak elő betegcsoportomban, ezt a kora, illetve éretlen koraszülések nagy aránya magyarázza. Ballabh és mtsai 1993-2000 között 116 hármasiker-terhességből származó 348 újszülött

neonatalis morbiditási adatait vizsgálták illesztett eset-kontroll tanulmányukban. A hármasiker-terhességből született újszülöttek neonatalis morbiditási adatai nem különböztek a terhességi kor szerint illesztett kettesiker-terhességből, illetve szinguláris terhességből született újszülöttek morbiditási adataitól [6]. Ez azt jelenti, hogy nem a magzatok száma, illetve a hármasiker-terhesség ténye, hanem kizárólag a születéskor betöltött terhességi kor határozza meg a neonatalis szövődmények kockázatát. Hasonló eredményeket közöltek Garite és mtsai is, akik 2155 hármasiker-terhességből született újszülött neonatalis halálozási és morbiditásai adatait hasonlították össze 12302 kettesiker-terhességből és 36931 szinguláris terhességből született újszülött adataival. Az azonos gesztációs korban világra jött újszülöttek között nem találtak különbséget sem a neonatalis halálozási, sem pedig a morbiditási arányt tekintve, akár szinguláris, akár többesterhességből születtek [7]. Kaufman és mtsai hasonló tanulmányukban ezzel szemben arról számoltak be, hogy hármasikrek esetében nagyobb az enyhe (I-II. stádiumú) intraventricularis vérzés kockázata (RR: 6,0, 95% CI: 2,64-14,61), de a kimenetel egyébként hasonló, mint szinguláris terhességben [67].

Az újszülöttkori morbiditás kockázatát jelzi, hogy eseteim között a hármasiker-terhességből született újszülöttek 65,9%-a lélegeztetést igényelt. Nagy arányban fordult elő respiratiós distress szindróma (19,1%) és icterus (37,9%) is. Ballabh és mtsai előbbi előfordulását kétszer nagyobbnak találták (36,1%), míg utóbbit hasonló arányban észlelték (34,2%) [6]. A pneumothorax, a bronchopulmonalis dysplasia, a ductus Botalli persistens és az enterocolitis necrotizans hasonló arányban fordult elő. Intraventricularis vérzést is hasonló gyakorisággal észleltem (9,5%), mint Ballabh és mtsai (7,8%). Nagy volt a különbség a sepsis előfordulásában, mely betegeimnél sokkal gyakrabban fordult elő (63,7% és 3,2%). Ez azzal magyarázható, hogy nem csak a haemocultura pozitív eredménye esetén soroltuk az újszülötteket ebbe a kategóriába, hanem egyéb súlyos fertőzés (pneumonia, omphalitis) esetén is.

Caserta és mtsai betegcsoportomnál nagyobb gyakorisággal észleltek a hármasiker-terhességből született újszülöttek körében respiratiós distress szindrómát (53%), bronchopulmonalis dysplasiát (11,1%), icterust (66,7%), anaemiát (28,9%), ductus Botalli persistenst (24,4%), ritkábban sepsist (13,3%). A necrotizáló enterocolitis (4,4%) és az intraventricularis vérzés aránya (11,1%) hasonló volt [68].

A magyar hármasiker-terhes populációra jellemző adatok ismerete igen fontos ahhoz, hogy a hármasiker-terhességgel éppen szembesülő betegek megfelelő tájékoztatást kaphassanak, és így megalapozott döntést hozhassanak a terhesség kiviseléséről vagy a redukció lehetőségének igénybe vételéről.

43. táblázat. A késői intrauterin halálozás, a teljes neonatalis halálozás, a perinatalis mortalitás és a tisztított perinatalis mortalitás alakulása hármasiker-terhességben, a szakirodalomban közölt adatok alapján

Hivatkozott szerzők	Időszak	Esetszám (terhesség)	Késői intrauterin halálozás	Teljes neonatalis halálozás	Perinatalis mortalitás	Tisztított perinatalis mortalitás
Albrecht és mtsai [4]	1989-94	57	12‰	30‰	41‰	35‰
Hajdu és mtsai [70]		41	32,5‰	109,2‰	138‰	
Kaufman és mtsa [67]	1992-96	51	19,6‰	33,3‰	52,3‰	
Leondires és mtsai [23]	1995-97	81			14‰	
Luke és mtsai [71]	1983-2001	194*	27,5‰	24,7‰	51,5‰	
Pons és mtsai [53]	1975-93	91	34‰		80‰	
Santema és mtsai [48]	1981-91	40	85‰	143‰		200‰
Skrablin és mtsai [49]	1986-97	52	103‰	135‰	167‰	
Tandberg és mtsai [72]	1967-87	448			136‰	
	1988-2006				71‰	
Saját eseteim	1990-2011	175	19,0‰	58,3‰	64,8‰	46,6‰

* 5 centrum esetei alapján

5.2. A hármas- és kettesiker-terhességek anyai és magzati kórjóslatának összevetése

Az utóbbi 20 év irodalmát áttekintve, kevés tanulmány hasonlította össze a hármas- és kettesiker-terhességek anyai és magzati kimenetelét [48, 50, 73, 74].

Yuron és mtsai hármasiker-terhesség esetén kiugróan nagynak találták a középidős vetélések arányát (25%) a kettesiker-terhességek két csoportjával összehasonlítva (6,3% és 5,8%) [74]. Saját eseteim között jelentősen alacsonyabb (4,4%) volt a középidős vetélések aránya hármasiker-terhességben, és nem különbözött

a kettesiker-terhességek esetén észlelt gyakoriságtól (4,4%), azonban megjegyzendő, hogy értekezésemben csak a 18. hetet betöltött eseteket vizsgáltam.

A terhesség alatti anyai szövődmények többsége tekintetében a legtöbb vizsgálat szerint nem volt különbség a két csoport között [48, 73], de idő előtti fájások gyakrabban jelentkeznek hármasiker-terhességben [48, 50, 73]. Hasonló megfigyelést tettem saját betegeim esetében is (RR: 1,65, 95% CI: 1,29-2,11, p<0,001). Vizsgálatom során a PUPPP gyakoriságát is nagyobbnak találtam hármasiker-terhességben (RR: 12,1, 95% CI: 1,51-97,07, p=0,004). Ez a terhesség sorsát nem befolyásoló anyai betegség a bőr túlfeszülése miatt alakul ki, melyet a méh nagy térfogata okoz [57]. A méh terhességi korhoz képest nagy mérete és falának túlfeszülése váltja ki az idő előtti fájásokat is. Ezen felül gyakoribbnak találtam a transitoricus hypertonia előfordulását hármasiker-terhességben (RR: 4,61, 95% CI: 1,25-17,02, p=0,02). Smith-Levitin és mtsai a praeeclampsia gyakoriságát találták nagyobbnak hármasiker-terhességben [50].

A gyermekágyas időszakban jelentkező anyai szövődmények tekintetében sincs különbség a kettes- és hármasiker-terhességek között [73]. Hasonló megállapításokat tettem eredményeink alapján, de postpartum lázas állapot, illetve thrombocytopenia gyakrabban fordult elő hármasiker-csoportunkban.

Hármasiker-terhesség esetén a szülés előtt korábban kerül sor hospitalizációra [48], és az tovább tart, mint kettesiker-terhességben [48, 73]. Ezt vizsgálataim is alátámasztják.

A publikált tanulmányok egybehangzó megállapításai szerint a hármasikrek előbb jönnek világra, átlagos születési súlyuk kisebb [48, 50, 73, 74], azonban az igen éretlen (<28. hét) koraszülések aránya nem különbözik a két csoportban [50]. Ezt vizsgálataim is igazolják. Santema és mtsai, valamint Yuron és mtsai ezzel ellentétben a hármasiker-terhességek csoportjában gyakoribbnak találták az igen éretlen koraszülések gyakoriságát (25% és 9%, p<0,01 [48], valamint 25% és 7,7%/8,45% [74]), Smith-Levitin és mtsai pedig az éretlen koraszülések arányát [50].

Nincs különbség a csoportok között az újszülött halálozás [48, 73] és a perinatalis mortalitás (95‰ és 100‰) [73] tekintetében. Saját adataim teljes mértékben hasonlóak, azonban a perinatalis mortalitás értéke kedvezőbb volt mindkét vizsgált csoportban (64,8 0‰ és 48,2‰). Santema és mtsai hármasiker-terhességben nagyobbnak találták a késői intrauterin mortalitást és a perinatalis halálozást (200‰ és 89‰) is [48].

Anyagomkban – más vizsgálatokkal [73] egybehangzóan – a késői intrauterin halálozás nem különbözött kettes- és hármasiker-terhességben.

Az egyik tanulmány [48] szerint 7 alatti ötperces Apgar-érték gyakrabban fordult elő hármasikrek között. Az újszülött morbiditási adatok egyébként nem különböztek a két csoportban [48, 73]. Hármasiker-csoportomban mind az egyperces, mind az ötperces Apgar-érték szignifikánsan alacsonyabb volt.

Két szisztematikus áttekintés dolgozta fel a hármasiker-terhességek és a kettesiker-terhességre redukált hármasiker-fogamzások adatait. Dodd és mtsa így összesen 198 hármasiker-terhesség és 373 redukált kettesiker-terhesség adatait dolgozta fel [75]. A redukált csoportban kisebb gyakorisággal fordult elő vetélés (RR: 0,44 95% CI: 0,24-0,81), kisebb volt az igen kis súlyú (<1500 g) újszülöttek aránya (RR: 0,26, 95% CI: 0,14-0,45), ritkább volt a neonatalis halálozás (RR: 0,2 95% CI: 0,06-0,64). Nem volt ugyanakkor különbség a terhesség alatti szövődmények előfordulásában, a késői intrauterin halálozás gyakoriságában, az éretlen koraszülések (<32. hét) arányában, és az újszülöttek morbiditása is hasonló volt, bár a redukált kettesiker-terhességből született újszülöttek ritkábban szorultak lélegeztetésre. Ugyanebben a tanulmányban a szerzők azt is igazolták, hogy a vetéléseket és a perinatalis halálozási mutatókat tekintve nincs különbség a redukált és nem redukált kettesiker-terhességek között.

Papageorghiu és mtsai öt tanulmány és saját eseteik összevetésével 411 hármasiker-terhességet és 482 kettesiker-terhességre redukált többesterhességet hasonlítottak össze [63]. A redukált kettesiker-csoportban nagyobb volt a középidős vetélések aránya (8,1% és 4,4%, p=0,036; RR: 1,83, 95% CI: 1,08-3,16), ezzel szemben kisebb az éretlen (<32. hét) koraszülések előfordulása (10,4% és 26,6%, p<0,001; RR: 0,37, 95% CI: 0,27-0,51). Adataik szerint 7 redukcióval előzhető meg egy éretlen koraszülés, és 26 redukció okoz egy vetélést.

Még egy tényező említendő a hármasiker-terhességek redukciójával kapcsolatban. Miller és mtsai tanulmánya szerint a redukcióval jelentős költségmegtakarítás érhető el, mivel a redukció költségei jóval kisebbek, mint a redukció nélküli esetekben a hosszabb kórházi kezelés, majd a koraszülött-ellátás költségei [76].

Értekezésemben bemutattam, hogy hármasiker-terhességben a terhesség alatt és a szülés utáni időszakban nem nagyobb az anyai szövődmények kockázata, mint

kettesiker-terhességben, eltekintve a transitoricus hypertoniától, a terhességi cukorbetegségtől, a thrombocytopeniától és a PUPPP-től, amelyek a terhesség sorsát nem befolyásolják. Az idő előtti fájások és a postpartum lázas állapotok aránya is nagyobb. Hosszabb a kórházi kezelés ideje, és előbb kezdődik a hospitalizáció. A hármasiker-terhesség hamarabb befejeződik, az átlagos születési súly kisebb, és az újszülöttek egy- és ötperces Apgar-értéke is alacsonyabb, valamint az igen kis súlyú újszülöttek aránya is magasabb. Az igen éretlen, illetve éretlen koraszülések arányában, valamint az igen-igen kis súlyú újszülöttek arányában nincs különbség. Nincs szignifikáns eltérés a középidős vetélések, a késői intrauterin mortalitás, a neonatalis halálozás és a perinatalis mortalitás arányában sem, ugyankkor hármasiker-terhességben a korai neonatalis halálozás lényegesen magasabb.

Vizsgálataim és következtetéseim értékét limitálja, hogy a kettesiker-csoportban nagyobb a spontán fogant terhességek aránya (16,6% és 56,8%), amely miatt nagyobb arányban voltak jelen monochorialis ikerpárok, mint a hármasiker-csoportban (6,3% és 10,2%). Mivel a monochorialis ikrek kórjóslata rosszabb [77], ez befolyásolhatta eredményeimet.

További limitáló tényező, hogy kettesiker-csoportom szelektált betegcsoport: a kettesiker-terhességek nagyobb aránya érkezett a progresszív ellátás keretében intézményünkbe (26,3% és 42,1%), és a felvett kettesiker-terhesek kisebb arányban érkeztek panaszmentesen, megfigyelés céljából (59,4 és 24,9%). Tehát a kettes-ikerterhesek nagyobb arányban érkeztek más intézményből, panaszokkal, legtöbb esetben megindult koraszüléssel, idő előtt méhtevékenység vagy idő előtti burokrepedés miatt, amely szelekciós hibát okozhat. Ez torzíthatta eredményeimet.

Az is befolyással lehet eredményeimre, hogy a hármas-iker csoportban nagyobb a nulliparák aránya, amely ismert kockázati tényező.

A kettes-ikerterhességeket intézményünkben – a nemzetközileg elfogadott gyakorlatnak megfelelően - a 37. terhességi hét betöltése után, legkésőbb a 38. héten befejeztük, ezzel csökkentve a 38. hét után meredeken emelkedő intrauterin halálozás és neonatalis morbiditás kockázatát. Ez kisebb átlagos születési súlyt és szüléskor betöltött átlagos terhességi kort eredményezhet.

A jelenlegi magyar kettesiker-populáció perinatalis jellemzői – szakirodalmi és hivatalos statisztikai adatok hiányában – nem ismertek. A következtetéseket korlátozó

tényezők ismeretében kettesiker-csoportom alkalmas lehet összehasonlításra, és annak bemutatására, hogy a hármasiker-terhességek kettesiker-terhességre történő redukciójának eredményességét jelző biológiai indikátorok közül nem az anyai szövődmény-arány javulása a döntő tényező. Amellett, hogy figyelme kell venni a hármasiker-terhességek első trimeszterben ismert kockázati és protektív tényezőit (multiparitás, idősebb anyai életkor), a terhesség redukció nélküli folytatásáról vagy a redukció választásáról hozott döntés nem az anyai szövődmény-arányokon alapul. Az újszülöttek állapota (kisebb születési súly, alacsonyabb Apgar-érték, igen kis súlyú újszülöttek nagyobb aránya, nagyobb korai újszülött halálozás) és morbiditása a döntő tényező. Igazoltam, hogy az előbbi lényegesen kedvezőtlenebb hármasiker-terhességben, utóbbi hazai betegcsoportokban történő igazolására azonban további vizsgálatok szükségesek. Figyelembe véve a terhes önrendelkezési jogát, az egyéni szociális körülményeit, a társadalom által viselt anyagi terheket és a redukció célját, összességében jelen adataink birtokában vállalható, illetve javasolható a beavatkozás.

5.3. Az első trimeszterben azonosítható kockázati tényezők elemzése hármasiker-terhességben

5.3.1. Az anyai életkor, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A gyermekvállalás napjainkban idősebb életkorra tolódott, egyre több az idős, 35 év feletti, sőt, újabban, a meddőségi kezelések eredményességének javulásával a 40 év feletti terhes. Az idősebb korban fogant terhességek során régebben nagyobbnak gondolták az anyai és újszülöttkori szövődmények kockázatát.

Gilbert és mtsai 1992-1993-ban, Kaliforniában a 40 év feletti terhesek (n=24032) adatait dolgozták fel, és összehasonlították az ugyanezen időszakban szülő 20-29 éves terhesek (n=642525) adataival. A 40 év feletti csoportban mind a nulliparák, mind pedig a multiparák esetében nagyobb volt a praeeclamsia, a terhességi cukorbetegség, a koraszülés, valamint az asphyxia kockázata, és előbb fejeződött be a terhesség. Az átlagos születési súly 40 év feletti nulliparák esetén kisebb volt, multiparák esetén nem volt különbség a két csoport között [78.]

Fretts és mtsai 94346 terhesség adatai alapján vizsgálták az életkor szerepét a késői intrauterin halálozás alakulásában. Megállapították, hogy a 30 év alattiakhoz

képest mind a 35-39 éves korcsoportban (OR: 1,9, 95% CI: 1,3-2,7), mind pedig a 40 év felettiek körében (OR: 2,4, 95% CI: 1,3-4,5) nagyobb volt az intrauterin elhalás kockázata. Az anyai életkor független kockázati tényezőnek bizonyult [79].

Zhang és mtsai szintén az anyai életkort, mint kockázati tényezőt vizsgálták. 1995-1997 között 5015 hármas, 147400 kettesiker-terhességet és kontrollcsoportként 3775974 szinguláris terhességet vontak be vizsgálatukba [80]. A perinatalis mortalitás a hármasiker-terhességek esetében az anyai életkor növekedésével csökkent. Ugyanez a trend érvényesült a kettesiker-terhességek esetében is azzal a különbséggel, hogy 30 éves anyai életkor felett a perinatalis halálozás nem javult. Szinguláris terhességben a perinatalis mortalitás U-alakú görbét írt le, azaz az anyai életkor növekedésével egy ideig csökkent, majd idősebb korban az életkor emelkedésével növekedett. A 25-29 éves korosztályhoz képest, a zavaró tényezők illesztéssel történt kiküszöbölése után az éretlen koraszülés, az igen kis születési súly és a perinatalis halálozás relatív kockázata szinguláris terhességben az anyai életkor növekedésével emelkedett. Ez az összefüggés eltűnt a kettesikrek esetében, és ellenkező irányú összefüggés volt megfigyelhető a hármasiker-terhességek kapcsán: az anyai életkor növekedésével a relatív kockázat csökkent. Az anyai életkor hatását ikrek esetén sok egyéb tényező mellett az anyagi helyzet is befolyásolta: kettesikrek esetén, rossz szociális helyzetben az anyai életkor növekedésével a kedvezőtlen kimenetel kockázata növekedett [80].

Salihu és mtsai kifejezetten hármasiker-terhességben vizsgálták az anyai életkor szerepét [81]. A 20-29 éves, kontrollnak választott korcsoporthoz képest 40 év feletti anyai életkor esetén szignifikánsan gyakoribb volt a praeeclampsia (11,8% és 8,5%, p<0,005), de nagyobb volt az átlagos születési súly (1814±21 és 1573±9 g), a terhességi kor a szüléskor (34,4±0,4 és 32,1±0,1 hét), kisebb az igen kis súlyú újszülöttek (27,4% és 41,6%) és az éretlen koraszülések aránya (34,5% és 53,5%), valamint az alacsony (<7) ötperces Apgar-érték előfordulása (6,0% és 11,4%). A méhen belüli elhalás terhességi korhoz illesztett kockázata 40 éves kor felett nagyobb volt (AOR: 1,42, 95% CI: 0,62-3,26), kisebb volt azonban az újszülött halálozás (AOR: 0,59, 95% CI: 0,37-0,93) és a perinatalis mortalitás (AOR: 0,69, 95% CI: 0,34-0,98) kockázata [81].

Hármasiker-populációmban az előbbiekhez hasonló megfigyeléseket tettem. A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények közül néhány (terhesség által kiváltott hypertonia, terhességi cukorbetegség, cholestasis, PUPPP) 35 éves vagy annál idősebb

anyai életkor esetén gyakrabban fordult elő, míg más szövődmények (idő előtti burokrepedés, anaemia) fiatalabb életkorban voltak gyakoribbak. Ezek a különbségek statisztikailag nem szignifikánsak. Az éretlen koraszülések és az igen kis súlyú újszülöttek aránya 35 év felett kisebb volt. Utóbbi eltérések sem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak. A 35 év feletti csoportban szignifikánsan nagyobb volt az átlagos születési súly. Mind az egyperces, mind az ötperces Apgar-érték is nagyobb volt a 35 év feletti korcsoportban. A halálozási mutatók is hasonló tendenciát mutattak betegeim körében: idősebb korban alacsonyabb volt a perinatalis és teljes neonatalis halálozás.

Fentieken kívül vizsgáltam a postpartum anyai szövődményeket is: nem volt különbség a két csoport között, bár az idősebb korcsoportban gyakoribb volt az anaemia és a thrombocytopenia. Először vizsgáltam az anyai életkor neonatalis morbiditásra gyakorolt hatását: 35 év alatti anyai életkor esetén szignifikánsan gyakrabban volt szükség a koraszülöttek lélegeztetésére, és valamivel gyakoribb volt a sepsis/pneumonia előfordulása is. A többi újszülöttkori szövődményt tekintve nem volt jelentős különbség a két csoport között

Az életkor szerint kialakított két csoportban a multiparák aránya hasonló volt. E tényező tehát nem torzította eredményeimet az idősebb anyai életkor, mint kockázati tényező vizsgálata során.

Fentiek alapján, bár a terhesség alatt és a gyermekágyas időszakban bizonyos anyai szövődmények kockázata magasabb idősebb életkorban, a kedvezőbb perinatalis mutatók és neonatológiai morbiditási adatok alapján az idős anyai életkor hármasiker-terhességben a várakozással ellentétben kockázatot csökkentő (protektív) tényező. E tény jelentős lehet akkor, amikor hosszú meddőség után megfogant idős hármasiker-terhest világosítunk fel a kórjóslatról és az egyéni kockázat mértékéről a redukció felajánlását megelőzően.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az egységes elvek szerint gondozott hármasiker-eseteim teljes körű, a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakoriságára, a szüléssel összefüggő adatokra, a perinatalis halálozási mutatókra, a postpartum anyai szövődmények arányára, valamint a neonatalis morbiditásra kiterjedő elemzése alapján a 35 év feletti anyai életkor a kockázatot inkább csökkentő tényező.

5.3.2. A korábbi szülések száma, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A paritást (kórelőzményben szereplő szülések száma) régóta olyan kockázati tényezőnek tartja a szülészeti irodalom, amely befolyásolhatja a kedvezőtlen kimenetel kockázatát [82]. Szinguláris terhességben Babinszki és mtsai vizsgálták a multiparitás szerepét, és azt találták, hogy a kórelőzményben szereplő szülések számának emelkedésével nagyobb a vérszegénységgel, a jelentős fokú súlynövekedéssel, illetve meconiumos magzatvízzel szövődött terhességek, illetve a koraszülések aránya, a postpartum vérzés és a 7-nél alacsonyabb Apgar-érték előfordulása, azonban nem növekszik a kis, valamint az igen kis súlyú újszülöttek gyakorisága, a neonatalis morbiditás és az újszülött halálozás [83].

Tarter és mtsai 1268 kettesiker-terhességben tanulmányozták a multiparitás szerepét [84]. Megfigyeléseik szerint azok a multiparák, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt koraszülés, a nulliparákhoz viszonyítva tovább viselték terhességüket. Nagyobb volt az újszülöttek átlagos születési súlya, kisebb volt a kis súlyú, illetve az igen kis súly újszülöttek aránya, kevesebb újszülött került neonatalis intenzív centrumba, kisebb volt a lélegeztetésre szoruló koraszülöttek aránya, rövidebb volt az újszülöttek hospitalizációjának ideje. Ezzel szemben azoknál a multiparáknál, akiknek az előzményében koraszülés szerepelt, hasonló perinatalis eredményeket figyeltek meg, mint a nulliparáknál.

Aina-Mumuney és mtsai 1035 nullipara és multipara többes- (kettesiker-) terhességének adatait dolgozták fel. A multiparák szignifikánsan tovább viselték a terhességüket. Nem volt különbség az igen éretlen koraszülések arányában. A nulliparáknál nagyobb arányban fordult elő hypertonia, terhességi cukorbetegség és idő előtti burokrepedés [85].

Luke és mtsai 1983 és 1990 között 5 centrumban 178 hármasiker-terhesség kapcsán vizsgálták az anyai jellemzők és a perinatalis eredmények összefüggését [71]. A nulliparáknál szignifikánsan rövidebb ideig tartott a terhesség, alacsonyabb volt az újszülöttek átlagos születési súlya, illetve a magzatok növekedési üteme, mint azoknál a multiparáknál, akiknek a kórelőzményében nem szerepelt koraszülés. Azoknak a multiparáknak az eredményei, akiknek az anamnézisében koraszülés szerepelt, is

jobbnak bizonyultak a nulliparák eredményeinél, azonban ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

A legnagyobb esetszámú populációban Salihu és mtsai vizsgálták a paritás hatását a hármasiker-terhességek kimenetelére és a perinatalis halálozási adatokra [86]. Retrospektív kohorsz tanulmányukban 15930 hármasiker adatait dolgozták fel. A nulliparák aránya 51,5% volt. A multiparák között szignifikánsan nagyobb volt a szüléskor betöltött terhességi kor (32,2±0,2 és 33,0±0,1 hét, p<0,001), az újszülöttek átlagos születési súlya (1614,2±10,8 és 1698,4±5,3, *p*<0,001), kisebb volt az igen kis súlyú újszülöttek (34,1% és 39,1%, *p*<0,001) és az éretlen koraszülések (44,0% és 50,2%, *p*<0,001) aránya. Kisebb volt a késői intrauterin halálozás, a neonatalis halálozás és a csecsemőhalálozás is. Nulliparák esetébenn a terhességi korhoz történt illesztést követően is nagyobb volt a méhen belüli elhalás kockázata (OR: 3,32, 95% CI: 2,35-4,68). Minden egyes kórelőzményben szerepelő szülés 0,5-tel csökkentette a méhen belüli elhalás esélyét.

Saját adataim Salihu és munkatársai adataihoz hasonlóak, a nulliparák körében szignifikánsan kisebb volt az átlagos születési súly, a szüléskor betöltött terhességi kor. Amely kategóriákban betegcsoportjaim között nem volt statisztikailag is igazolható különbség (késői intrauterin mortalitás, neonatalis halálozás, perinatalis mortalitás, az igen-igen kis súlyú, illetve igen kis súlyú újszülöttek aránya, az éretlen, illetve igen éretlen koraszülések aránya), a multiparák eredményei ott is kedvezőbbek voltak.

Fentieken kívül igazoltam, hogy a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények kockázata szempontjából nincs jelentős különbség a nullipara és multipara hármasiker-terhesek között, eltekintve a nulliparáknál gyakrabban jelentkező hypertoniától. A gyermekágyas szövődmények ritkábban fordultak elő multiparáknál, bár a különbség nem jelentős. A nulliparák újszülöttjeinél szignifikánsan gyakrabban van szükség lélegeztetésre, jelentősen gyakoribb a pneumonia, sepsis, és a fontosabb neonatalis szövődmények (intraventricularis vérzés, respiratiós distress szindróma) is gyakrabban fordulnak elő, bár utóbbi eltérés statisztikailag nem szignifikáns.

Nulli- és multipara csoportomban a 35 éves vagy idősebb terhesek aránya nem különbözött jelentősen, ezért az eltérő életkorból eredő statisztikai hiba elhanyagolható. Az asszisztált reprodukciós technikával fogant terhességek aránya nagyobb volt a

nulliparák között, ami zavaró tényező lehet a paritás, mint kockázati tényező értékelésekor.

Fentiek alapján, ellentétben a szinguláris terhességekkel, ahol a kórelőzményben szereplő szülések inkább bizonyos szövődmények kockázatát növelik, hármasiker-terhességben a multiparitás mind anyai, mind magzati szempontból kedvezőbb kimenetelt vetít előre, ami módosítja az individuális kockázatot. Kockázati tényezőnek a nulliparitás tekinthető. A hármasiker-fogamzás diagnózisa után, többesterhesség redukció előtt a beteg felvilágosításához hozzátartozik e kockázati tényező ismertetése.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az egységes elvek szerint gondozott hármasiker-eseteim teljes körű, a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakoriságára, a szüléssel összefüggő adatokra, a perinatalis halálozási mutatókra, a postpartum anyai szövődmények arányára és a neonatalis morbiditásra kiterjedő elemzése alapján a multiparitás kockázatot csökkentő tényező.

5.3.3. A fogamzás módja, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben

A szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant terhességek kimenetele összességében rosszabb, mint a spontán fogantaké. Ez nagyrészt a gyakoribb többesterhességre vezethető vissza, de az idősebb anyai életkor, a gyakoribb nulliparitás is szerepet játszhat benne. Számos olyan tanulmány ismert, amely az in vitro fertilisatióval, illetve spontán fogant szinguláris terhességek kimenetélet hasonlítja össze. Kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre a kettesiker-terhességek vonatkozásában, és igen szegényes az irodalom a hármasiker-terhességek tekintetében.

Dhont és mtsai eset-kontroll tanulmányukban [87] 1992-1997 között 3057 szinguláris és 1241 kettesiker-terhességet vizsgáltak, amelyek in vitro fertilisatióval fogantak. A kontrollokat az anyai életkor, a paritás, a magzatok neme és száma szerint illesztették. Szinguláris terhességben az IVF kezeléssel fogant csoportban szignifikánsan nagyobb volt a késői intrauterin halálozás, a perinatalis mortalitás, a neonatalis morbiditás és az igen kis súlyú újszülöttek aránya, valamint gyakoribb volt az éretlen koraszülés. Kettesiker-terhességben nem volt különbség a spontán fogant és szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant csoport között sem a terhesség tartamát, sem az átlagos születési súlyt, sem a perinatalis halálozást, sem pedig a neonatalis morbiditást tekintve. Akkor sem volt különbség a csoportok között, ha kizárták azokat a

kettesiker-eseteket, amelyekben a magzatok neme azonos volt. Ezzel ugyanis kiküszöbölték a spontán fogant kettesiker-terhességek között nagyobb arányban előforduló monozygotákat, amelyek prognózisa rosszabb, így zavaró tényezőként befolyásolhatta az összehasonlítás eredményét.

Bernasko és mtsai 1990-1995 között 105 szervezeten kívül megtermékenyítéssel és 279 spontán fogant kettesiker-terhességet hasonlítottak össze retrospektív tanulmányukban [88]. Az IVF csoportban nagyobb volt a 35 év feletti, illetve nullipara terhesek aránya, és gyakoribb volt a különnemű ikrek előfordulása is. Terhességi hypertonia a szervezeten kívül fogant terhesek csoportjában, fenyegető koraszülés a spontán fogantak körében fordult elő gyakrabban, de egyik különbség sem volt statisztikailag szignifikáns. Hasonló arányban fordult elő a két csoportban éretlen (<32. hét) koraszülés, nem különbözött a szüléskor betöltött terhességi kor és az átlagos születési súly sem. A késői intrauterin halálozást, az újszülött halálozást, valamint az újszülött morbiditást (respiratiós distress szindróma, transitoricus tachypnoe, intraventricularis vérzés, icterus, enterocolitis necrotisans) tekintve sem volt különbség a csoportok között. Ezek alapján Bernasko és mtsai a szervezeten kívüli megtermékenyítést nem tekintették kettesiker-terhességben önálló kockázati tényezőnek.

Más eredményt mutat Daniel és mtsai retrospektív tanulmánya [89], akik 1996-1997 között 104 in vitro fertilisatióval és 193 nem IVF kezeléssel fogant kettesiker-terhességet vizsgáltak. Az IVF csoportban több 35 év feletti, illetve nullipara terhes volt. Ebben a csoportban gyakrabban fordult elő terhességi hypertonia, idő előtti méhtevékenység, vérzés, míg a terhességi cukorbetegség előfordulásában nem volt különbség. A szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant hármasiker-terhességek csoportjában alacsonyabb volt az átlagos születési súly, nagyobb volt az igen kis súlyú (<1500 g) újszülöttek aránya, a 7-nél alacsonyabb 5 perces Apgar-értékek előfordulása és a késői intrauterin halálozás. Nem volt különbség az újszülöttkori szövődmények (légzőrendszeri betegségek, icterus, hypoglycaemia, fejlődési rendellenességek) arányában és az újszülött halálozásban, azonban szervezeten kívüli megtermékenyítést követően gyakoribb volt az újszülöttek intenzív neonatalis centrumban történő ápolása. Mindezek alapján Daniel és mtsai az in vitro fertilisatióval történő fogamzást független kockázati tényezőnek tekintik, amely befolyásolja a kórjóslatot. Az előbbi két

tanulmányban a kontrollcsoportot nem illesztették, illetve nem vizsgálták a rosszabb kórjóslatú monochorialis ikerterhességek arányát, amely zavaró tényezőként befolyásolhatta az eredményeket.

Koudstaal és mtsai illesztett eset-kontroll vizsgálatukban [90] négy holland egyetemi központban 96 in vitro fertilisatióval fogant kettesiker-terhességet, és kontrollként 96, anyai életkor, paritás, testsúly, testmagasság, rassz, szülészeti kórelőzmény és a szülés helye szerint illesztett, spontán fogant kettesiker-terhességet vizsgáltak. Nem volt különbség a csoportok között az anyai szövődmények (terhességi hypertonia, terhességi cukorbetegség idő előtti méhtevékenység, idő előtti burokrepedés) előfordulásában, a koraszülések arányában. A szüléskor betöltött terhességi kor nem jelentősen, az átlagos születési súly szignifikánsan alacsonyabb volt az IVF csoportban. Nem különbözött a 7-nél alacsonyabb 5 perces Apgar-értékek előfordulása, a perinatalis és neonatalis halálozás, a fejlődési rendellenességek és az újszülöttkori szövődmények (respiratiós distress szindróma, koponyaűri vérzés, icterus, gastrointestinalis betegségek és fertőzések) aránya. A kontrollcsoportban szignifikánsabb gyakoribb volt a rosszabb kórjóslattal járó monochorialis placenta előfordulása. Mivel ennek ellenére az IVF csoportban a kórjóslat nem jobb, a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant kettesiker-terhességek kimenetele valójában különbözik a spontán fogantakétól, attól kedvezőtlenebb.

Pinborg és mtsai teljes népességre kiterjedő vizsgálatukban [91] 1995-2000 között 1719 szervezeten kívüli megtermékenyítéssel és 5181 spontán fogant kettesiker-terhességet vizsgáltak. Az IVF csoportban több 35 év feletti, illetve nullipara terhes volt. Az átlagos születési súly, illetve szüléskor betöltött terhességi kor alacsonyabb volt az IVF csoportban. Az anyai életkorral és a paritással történő korrekció után az éretlen (<32. hét) koraszülések, illetve az igen kis súlyú (<1500 g.) koraszülöttek aránya azonban nem különbözött a két csoportban, még akkor sem, ha a monochorialis ikerterhességek kizárása céljából csak az olyan terhességeket vették figyelembe, ahol a magzatok neme különböző volt. Nem volt különbség a fejlődési rendellenességek arányában, a késői intrauterin mortalitásban, a késői újszülött halálozásban és a csecsemőhalálozásban. A szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant újszülöttek ugyan gyakrabban kerültek neonatalis intenzív centrumba, azonban a szervezeten kívüli

megtermékenyítéssel, illetve spontán fogant kettesiker-terhességek kórjóslata hasonlónak bizonyult, még a monochorialis ikerterhességek zavaró hatásának kiküszöbölése után is.

Helmerhorst és mtsai szisztematikus áttekintésükben [92] 17 illesztett és 8 nem illesztett kontrollos tanulmány alapján szinguláris és kettesiker-terhességben hasonlították össze a szervezeten kívüli megtermékenyítés, mint kockázati tényező hatását. Szinguláris terhességben az IVF csoportban magasabb volt az éretlen (<32. hét) koraszülések aránya, az igen kis súlyú (<1500 g) koraszülöttek aránya, a perinatalis halálozás és a neonatalis intenzív centrumban kezelt újszülöttek aránya. Ezzel szemben kettesiker-terhességben nem volt különbség az éretlen (<32. hét) koraszülések, valamint az igen kis súlyú (<1500 g) koraszülöttek arányában, a perinatalis halálozás kockázata kisebb volt az IVF csoportban, a neonatalis intenzív centrumban történő kezelés gyakorisága viszont nagyobb. Ez alapján az in vitro fertilisatióval történő fogamzás, ellentétben a szinguláris terhességekkel, ikerterhességben nem rontja a kórjóslatot.

A hazai szerzők közül Kozinszky és mtsai illesztett kontrollos tanulmányukban [93] asszisztált reprodukciós technikával (IVF, ovulációindukció, inseminatio) fogant 284 szinguláris és 75 kettesiker-terhességet hasonlítottak össze az anyai életkor, a paritás és a szülészeti kórelőzmény szerint illesztett kontrollcsoportokkal. Kettesiker-terhességben a spontán fogant csoportban nagyobb volt az átlagos születési súly, szinguláris terhességben nem volt ilyen különbség. Sem szinguláris, sem pedig kettesiker-terhesség esetén nem észleltek különbséget a terhességi szövődmények, a szüléskor betöltött terhességi kor, a 7-nél alacsonyabb 5 perces Apgar-értékek gyakorisága, a perinatalis halálozás, a neonatalis intenzív centrumban ápolt újszülöttek aránya és a fejlődési rendellenességek tekintetében. Ezek alapján Kozinszky és mtsai mind szinguláris, mind ikerterhesség esetén hasonlónak tartják az asszisztált reprodukciós technikával, illetve a spontán fogant terhességek kórjóslatát.

Fitzsimmons és mtsai retrospektív kohorsz tanulmányukban 56 IVF-fel fogant kettesiker- és 16 IVF-fel fogant hármasiker-terhességet vizsgáltak [94]. A kontrollokat az anyai életkor, a paritás és a magzatok száma szerint illesztették. Az anyai szövődmények (hypertonia, terhességi cukorbetegség, idő előtti burokrepedés, idő előtti méhtevékenység) aránya, az átlagos születési súly, a terhesség tartama és a neonatalis morbiditás sem kettes, sem hármas-ikerterhességek esetén nem különbözött a spontán,

illetve in vitro fertilisatióval fogant csoportban. A perinatalis mortalitás kettesiker-terhességben magasabb volt a spontán fogant csoportban, hármasiker-terhesség esetén nem volt ilyen különbség. Ez utóbbi különbséget a spontán fogant kettesiker-terhességek között gyakrabban előforduló, rosszabb kórjóslatú monochorialis terhességeknek tulajdonították.

Lipitz és mtsai 106 hármasiker-terhességet vetettek össze a fogamzás módja (IVF, ovulációindukció, spontán) alapján [95]. Az egyes csoportokban az anyai szövődmények aránya nem különbözött, hasonló volt a terhesség tartama, az átlagos születési súly, a késői intrauterin mortalitás, az újszülött halálozás és a neonatalis szövődmények (respiratiós distress szindróma, intraventricularis vérzés, sepsis és enterocolitis necrotisans) aránya.

A fogamzás módja, mint kockázati tényező eltérő módon jelentkezik a különböző magzatszámú terhességekben. A szervezeten kívüli megtermékenyítéssel történő fogamzás szinguláris terhességben az irodalmi adatok alapján egyértelműen növeli a kedvezőtlen perinatalis kimenetel kockázatát, kettesiker-terhességben valószínűleg nem befolyásolja sem az anyai, sem a magzati kórjóslatot. Hármasiker-terhességben a kevés irodalmi adat arra utal, hogy a fogamzás módja nem jelent kockázati tényezőt.

Hármasiker-populációmban hasonló eredményeket kaptam, a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények nem mutattak szignifikáns eltérést az in vitro fertilisatióval, illetve nem szervezeten kívüli megtermékenyítéssel fogant csoportokban. A terhesség tartamában, az egy- és ötperces Apgar-érték tekintetében nem volt különbség a két csoport között, de a nem in vitro fertilisatióval fogantak között nem szignifikáns mértékben gyakoribb volt az éretlen koraszülés, illetve az igen kis súlyú újszülött. Ezt a spontán fogant terhességek között nagyobb eséllyel előforduló dichorialis hármasiker-terhességek rosszabb kórjóslata magyarázhatja. Érdekes módon a perinatalis halálozási mutatók (késői intrauterin mortalitás, neonatalis és perinatalis halálozás) az IVF kezeléssel fogant csoportban voltak kedvezőtlenebbek, a különbség azonban ez esetben sem volt szignifikáns. A tisztított perinatalis halálozás jelentősen magasabb volt az IVF kezeléssel fogant csoportban. Fentieken kívül kimutattam, hogy a postpartum anyai szövődmények tekintetében nem volt különbség a két csoport között, és az újszülöttkori szövődmények gyakorisága sem mutatott szignifikáns eltérést.

Kivételt az újszülöttkori anaemia képezett, mely gyakrabban fordult elő a nem IVF kezeléssel fogant újszülöttek körében.

A fogamzás módja alapján kialakított két csoportot vizsgálva megállapítható, hogy az in vitro fertilisatióval fogant csoportban több volt a nullipara és a 35 éves vagy idősebb terhes, amelyek kockázati faktorként zavaró tényezők lehet, és torzíthatják vizsgálatom eredményeit.

Mindezek alapján a szervezeten kívüli megtermékenyítéssel történő fogamzás nem minősíthető kockázati tényezőnek, mivel jelenléte esetén bizonyos jellemzők kedvező, mások kedvezőtlen irányba változnak, és nem befolyásolja jelentős mértékben a perinatalis kimenetelt.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy egységes elvek szerint gondozott hármasiker-eseteim teljes körű, a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakoriságára, a szüléssel összefüggő adatokra, a perinatalis halálozási mutatókra, a postpartum anyai szövődmények arányára és a neonatalis morbiditásra kiterjedő elemzése alapján az in vitro fertilisatióval történő fogamzás érdemben nem befolyásolja a hármasiker-terhességek kórjóslatát.

5.4. A thrombocytopenia, mint kockázati tényező okai és gyakorisága hármasiker-terhességben

Adataim szerint hármasiker-terhességben 2-3-szor gyakrabban fordul elő thrombocytopenia (28,0%), mint a korábbi, főleg szinguláris terhességeket vizsgáló tanulmányok szerint (6,6-11,6%) [32, 33, 34, 35]. Ha figyelembe vesszük a közvetlenül a szülés után észlelt thrombocytopeniás eseteinket (10,3%) is, akkor a teljes gyakoriság (38,3%) megegyezik az Al-Kouatly és munkatársai által közölttel (36,5%) [42].

Saját eredményeim szerint hármasiker-terhességben a thrombocytopeniák 53,1%-a a 32. terhességi héten vagy később alakult ki. A 28. hét előtt csak a thrombocytopeniák 8,2%-a jelentkezett. Ez lényegesen kisebb arány, mint az Al-Kouatly által közölt 23,1% (9/39) [42].

A thrombocytopenia diagnózisától a szülésig eltelt idő nagy változatosságot mutatott, az esetek 30,6%-ában (15/49) legalább 4 hét telt el a terhesség befejezéséig, míg 36,7%-ban (18/49) a terhesség egy héten belül befejeződött. Utóbbiak között

kétszer gyakrabban fordult elő terhesség által kiváltott hypertonia, amely miatt a terhességet be kellett fejezni.

A thrombocytopeniás hármasiker-terhesek 75,5%-ában csak enyhe vérlemezkeszám csökkenést észleltem a terhesség alatt, 24,5%-ban azonban a vérlemezkeszám 100000/µl alá süllyedt. A középsúlyos és súlyos thrombocytopeniás esetek aránya tehát lényegesen nagyobb, mint azt a korábbi tanulmányokban megfigyelték (7,9-12,2%) [33, 35]. Hármasiker-terhességben viszont saját eredményeimhez hasonló arányokat írtak le [42].

A thrombocytopenia kiváltó oka hármasiker-terhességben csak az esetek 20,4%-ában volt terhesség által kiváltott hypertonia és krónikus hypertonia (2,0%), az esetek döntő többségét (75,5%) gesztációs thrombocytopenia okozta. Egy esetben az egyik magzat 23. terhességi héten történő méhen belüli elhalását követően 14 hétig viselt terhesség során alakult ki thrombocytopenia, melyet a halott magzathoz társuló krónikus DIC magyarázhatott [96]. Más tanulmányok a thrombocytopenia hátterében 16-21%-ban igazoltak terhesség által kiváltott hypertoniát, 77-94%-ban gesztációs thrombocytopeniát [33, 34, 35, 36]. Ezek az adatok hasonlóak, mint amit hármasiker-csoportomban megfigyeltem, és jelentősen különböznek Al-Kouatly és munkatársainak szintén hármasiker-terhesek körében megfigyelt adataitól: thrombocytopeniás eseteik 71,7%-át okozta hypertonia, és csak 23,9%-ot gesztációs thrombocytopenia [42]. Ennek oka az lehet, hogy Al-Kouatly és munkatársai hármasiker-terhes csoportjában igen magas volt a terhesség által kiváltott hypertonia gyakorisága (42,1%), míg saját eseteim között csak 20,4%. Nagy esetszámú tanulmányok alapján hármasiker-terhességben a terhesség által kiváltott hypertonia gyakorisága 20,0%, mely saját adataimhoz áll közel [54].

ITP-t hármasiker-terheseim között nem észleltem. Ennek oka az lehet, hogy az ITP ritkán fordul elő, Boehlen és munkatársai betegcsoportjukban 4/786 gyakorisággal észlelték (0,5%) [32]. Az ITP igazolása terhesség alatt nehéz. Ha a szülés után 6 héttel is fennáll a thrombocytopenia, felmerül az ITP diagnózisa [97, 98]. Értekezésemben ilyen vizsgálat nem történt, így elképzelhető, hogy néhány gesztációs thrombocytopeniának minősített esetem hátterében valójában ITP áll, azonban ez eredményeimet érdemben nem befolyásolta.

A HIV-fertőzést csak meddőségi kezelésen átesett betegeimnél (81,7%) zártuk ki szerológiai vizsgálattal, a spontán fogant, thrombocytopeniás hármasiker-terheseknél (8 eset) elvileg fennáll a HIV-fertőzés lehetősége és annak oki szerepe, de ez, figyelembe véve a HIV-szeropozitivitás igen alacsony magyarországi gyakoriságát, nem valószínű.

Érdekes, hogy súlyos thrombocytopeniás eseteim közül ketten gesztációs thrombocytopeniások voltak, és a középsúlyos esetek között is csak 33,3% volt a hypertonia előfordulása (középsúlyos és súlyos eseteim között is 33,3%-ban fordult elő hypertonia). Al-Kouatly és munkatársai a súlyos thrombocytopenia hátterében 75%-ban, a középsúlyos esetek 66,7%-ában találtak terhesség által kiváltott hypertoniát [42]. Más szerzők szerint súlyos és középsúlyos terhességi thrombocytopeniában csak 26%-ban hypertonia a kiváltó ok [35]. Ez saját eredményeimhez áll közel. Enyhe thrombocytopeniás eseteim 16,2%-át is terhesség által kiváltott hypertonia okozta. Eredményeim alapján hármasiker-terhességben a thrombocytopenia súlyosságától nem függ a kiváltó okok megoszlása.

A terhesség alatt thrombocytopeniás és normális vérlemezkeszámú hármasiker-terhesek anyai jellemzői nem mutattak különbséget. Nem volt szignifikánsan gyakoribb a terhesség által kiváltott hypertonia előfordulása a thrombocytopeniás csoportban (OR: 1,4, 95% CI: 0,6-3,4). Ugyanakkor a terhesség által kiváltott hypertoniával szövődött hármasiker-terhességek 34,5%-ában jelentkezett thrombocytopenia. Más szerzők magasabb, 49,1%-os arányról számoltak be [42].

A thrombocytopeniás csoportban gyakrabban fordult elő súlyos vérzés (OR: 4,4 95% CI: 1,6-12,2) és gyakrabban volt szükség transzfúzióra (OR: 2,7, 95% CI: 1,1-6,8). Al-Kouatly és munkatársai nem találtak szignifikáns különbséget a vérzés gyakoriságában [42]. A vérzést megelőző thrombocytopenia minden esetben enyhe volt, súlyos és középsúlyos thrombocytopenia esetén nem tapasztaltam jelentős vérzést. Ezt mások is megfigyelték [35]. A jelentős vérzéssel járó esetekben, egy esettől eltekintve, a szülés a 34. hét után zajlott. Az előrehaladott terhességi kor pedig a szülés utáni jelentős vérzés ismert kockázati tényezője többesterhességben.

Érdekes, hogy a thrombocytopeniás hármasiker-csoportomban szignifikánsan jobb perinatalis eredményeket figyeltem meg: a szülés lényegesen későbbi terhességi korban zajlott, az újszülöttek átlagos születési súlya nagyobb volt, több terhesség

haladta meg a 32. terhességi hetet (OR: 6,8, 95% CI: 2,8-16,3), nagyobb volt az 1500 g-nál nagyobb születési súlyú újszülöttek aránya (OR: 5,3, 95% CI: 3,2-8,7), és alacsonyabb volt a perinatalis halálozás is (OR: 0,1, 95% CI: 0,0-0,7). Vizsgálataim szerint az átlagos thrombocytaszám hármasiker-terhességben szoros negatív korrelációt (r=-0,947) mutat a terhességi korral, a terhességi kor növekedésével klinikailag is jelentős mértékben csökken. Ez a törvényszerűség magyarázza a thrombocytopenia és a jobb perinatalis eredmények meglepő összefüggését, mivel minél később fejeződik be a hármasiker-terhesség, annál nagyobb gyakorisággal kell thrombocytopeniára számítani, és annál jobbak lesznek a perinatalis eredmények. A thrombocytaszám terhesség alatti változását vizsgáló korábbi tanulmányok egy része szerint a vérlemezkeszám nem változik jelentősen a terhesség során [99, 100, 101]. Más tanulmányok szerint a thrombocytaszám a terhesség alatt kismértékben csökken [102], statisztikailag kimutathatóan csökken, de ez a csökkenés klinikailag nem jelentős [103], illetve a terhesség utolsó nyolc hetében jelentősen csökken [104]. E tanulmányok mind szinguláris terhességben vizsgálták a thrombocytaszám változását, a vérlemezkeszám hármasiker-terhességben bekövetkező, klinikailag jelentős változásáról jelen értekezésemben számolok be először. Az átlagos vérlemezkeszám hármasiker-terhességben bekövetkező folyamatos csökkenésének oka ismeretlen, további vizsgálatok szükségesek kiderítéséhez.

Összefoglalva, hármasiker-terhességben gyakrabban fordul elő thrombocytopenia, mint az átlagos terhespopulációban. A középsúlyos és súlyos forma nagyobb arányban fordul elő a thrombocytopeniás esetek között. A kiváltó okok, illetve azok megoszlása hasonló, mint az átlagos terhespopulációban, és nem függ a thrombocytopenia súlyosságától. A thrombocytopeniás esetekben nagyobb a jelentős szülés utáni vérzés és a transzfúzió szükségességének kockázata, más szövődmény előfordulásával a thrombocytopenia nem mutat összefüggést. Az átlagos vérlemezkeszám hármasiker-terhességben a terhességi korral párhuzamosan csökken, ezért előrehaladottabb terhességi korban, amikor egyébként jobbak a perinatalis eredmények, nagyobb valószínűséggel fordulnak elő thrombocytopeniás esetek.

5.5. Egyes kórjóslat javítását célzó beavatkozások vizsgálata hármasiker-terhességben

5.5.1. A profilaktikus cerclage műtét hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére

Berghella és mtsai négy randomizált tanulmány metaanalízise alapján megállapították, hogy az ultrahangvizsgálattal észlelt méhnyak-rövidülés miatt egyébként tünetmentes terheseknél végzett méhszájzáró műtét a 35. hét előtti koraszülések arányát nem csökkentette szignifikáns mértékben (RR: 0,84, 95% CI: 0,67-1,06). Szignifikáns volt a csökkenés mértéke, ha csak a szinguláris terhességeket vonták be a vizsgálatba. (RR: 0,74, 95% CI: 0,57-0,96). Még nagyobb volt a 35. hét előtti korszülések arányának csökkenése, ha a szinguláris terhességet viselő kórelőzményében koraszülés (RR: 0,61, 95% CI: 0,40-0,92) vagy spontán középidős vetélés (RR: 0,57, 95% CI: 0,33-0,99) szerepelt. Ezzel szemben kettesiker-terhességben a méhnyak megrövidülése miatt végzett cerclage műtét növelte a 35. hét előtti koraszülés kockázatát (RR: 2,15, 95% CI: 1,15-4,01) [105].

Newman és mtsai szerint a méhnyak megrövidülése miatt a második trimeszterben végzett cerclage műtét nem befolyásolja a koraszülés kockázatát kettesiker-terhességben [106]. Fentiek alapján, a szinguláris terhességekkel ellentétben, kettesiker-terhességben a megrövidült méhnyak miatt végzett cerclage műtét nem javítja a kórjóslatot. Ennek magyarázata az lehet, hogy míg szinguláris terhességben az idő előtti méhösszehúzódások mellett a méhnyak-elégtelenség is nagy arányban szerepel a koraszülést előidéző okok között, többesterhességben inkább a méhfal túlfeszülése és az idő előtti méhösszehúzódások vezetnek a méhszáj tágulásához, annak kedvezőtlen következményeihez [105].

Roman és mtsai hármasiker-terhességben (n=92) vizsgálták az ultrahangvizsgálattal igazolt méhnyak-rövidülés miatt végzett cerclage műtét hatásait [107]. A terhesség időtartamában (34,1 és 33,0 hét, NS) és a 28., illetve 32. terhességi hét előtti koraszülések arányában nem volt különbség a cerclage műtét után, illetve anélkül kiviselt terhességek között. Hasonló összefüggéseket figyeltem meg saját eseteink vizsgálata során azzal az eltéréssel, hogy cerclage műtétet követően konzekvensen kedvezőtlenebb eredményeket észleltem. Saját eredményeimmel

egyezően Roman és mtsai az idő előtti burokrepedések előfordulását is azonosnak találták a két csoportban.

Hutson és munkatársai 32 olyan hármasiker-terhességet vizsgáltak, amelyeknél a második trimeszter elején profilaktikus cerclage műtét történt [108]. Esetsorozatuk alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a méhszájzáró műtétet követően jelentősen csökkent az éretlen koraszülés kockázata (nem volt a 31. terhességi hét előtt koraszülés, az igen kis súlyú újszülöttek aránya 7,3% volt). Elimian és mtsai adatai szerint a cerclage műtétet követően (n=20), illetve anélkül (n=39) kiviselt hármasiker-terhességek tartama nem különbözött (32,8±2,4 és 31,5±3,6 hét, NS), azonban a 32. héten vagy később befejeződött terhességek aránya nagyobb (80% és 54%, p=0,05), az igen kis súlyú újszülöttek aránya pedig kisebb (1,7% és 15,4%, p=0,005) volt cerclage műtét után [29]. Eredményeim ezt nem igazolták, az éretlen koraszülések, illetve az igen kis súlyú újszülöttek aránya cerclage műtétet követően magas volt (42,1%, illetve 32,1%) és nem különbözött a másik csoporttól. A terhesség tartamában sem észleltem jelentős különbséget a csoportok között, azonban esetünkben méhszájzáró műtét után a hármasiker-terhességek tartama rövidebb volt.

Strauss és mtsai sem észleltek különbséget a profilaktikus cerclage műtéten átesett (n=16), illtetve kontroll (n=78) hármasiker-terhesek között a terhesség időtartamát tekintve, azonban cerclage műtét után az újszülöttek átlagos születési súlya 200 g-mal nagyobb volt. Nem volt azonban különbség az újszülöttek Apgar-értékei és a perinatalis halálozás tekintetében [109]. Saját adataim azt mutatják, hogy méhszájzáró műtét után az átlagos születési súly 78 g-mal kisebb volt, az egyperces Apgar-érték pedig lényegesen alacsonyabb. A perinatalis halálozásban sem észleltem statisztikailag jelentős különbséget.

Bernasko és mtsai 55 cerclage műtéten átesett hármasiker-terhes adatait hasonlították 40 kontroll hármasiker-terhes adataihoz [31]. Nem találtak szignifikáns különbséget a terhesség tartamát (33,6±2,4 és 33,7±2,3 hét, NS), az idő előtti burokrepedések arányát, az igen éretlen koraszülések (1,8% és 0%, NS) és az éretlen koraszülések (20% és 22,5%, NS) arányát, valamint az igen-igen kis súlyú (9,1% és 2,5%, NS) és kis súlyú újszülöttek (41,8% és 32,5%, NS) előfordulását tekintve.

A legnagyobb esetszámú tanulmányban Rebarber és mtsai 3275 hármasiker-terhesség adatait dolgozták fel [30]. A cerclage műtétet követően kiviselt terhességek

csoportjában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a terhesség tartamában (33,1±2,6 és 33,0±2,5 hét, NS), az igen éretlen (4,0% és 4,5%, NS) és éretlen koraszülések (27,4% és 27,5%, NS) arányában, valamint az igen kis súlyú újszülöttek gyakoriságában (25,5% és 25,0%, NS). Nem különbözött az átlagos születési súly (1817±464 és 1819±476 g, NS) sem.

Utóbbi két tanulmány és saját adataim alapján hármasiker-terhességben, a terhesség második harmadában végzett profilaktikus cerclage műtét nem csökkenti az éretlen koraszülés és az igen kis születési súly kockázatát, így nem javítja a perinatalis eredményeket.

Eredményeim szerint a cerclage műtétet követően született hármasikrek egyperces Apgar-értéke alacsonyabb, a késői neonatalis mortalitása pedig nagyobb, mint a méhszájzáró műtét nélkül kiviselt terhességből született újszülöttek esetében. Nincs szignifikáns különbség a neonatalis morbiditásban.

Ha figyelembe vesszük, hogy a hármasiker-terhesség második trimeszterében végzett profilaktikus cerclage műtétnek, mint invazív beavatkozásnak lehetnek szövődményei (érzéstelenítés kockázata, vérzés, idő előtti burokrepedés, méhnyak-sérülés, vetélés), és az előnye sem igazolható, a beavatkozás rutinszerű alkalmazása nem javasolható.

5.5.2. A korai hospitalizáció hatása a hármasiker-terhességek kimenetelére

MacLennan és mtsai véletlen besorolásos, kontrollos tanulmányukban a járóbetegként gondozott (n=72) és a 26-30. terhességi hét között panaszmentesen hospitalizált (n=69) kettesiker-terheseket vizsgálták [110]. A terhesség átlagos tartama, a születési súly és az éretlen koraszülések aránya nem különbözött a két csoportban, ezért a panaszmentes kettesiker-terhesek kórházi felvételét előnyök hiányában nem javasolták.

Hármasiker-terhességben Skrablin és mtsai viszont arról számoltak be, hogy a második trimeszter elején történő kórházi felvétel egyértelműen javítja a kórjóslatot: a terhesség tartama hosszabb (34,1±2,7 és 30,3±4,3 hét, p<0,001), az átlagos születési súly nagyobb (1652±461 és 1228±714 g, p<0,001), a késői intrauterin halálozás (4,8% és 23,6%, p<0,001), a korai újszülött halálozás (8,3% és 25,5%, p=0,002) és a perinatalis halálozás (12,7% és 43%, p<0,001) kisebb [111]. Kisebb volt az igen éretlen

koraszülések aránya, valamint ritkább az idő előtti méhtevékenység és az idő előtti burokrepedés előfordulása is. Nem volt különbség az egy- és ötperces Apgar-értékek, valamint a terhesség alatti anyai szövődmények tekintetében. Saját adataim ez előbbiekkel ellentétben azt mutatták, hogy a korán hospitalizált hármasiker-terhességek esetén a perinatalis és neonatalis halálozási mutatók nem jobbak, nincs különbség az idő előtti burokrepedés és idő előtti méhtevékenység előfordulásában. Az egy- és ötperces Apgar-értékek saját csoportjaimban sem különböztek.

Newman és mtsai már 1989-ben arról számoltak be, hogy a hármasiker-terhességek járóbetegként történő gondozása nem jár a perinatalis eredmények romlásával [112].

Lennon és mtsai 224 járóbetegként gondozott hármasiker-terhes és harminc, a 30. hét előtt hospitalizált hármasiker-terhes adatait vetette össze [113]. A járóbetegként kezeltek esetében nagyobb volt az átlagos születési súly és hosszabb volt a terhesség. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy a korai hospitalizáció nem javítja a perinatalis eredményeket. Hasonló adatokat kaptam saját eseteim alapján.

Dodd és mtsa két tanulmányt magába foglaló metaanalízise szerint a hármasiker-terhességben a korai (30. hét előtti) hospitalizáció nem csökkenti a 34. hét előtti koraszülés, az igen kis születési súly, az alacsony (<7) ötperces Apgar-érték, a neonatalis, illetve perinatalis halálozás kockázatát, és nem változtatja meg a terhesség időtartamát [60]. Crowther szerint bizonyítékok hiányában a korai hospitalizáció gyakorlata nem javasolt többesterhességben [114].

Eredményeim azt erősítik, hogy a korai (esetünkben 28. hét előtti) hospitalizációtól nem várható a perinatalis eredmények lényeges javulása. A legtöbb jellemzőt tekintve nincs különbség a 28. hét előtt panaszmentesen, illetve a 28. hét után hospitalizált hármasiker-terhes csoport között. Az újszülött halálozási adatokban (és az egyéb morbiditási jellemzőket tekintve) sincs különbség a két csoport között. A korábban kórházi felvételre került hármasiker-terhesek körében gyakoribbnak találtam a terhességi cukorbetegség előfordulását. Ezt az ágynyugalommal és az ebből következő mozgásszegény életmóddal magyarázhatjuk.

A korai hospitalizáció eredményeim szerint nem javítja a hármasiker-terhességek kórjóslatát. Ezen kívül azt is figyelembe kell venni, hogy a tartós ágynyugalomnak hátrányai is lehetnek. A családtagoktól történő elszakadás jelentős

stresszt okoz [115], és a tartós ágynyugalom többszörösére növeli a thromboemboliás szövődmények kockázatát [116]. Az előnyök hiánya, a hátrányok kockázata és a fekvőbeteg-ellátás nagyobb költségigénye alapján a panaszmentes hármasiker-terhesek korai, 28. terhességi hét előtti kórházi felvétele és tartós hospitalizációja nem javasolt.

6. Következtetések

1. A hármasiker-terhességek 16,6%-a spontán fogant, 81,7%-a meddőségi kezelés eredményeként. A gyógyszeres ovulációindukcióval fogant trigemini terhességek aránya csökken. A terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények aránya magas: 16,6%-ban terhesség által kiváltott hypertoniával (8,0%-ban praeeclampsiával, 6,9%-ban transitoricus terhességi hypertoniával, 1,7%-ban HELLP szindrómával), 22,9%-ban terhességi cukorbetegséggel, 9,1%-ban cholestasissal, 54,3%-ban idő előtti méhtevékenységgel, 33,7%-ban idő előtti burokrepedéssel kell számolni. A hármasiker-terhesség átlagos hossza 32,1±3,2 hét. Magas (10,9% és 31,4%) az igen éretlen (<28. hét), illetve éretlen (28-31,9 hét) koraszülések aránya. Az élve született hármasikrek átlagos születési súlya 1644±511 g. Igen magas (11,1% és 28,2%) az igen-igen kis súlyú (500-999 g), valamint az igen kis súlyú (1000-1499 g) újszülöttek aránya. Utóbbiak aránya növekszik, az átlagos születési súly csökken. Hármasiker-terhességben a késői magzati halálozás 19,0‰, az újszülött halálozás 53,3‰, a perinatalis mortalitás 64,8‰. Praenatalisan felismert, súlyos szívfejlődési rendellenesség a hármasiker-terhességek 1,75%-ában fordul elő, ezért a hármasiker-terhesség önmagában a magzatok echocardigraphiás szűrővizsgálatának a javallatát képezi. A szülés után jelentős vérzés 9,7%-ban lép fel, transzfúzióra 12,0%-ban, hasi műtétre 2,3%-ban van szükség. A hármasiker-terhességből származó újszülöttek 65,9%-a igényel a megszületése után lélegeztetést, arányuk növekszik. Intraventricularis vérzés 9,5%-ban, icterus 37,9%-ban, respiratiós distress szindróma 19,1%-ban, sepsis/pneumonia 63,7%-ban fordul elő, utóbbi három gyakorisága növekszik.

2. Hármasiker-terhességben a terhesség alatt és a szülés utáni időszakban nem nagyobb az anyai szövődmények kockázata, mint kettesiker-terhességben, ugyanakkor hosszabb a kórházi kezelés ideje és előbb kezdődik a hospitalizáció. A hármasiker-terhesség hamarabb befejeződik, az átlagos születési súly kisebb, az újszülöttek egy- és ötperces Apgar-értéke alacsonyabb, magasabb az igen kis súlyú újszülöttek aránya, és lényegesen magasabb a korai neonatalis halálozás. Az újszülöttek megszületés utáni állapota lényegesen kedvezőtlenebb hármasiker-terhességben, amely – figyelembe véve a terhes önrendelkezési jogát, az egyéni szociális körülményeit, a társadalom által viselt anyagi terheket –, megalapozhatja a kettesiker-terhességre történő redukciót.

3.1. Hármasiker-terhességben a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakorisága, a szüléssel összefüggő adatok, a perinatalis halálozási mutatók, a postpartum anyai szövődmények aránya, valamint a neonatalis morbiditás alapján a 35 év feletti anyai életkor a kockázatot csökkenti, így nem tekinthető kockázati tényezőnek.

3.2. Hármasiker-terhességben a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakorisága, a szüléssel összefüggő adatok, a perinatalis halálozási mutatók, a postpartum anyai szövődmények aránya és a neonatalis morbiditás alapján a multiparitás a kockázatot csökkenti, így nem tekinthető kockázati tényezőnek.

3.3. Hármasiker-terhességben a terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények gyakorisága, a szüléssel összefüggő adatok, a perinatalis halálozási mutatók, a postpartum anyai szövődmények aránya és a neonatalis morbiditás alapján az in vitro fertilisatióval történő fogamzás érdemben nem befolyásolja a hármasiker-terhességek kórjóslatát, ezért nem tekinthető kockázati tényezőnek.

4. Hármas-ikerterhességben gyakrabban fordul elő thrombocytopenia, mint az átlagos terhespopulációban. A középsúlyos és súlyos forma nagyobb arányban fordul elő a thrombocytopeniás esetek között. A kiváltó okok, illetve azok megoszlása hasonló, mint az átlagos terhespopulációban, és nem függ a thrombocytopenia súlyosságától. A thrombocytopeniás esetekben nagyobb a jelentős mennyiségű szülés utáni vérzés és a transzfúzió szükségességének kockázata, más szövődmény előfordulásával a thrombocytopenia nem mutat összefüggést. Az átlagos vérlemezkeszám hármasiker-terhességben szoros összefüggést mutat a terhességi korral, a gesztációs kor növekedésével párhuzamosan csökken.

5.1. Hármasiker-terhességben, a terhesség második harmadában végzett profilaktikus cerclage műtét nem növeli meg a terhesség időtartamát, nem javítja a perinatalis halálozási mutatókat és a neonatalis morbiditást, így a beavatkozás rutinszerű alkalmazása nem javasolható.

5.2. A panaszmentes terhesek korai (28. terhességi hét előtti) hospitalizációja az anyai szövődmények aránya, a perinatalis halálozási adatok és az újszülöttkori szövődmények gyakorisága alapján nem javítja a hármasiker-terhességek kórjóslatát. A panaszmentes hármasiker-terhesek korai, 28. terhességi hét előtti kórházi felvétele és tartós hospitalizációja ezért nem javasolt.

7. Összefoglalás

A hármasiker-terhességek gyakorisága az utóbbi évtizedekben többszörösére emelkedett. Döntő hányaduk a 37. terhességi hét előtt fejeződik be, nagy az éretlen koraszülések aránya. Ez kedvezőtlen perinatalis mortalitási és morbiditási mutatókat eredményez. Számos súlyos anyai szövődmény és betegség is gyakrabban fordul elő.

Új lehetőséget jelent a többesterhességek redukciója, mely csökkenti az anyai szövődmények előfordulását és javítja a perinatalis adatokat, azonban nem mindenki számára elfogadható. Mindezek miatt a hármasiker-fogamzás felismerését követően a várandósok számára részletes felvilágosítást kell nyújtani a hármasiker-terhesség kiviselésének kockázatairól, az éretlen koraszülés megelőzését célzó módszerekről, amely alapján valóban körültekintő döntést tudnak hozni a terhesség redukció nélküli továbbviseléséről. Ilyen magyar adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Értekezésemben az 1990. július 1. és 2011. december 31. közötti időszakban szüléssel befejeződött 175 hármasiker-terhességet vizsgáltam, mely a magyar hármasiker-terhes populáció reprezentatív mintájának tekinthető.

A hármasiker-terhesség alatt jelentkező anyai szövődmények aránya magas. A terhesség átlagos hossza 32,1±3,2 hét, az élve született hármasikrek átlagos születési súlya 1644±511 g. Igen magas (11,1% és 28,2%) az igen-igen kis súlyú, valamint az igen kis súlyú újszülöttek aránya. A késői magzati halálozás 19,0‰, az újszülött halálozás 53,3‰, a perinatalis mortalitás 64,8‰.

Igazoltam, hogy hármasiker-terhességben a 35 év feletti anyai életkor, a multiparitás és az in vitro fertilisatióval történő fogamzás nem tekinthető kockázati tényezőnek. A thrombocytopenia gyakoribb, mint az átlagos terhespopulációban, a középsúlyos és súlyos forma nagyobb arányban fordul elő. Az átlagos vérlemezkeszám hármasiker-terhességben szoros összefüggést mutat a terhességi korral, a gesztációs kor növekedésével párhuzamosan csökken.

Megállapítottam, hogy a terhesség második harmadában végzett profilaktikus cerclage műtét, illetve a panaszmentes terhesek korai (28. terhességi hét előtti) hospitalizációja nem javítja a hármasiker-terhességek kórjóslatát, így rutinszerű alkalmazásuk nem javasolható.

8. Summary

The frequency of triplet pregnancies has increased several times over the past two decades. The majority of triplet pregnancies end in preterm birth before 37 weeks of pregnancy. The rate of early and very early premature births is high. It results in unfavorable perinatal mortality and morbidity indicators.

A new option is the multifetal pregnancy reduction, which reduces the incidence of maternal complications and improves the perinatal outcomes, but, however, is not acceptable to all. For these reasons, after diagnosis of triplet gestation, detailed information should be provided to pregnant women on risks associated with triplet gestations, on the interventions with aim to prevent early preterm birth, which helps to make prudent decision on wearing the pregnancy further without reduction or to reduce. Such data are not currently available in Hungary.

My study population consisted of 175 patients with triplet gestation who delivered between July 1, 1990 and December 31, 2011, which can be considered as a representative sample of the Hungarian triplet population.

The frequency of maternal complications in triplet gestation is high. The mean duration of pregnancies is 32.1±3.2 weeks; the mean birth weight of live born triplets is 1644±511 g. The rates of very-very-low and very-low birth weight newborns are very high (11.1% and 28.2%). The late fetal mortality in triplet pregnancy is 19.0‰, the neonatal mortality 53.3‰ and the perinatal mortality 64.8‰, respectively.

I found that older (≥ 35 years) maternal age, multiparity and conception with in vitro fertilization cannot be considered as a risk factor in triplet pregnancy. Thrombocytopenia occurs more frequently than in the general pregnant population, and the rate of moderate and severe forms is higher. The average platelet count in triplet pregnancies is closely related to gestational age; it decreases with increasing gestational age.

I found also that prophylactic cerclage surgery performed in the second trimester of triplet pregnancy and early (<28 weeks of pregnancy) hospitalization of asymptomatic pregnant patients do not improve the prognosis of triplet pregnancies, therefore they are not recommended.

9. Irodalomjegyzék

[1] Jewell SE, Yip R. (1995) Increasing trends in plural births in the United States. Obstet Gynecol, 85: 229-232.

[2] Center for Disease Control and Prevention. (2000) Contribution of assisted reproduction technology and ovulation induction-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births – United States, 1980-1997. MMWR, 49: 535-538.

[3] http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/themeSelector.jsp?page=2&szst=WNS. Letöltve: 2012. augusztus 27-én

[4] Albrecht JL, Tomich PG. (1996) The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. Am J Obstet Gynecol, 174: 1551-1566.

[5] ESHRE Capri Workshop Group. (2000) Multiple gestation pregnancy. Hum Reprod, 15: 1856-1864.

[6] Ballabh P, Kumari J, AlKoutatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, Krauss AN. (2003) Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod, 107: 28-36.

[7] Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA, and the Pediatrix/Obstetrix Research Group. (2004) Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. Am J Obstet Gynecol, 191: 700-707.

[8] Getahun D, Amre DK, Ananth CV, Demissie K, Rhoads GG. (2006) Temporal changes in rates of stillbirth, neonatal and infant mortality among triplet gestations in the United States. Am J Obstet Gynecol, 195: 1506-1511.

[9] Pharoah PO, Cooke T. (1996) Cerebral palsy and multiple birth. Arch Dis Child Fetal Neonat, 75: F174-F177.

[10] Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. (1993) Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. BMJ, 307: 1239-1243.

[11] Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. (2003) Potentially preventable excess mortality among higher-order multiples. Obstet Gynecol, 102: 679-684.

[12] Gleicher N, Oleske D, Tur-Kaspa I, Vivaldi A Karande V. (2000) Reducing the risk of high order multifetal pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. N Engl J Med, 343: 2-7.

[13] Evans MI, Britt DW. (2005) Fetal reduction. Semin Perinatol, 29: 321-329.

[14] Dumez Y, Oury JF. (1986) Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy. Contrib Gynecol Obstet, 15: 50-53.

[15] Evans MI, Fletcher JC, Zador IE, Newton BW, Quigg MH, Struyk CD. (1988) Selective first trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies: clinical and ethical issues. Obstet Gynecol, 71: 289-296.

[16] Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Alverey E. (1988) Selective reduction of multiple pregnancies in first trimester. N Engl J Med, 318: 1043-1047.

[17] Patkós P, Csécsei K, Tóth-Pál E, Szabó I, Hruby E, Papp Z. (1996) Négyesiker-terhesség redukciója után kiviselt kettősiker-terhesség. Orv Hetil, 137: 2459-2463.

[18] 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről. 185. §. Magyar Közlöny 1997/119 (XII.23.)

[19] Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Rebarber A, Arslan AA. (2004) Two hundred ninety consecutive cases of multiple pregnancy reduction: Comparison of the transabdominal versus the transvaginal route. Am J Obstet Gynecol, 191: 2085-2089.

[20] Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA, Horenstein J, Dommergues M, Brambati B, Nikolaides KH, Holzgreve W, Timor-Tritsch IE. (2001) Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. Am J Obstet Gynecol, 184: 97-103.

[21] Stone J, Eddleman K, Lynch L, Berowitz RL. (2002) A single center experience with 1000 consecutive case of multifetal reduction. Am J Obstet Gynecol, 187: 1163-1167.

[22] Angel JL, Kalter CS, Morales WJ, Rasmussen C, Caron L. (1999) Aggressive perinatal care for high order multiple gestations: Does perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? Am J Obstet Gynecol, 181: 253-259.

[23] Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott LT jr. (1999) Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 183: 454-459.

[24] Saugstad OD. (2003) Fetal reduction: a neonatologist's point of view. J Matern Fetal Neonatal Med, 13: 289-291.

[25] Blickstein I. (2004) How and why are triplets disadvantaged compared to twins? Best Pract Clin Obstet Gynaecol, 18: 631-644.

[26] Cheang CU, Huang LS, Lee TH, Liu CH, Shih YT, Lee MS. (2007) A comparison of the outcomes between twin and reduced twin pregnancies produced through assisted reproduction. Fertil Steril, 88: 47-52.

[27] Newman RB. (1998) Obstetric management of high-order multiple pregnancies. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 12: 109-129.

[28] Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. (1995) The origin and outcome of preterm twin pregnancies. Obstet Gynecol, 85: 553-557.

[29] Elimian A, Figueroa R, Nigam S, Verma U, Tejani N, Kirshenbaum N. (1999) Perinatal outcome of triplet gestation: does prophylactic cerclage make a difference? J Matern Fetal Med, 8: 119-122.

[30] Rebarber A, Roman AS, Istwan N, Rhea D, Stanziano G. (2005) Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 193: 1193-1196.

[31] Bernasko J, Lee R, Pagano M, Kohn N. (2006) Is routine prophylactic cerclage associated with significant prolongation of triplet gestation? J Matern Fetal Neonat Med, 19: 575-578.

[32] Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perenger TV, Moerloose PD. (2000) Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol, 95: 29-33.

[33] Burrows RF, Kelton JG. (1990) Thrombocytopenia at delivery: a prospective study of 6715 deliveries. Am J Obstet Gynecol, 162: 731-734.

[34] Burrows RF, Kelton JG. (1993) Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med, 329: 1463-1466.

[35] Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. (2000) Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. Acra Obstet Gynecol Scand, 79: 744-749.

[36] Shehata N, Burrows R, Kelton JG. (1999) Gestational thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol, 42: 327-34.

[37] Song TB, Kim EK. (2001) Obstetric prognosis of the gestational thrombocytopenia. Haematologia, 31: 25-31.

[38] Levy JA, Murphy LD. (2002) Thrombocytopenia in pregnancy. J Am Board Fam Pract, 15: 290-197.

[39] McCrae KR. (2003) Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. Blood Reviews, 17: 7-14.

[40] Tsunoda T, Ohkichi A, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato I, Minakami H. (2002) Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand, 81: 840-845.

[41] Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, Cho K, Yamada H, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H. (2005) Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancy. Semin Thromb Hemost, 31: 290-296.

[42] Al-Kouatly HB, Chasen ST, Kalish RB, Chervenak FA. (2003) Causes of thrombocytopenia in triplet gestations. Am J Obstet Gynecol, 189: 177-180.

[43] Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. (1994) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol, 170: 890-895.

[44] Mullally BA, Hansen WF. (2001) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of the literature. Obstet Gynecol Surv, 57: 47-52.

[45] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, Wilson EC. (2011) Births: final data for 2009. Natl Vital Stat Rep, 60: 1-70.

[46] Blickstein I, Keith LG. (2005) The decreased rates of triplet births: Temporal trends and biologic speculations. Am J Obstet Gynecol, 193: 327-331.

[47] Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. (2003) Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. Pediatrics, 111: 1159-1162.

[48] Santema JG, Bourdez P, Wallenburg HCS. (1995) Maternal and perinatal complications in triplet compared twin pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 60: 143-147.

[49] Skrablin S, Kuvacic I, Pavicic D, Kalafatic D, Goluza T. (2000) Maternal neonatal outcome in quadruplet et quintuplet versus triplet pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 88: 147-152.

[50] Smith-Levitin M, Kowalik A, Birnholz J, Skupski DW, Hutson JM, Chervenak FA, Rosenwaks Z. (1996) Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet gestations. Am J Obstet Gynecol, 175: 878-882.

[51] Zanconato G, Poggi S, Ruffo R, Gazzoni A, Padovani EM, Franchi M. (2005) Antepartum management and neonatal outcome of triplet pregnancies. Arch Gynecol Obstet, 271: 320-324.

[52] Kristensen S, Salihu HM, Alexander GR. (2004) Premature rupture of membranes and early mortality among triplets in the United States. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 112: 36-42.

[53] Pons JC, Charlemaine C, Dubreuil E, Papiernik E, Frydman R. (1998) Management and outcome of triplet pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 76: 131-139.

[54] Day MC, Barton JR, O'Brien JM, Istwan NB, Sibai BM. (2005) The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. Obstet Gynecol, 106: 927-931.

[55] Skupski DW, Nelson S, Kowalik A, Polaneczky M, Smith-Levitin M, Houston M, Rosenwaks Z. (1996) Multiple gestations from in vitro fertilization: successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 175: 1029-1032.

[56] Sivan E, Maman E, Homko CJ, Lipitz S, Cohen S, Schiff E. (2002) Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol, 99: 91-94.

[57] Ohel I, Levy A, Silberstein T, Holcberg G, Sheiner E. (2006) Pregnancy outcome of patients with pruritic urtical papules and plaques of pregnancy. J Matern Fetal Neonat Med, 19: 305-308.

[58] Blickstein I, Shinwell ES, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. (2005) Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. Am J Obstet Gynecol, 192: 360-364.

[59] Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES, Israel Neonatal Network. (2006) Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very-low-

birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. Am J Obstet Gynecol, 194: 1329-1333.

[60] Dodd JM, Crowther C. (2005) Hospitalization for bed rest for women with triplet pregnancy: an abandoned randomized controlled trial and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth, 5: 8.

[61] Boulot P, Vignal J, Vergnes C, Dechaud H, Faure JM, Hedon B. (2000) Multifetal reduction of triplets to twins: a prospective comparison of pregnancy outcome. Hum Reprod, 15: 1619-1623.

[62] Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Papantoniou N, Koutra P, Kavalakis Y, Mesogitis S. (2004) Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med, 16: 219-222.

[63] Papageorghiu AT, Avgidou KA, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaides KH. (2006) Risk of miscarriage and early preterm birth in trichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: new data and systematic review. Hum Reprod, 21: 1912-1917.

[64] Wildschut HI, van Roosmalen J, van Leeuwen E, Keirse MF. (1995) Planned abdominal compared with planned vaginal birth in triplet pregnancies. BJOG, 102: 292-296.

[65] Alran S, Sibony O, Luton D, Touitou S, Fourchotte V, Feraud O, Oury JF, Blot P. (2004) Maternal and neonatal outcome of 93 consecutive triplet pregnancies with 71% vaginal delivery. Acta Obstet Gynecol Scand, 83: 554-559.

[66] Vintzileos AM, Ananth CV, Kontopoulos E, Smulian JC. (2005) Mode of delivery and risk of stillbirth and infant mortality in triplet gestations: United States, 1995 trough 1998. Am J Obstet Gynecol, 192: 464-469.

[67] Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, Chelmow D, Penzias AS, D'Alton ME. (1998) Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. Obstet Gynecol, 91: 342-348.

[68] Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M. (2012) Study of a population of triplet pregnancies: Maternal and neonatal outcomes. J Neonatal Biol, 1: 104.

[69] Barr S, Poggi S, Keszler M. (2003) Triplet morbidity and mortality in a large case series. J Perinatol, 23: 368-371.

[70] Hajdu K, Bátorfi J, Mészáros J, Doszpod J. (1998) Az élő magzatok számának redukciója többesterhességekben. Magy Nőorv L, 61: 447-450.

[71] Luke B, Nugent C, van de Ven C, Martin D, O'Sullivan MJ, Eardley S, Witter FR, Mauldin J, Newman RB. (2002) The association between maternal factors and perinatal outcomes in triplet pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 187: 752-757.

[72] Tandberg A, Bjørge T, Nygård O, Børdahl PE, Skjaerven R. (2010) Trends in incidence and mortality for triplets in Norway 1967-2006: the influence of assisted reproductive technologies. BJOG, 117: 667-675.

[73] Sassoon DA, Castro LC, Davis JL, Hobel CJ. (1990) Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. Obstet Gynecol, 75: 817-820.

[74] Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, Moldenhauer JS, Kramer RL, Johnson MP, Evans MI. (1999) Multifetal pregnancy reduction of triplets to twins: Comparison with nonreduced triplets and twins. Am J Obstet Gynecol, 180: 1268-1271.

[75] Dodd J, Crowther C. (2004) Multifetal reduction of triplet and higher order multiple pregnancies to twins. Fertil Steril, 81: 1420-1422.

[76] Miller VL, Ransom SB, Shalhoub A, Sokol RJ, Evans MI. (2000) Multifetal pregnancy reduction: Perinatal and fiscal savings. Am J Obstet Gynecol, 182: 1575-1580.

[77] Leduc L, Takser L, Rinfret D. (2005) Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. Am J Obstet Gynecol, 193: 1670-1675.

[78] Gilbert WM, Nesbitt T, Danielsen B. (1999) Childbearing beyond age 40: Pregnancy outcome in 24032 cases. Obstet Gynecol, 93: 9-14.

[79] Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. (1995) Increased maternal age and the risk of fetal death. N Engl J Med, 333: 953-957.

[80] Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Trumble A. (2002) Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. Fertil Steril, 78: 562-568.

[81] Salihu HM, Aliyu MH, Akintobi TH, Pierre-Louis BJ, Kirby RS, Alexander GR. (2005) The impact of maternal age (≥40 years) on birth outcomes among triplets: a population study. Arch Gynecol Obstet, 271: 132-137.

[82] Solomon B. (1934) The dangerous multipara. Lancet, 2: 8-11.

[83] Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Bekowitz RL. (1999) Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: Effects of parity on obstetric factors. Am J Obstet Gynecol, 181: 669-674.

[84] Tarter JG, Khoury A, Barton JR, Jaques DL, Sibai BM. (2002) Demographic and obstetric factors influencing pregnancy outcome in twin gestations. Am J Obstet Gynecol, 186: 910-912.

[85] Aina-Mumuney AJ, Rai KK, Taylor MY, Weitz C, Chisholm CA. (2004) Nulliparity and duration of pregnancy in multiple gestation. Obstet Gynecol, 104: 110-113.

[86] Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GA. (2004) The association of parity with mortality outcomes among triplets. Am J Obstet Gynecol, 190: 784-789.

[87] Dhont M, De Sutter P, Ruyssinck G, Martens G, Beakert A. (1999) Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. Am J Obstet Gynecol, 181: 688-695.

[88] Barnasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. (1997) Twin pregnancy conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol, 89: 368-372.

[89] Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. (2000) Analysis of 104 twin pregnancy conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. Fertil Steril, 74: 683-689.

[90] Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Visser GHA. (2000) Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. Human Reprod, 15: 935-940.

[91] Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. (2004) Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non-IVF/ICSI twin born between 1995 and 2000. Hum Reprod, 19: 435-441.

[92] Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ, 328: 261-265.

[93] Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. (2003) Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. Acta Obstet Gynecol Scand, 82: 850-856.

[94] Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. (1998) Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. Am J Obstet Gynecol, 179: 1162-1167.

[95] Lipitz S, Seidman DS, Alcalay M, Achiron R, Masiach S, Reichman B. (1993) The effect of fertility drugs and in vitro methods on the outcome of 106 triplet pregnancies. Fertil Steril, 60: 1031-1034.

[96] McCrae KR, Samuels P. Schreiber AD. (1992) Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. Blood, 80: 2697-2614.

[97] Pourrat O, Brizard A, Fabrice P. (2004) Causes of thrombocytopenia in triplet pregnancies [letter]. Am J Obstet Gynecol, 190: 1797.

[98] George JN. (2000) Platelets. Lancet, 355: 1531-1539.

[99] Fenton V, Saunders K, Cavill I. (1977) The platelet count in pregnancy. J Clin Pathol, 30: 68-69.

[100] Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kiaty DZ. (1986) Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 154: 883-887.

[101] Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, Sullivan MHF, Elder MG. (1993) Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol, 100: 216-220.

[102] Sill PR, Lind T, Walker W. (1985) Platelet values during normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 92: 480-483.

[103] Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. (1999) Platelet indices during normal pregnancy and preeclampsia. Br J Biomed Sci, 56: 20-22.

[104] Fay RA, Hughes AO, Farron NT. (1983) Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. Obstet Gynecol, 61: 238-240.

[105] Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. (2005) Cerclage for short cervix on ultrasonography. Obstet Gynecol, 106: 181-189.

[106] Newman RB, Krombach RS, Myers MC, McGee DL. (2002) Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestation with a shortened cervical length. Am J Obstet Gynecol, 186: 634-640.

[107] Roman AS, Rebarber A, Pereira L, Sfakianaki AK, Mulholland J, Berghella V. (2005) The efficacy of sonographically indicated cerclage in multiple gestations. J Ultrasound Med, 24: 763-768.

[108] Hutson JM, Edersheim TG. (1995) Prophylactic cerclage in triplet pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 172: 408.

[109] Strauss A, Heer IM, Janssen U, Dannecker C, Hillemanns P, Muller-Egloff S. (2002) Routine cervical cerclage in higher order multiple gestation – does it prolong the pregnancy? Twin Res, 5: 67-70.

[110] MacLennan AH, Green RC, O'Shea R, Brookes C, Morris D. (1990) Routine hospital admission in twin pregnancy between 26 and 30 weeks' gestation. Lancet, 335: 267-269.

[111] Skrablin S, Kuvacic I, Jukic P, Kalafatic D, Peter B. (2002) Hospitalization vs. outpatient care in the management of triplet gestations. Int J Gynecol Obstet, 77: 223-229.

[112] Newman RB, Hamer C, Miller MC. (1989) Outpatient triplet management: A contemporary review. Am J Obstet Gynecol, 161: 547-555.

[113] Lennon C, Paul M, Bergauer N, Jacques D. (1977) Outcome of triplet pregnancy with profilactic hospitalization vs. outpatient perinatal care. Am J Obstet Gynecol, 176: S65.

[114] Crowther CA. (2001) Hospitalization and bed rest for multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 1: CD000110.

[115] Maloni JA, Chance B, Zhang C, Cohen AW, Betts D, Gange SLJ. (1993) Physical and psychosocial side effects of antepartum hospital bed rest. Nursing Research, 42: 197-203.

[116] Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, Lavin LM. (2000) The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol, 182: 1089-1092.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

10.1.1. Szakcikkek

1. Patkós P, Csécsei K, Tóth-Pál E, Szabó I, **Hruby E**, Papp Z. (1996) Négyesiker-terhesség redukciója után kiviselt kettősiker-terhesség. Orv Hetil, 137: 2458-2463.

2. Hajdú J, Beke A, Marton T, **Hruby E**, Pete B, Papp Z. (2005) Szívfejlődési rendellenességek ikerterhességekben. Orv Hetil, 146: 355-360.

3. Hajdú J, Beke A, Marton T, **Hruby E**, Pete B, Papp Z. (2006) Congenital heart diseases in twin pregnancies. Fetal Diagn Ther, 21: 198-203. (***IF: 0,761***)

4. Hajdu J, Beke A, Marton T, **Hruby E**, Pete B, Papp Z. (2006) Congenital heart disease in twin pregnancies. Obstet Gynecol Surv 61: 374-375. (***IF: 3,329***)

5. **Hruby E**. (2006) A hármas ikreket váró párok felvilágosítása a koraszülés kockázatáról (kommentár). Nőgyógy Szülész Továbbk Szle, 8: 144-146.

6. Sassi L, Görbe É, **Hruby E**, Perlaki M, Jeager J, Papp Z. (2006) Hármas ikerterhességek kimenetele a Semmelweis Egyetem I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján az elmúlt 15 év alatt. Orv Hetil, 147: 2169-2173.

7. **Hruby E**, Sassi L, Görbe É, Hupuczi P, Papp Z. (2007) A hármasiker-terhességek anyai és magzati kórjóslata 122 eset alapján. Orv Hetil, 148: 2315-2328.

8. **Hruby E**, Hajdú J, Görbe É, Hupuczi P, Papp Z. (2007) A korábbi szülések száma, mint kockázati tényező hármas ikerterhességben. Gyermekgyógyászat, 58: 395-402.

9. **Hruby E**, Görbe É, Hajdú J, Hupuczi P, Papp Z. (2007) A profilaktikus cerclage műtét nem javítja a hármas ikerterhességek kórjóslatát. Magy Nőorv L, 70: 201-210.

10. **Hruby E**, Hajdú J, Görbe É, Hupuczi P, Papp Z. (2007) Az anyai életkor, mint kockázati tényező hármasiker-terhességben. Orv Hetil, 148: 1947-1955.

11. **Hruby E**, Hajdú J, Görbe É, Hupuczi P, Papp Z. (2008) A fogamzás módja, mint kockázati tényező hármas ikerterhességben. Magy Nőorv L, 71: 5-15.

12. **Hruby E**, Görbe É, Hajdú J, Hupuczi P, Papp Z. (2008) A korai hospitalizáció nem javítja a hármas ikerterhességek perinatalis mutatóit. Gyermekgyógyászat, 59: 69-77.

13. **Hruby E**, Hajdú J, Görbe É, Hupuczi P, Patkós P, Papp Z. (2009) Igazolható-e a hármas ikerterhességek első trimeszterbeli redukciója az anyai szövődmények arányával és a perinatalis halálozási mutatókkal? Magy Nőorv L, 72: 107-117.

14. **Hruby E**, Garamvölgyi Z, Görbe É, Hajdú J, Rigó J Jr. (2012) Incidence and causes of maternal thrombocytopenia in triplet gestation. J Perinat Med, 40: 229-235. (***IF: 1,871***)

10.1.2. Könyvfejezetek

1. Hajdú J, Beke A, Marton T, **Hruby E**, Pete B, Papp Z. Congenital heart diseases in twin pregnancies. In: Papp Z, Rodeck C (eds.), Recent advances in prenatal genetic diagnosis. Monduzzi Editore, Bologna, 2004: 175-178.

10.2. Az értekezés témájától független közlemények

10.2.1. Szakcikkek

1. **Hruby E**, Tiba J. (1995) Egy cytomegalovírus infekcióval szövődött terhesség tanulságai. Magy Nőorv L, 58: 461-463.

2. Konrád S, Inovay J, **Hruby E**. (1996) Obesitas, mint a műtét utáni lázat és sebgennyedést befolyásoló tényező. Magy Nőorv L, 59: 215-218.

3. Silhavy M, **Hruby E**, Görbe É, Papp Z. (1997) A congenitalis cysticus adenomatoid tüdőmalformatio. Magy Nőorv L, 60: 97-102.

4. Görbe É, Fekete Z, Verebély T, Silhavy M, **Hruby E**, Jeager J, Csabay L, Kőhalmi B, Szabó Gy-né. (1998) A praenatalisan diagnosztizált magzati gastroschisis és omphalocele perinatalis ellátása. Gyermekgyógyászat, 49: 25-30.

5. Hajdú J, Marton T, Papp Cs, **Hruby E**, Papp Z. (1998) Calcification of the fetal heart. Four case reports and a literature review. Prenat Diagn, 18: 1186-1190. (***IF: 1,906***)

6. Hajdú J, Marton T, Papp Cs, **Hruby E**, Papp Z. (1998) Magzati myocardium calcificatio (négy eset ismertetése és irodalmi áttekintés). Orv Hetil, 139: 307-309.

7. Hajdú J, Marton T, Tóth Pál E, Cesko I, **Hruby E**, Belics Z, Papp Z. (1998) Súlyos bal szívfél fejlődési rendellenesség és súlyos magzati arrhythmia egyazon családban. Véletlen társulás? Orv Hetil, 139: 767-769.

8. Patkós P, **Hruby E**, Marton T, Hajdú J, Szabó I. (1998) Acardia (TRAP-sequentia). Orv Hetil, 139: 1745-1749.

9. Marton T, Hajdú J, Papp Cs, Patkós P, **Hruby E**, Papp Z. (2001) Pulmonary stenosis and reactive right ventricular hypertrophy in the recipient fetus as a consequence of twin-to-twin transfusion. Prenat Diagn, 21: 452-456. (***IF: 1,792***)

10. Patkós P, **Hruby E**, Papp Cs, Tóth Pál E, Papp Z. (2001) Szelektív terhességmegszakítás congenitalis anomaliára discordans többesterhességben. Lege Artis Med, 11: 370-375.

11. Görbe É, Kőhalmi B, Harmath Á, Szabó Gyné, Nagy B, **Hruby E**, Gaál G, Rigó J Jr, Jeager J. (2002) Az anyatejes táplálást befolyásoló tényezők. Prospektív, kérdőíves módszerrel készült tanulmány. Gyermekgyógyászat, 53: 661-668.

12. Marton T, **Hruby E**, Hajdú J, Papp Z. (2002) Az iker-iker transzfúzió szindróma kórélettana és terápiás lehetőségei. Összefoglalás és saját eseteink bemutatása. Orv Hetil, 143: 1145-1151.

13. Marton T, Hajdú J, **Hruby E**, Papp Z. (2002) Intrauterine left chamber myocardial infarction of the heart and hydrops fetalis in the recipient fetus due to twin to twin transfusion syndrome. Prenat Diagn, 22: 241-243. (***IF: 1,802***)

14. **Hruby E.** (2003) A köldökzsinórvér-őssejtek felhasználásával kapcsolatos aktuális kérdések. Nőgyógy Szülész Továbbk Szle, 5: 208-212.

15. **Hruby E.** (2006) Az ante- és intrapartum monitorizálás lehetőségei. Többes fogamzás, többes terhesség. Orvosképzés, 81: 258-260.

16. Hupuczi P, **Hruby E**, Rigó B, Sziller I, Nagy B, Papp Z. (2006) A jellemző laboratóriumi eltérések alakulása HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) szindrómával szövődött terhességekben. Magy Nőorv L, 69: 517-528.

17. Hupuczi P, Sziller I, **Hruby E**, Rigó B, Szabó G, Papp Z. (2006) Anyai szövődmények előfordulása 107 HELLP-szindrómával szövődött terhesség kapcsán. Orv Hetil, 147: 1377-1386.

18. Gávai M, Hupuczi P, Berkes E, Beke A, **Hruby E**, Murber Á, Urbancsek J, Papp Z. (2006) Spinal anesthesia for cesarean section in a woman with Kartagener's syndrome and a twin pregnancy. Int J Obstet Anesth, 16: 284-287. (***IF: 1,465***)

19. Görbe É, Jeager J, Nagy B, Harmath Á, Hauzman E, **Hruby E**, Kőhalmi B, Perlaki M, Sassi L, Rab A. (2007) Szérum-interleukin-meghatározás gyorsteszt segítségével. Az újszülöttkori szepszis korai diagnózisa, kizárása. Orv Hetil, 148: 1609-1614.

20. **Hruby E**. (2007) Sürgős hasi műtét terhességben. Eur J Gastroenterol Hepatol, 11: 1-4.

21. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigó B, **Hruby E**, Papp Z. (2007) Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated with HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy, 26: 389-401. (***IF: 1,185***)

22. Nemesánszky E, **Hruby E**. (2007) Kóros májfunkciók terhességben. Lege Artis Med, 17: 889-892.

23. **Hruby E.** (2009) Mikor hozzuk világra az ikreket? Egy nagyon fontos kérdés (kommentár). Nőgyógy Szülész Továbbk Szle, 11: 36-38.

24. **Hruby E.** (2010) A családorvos szerepe a terhesgondozásban. Háziorv Továbbk Szle, 15: 30-32.

25. Hajdú J, **Hruby E**, Pete B, Rigó J Jr. (2010) A magzati vérszegénység non-invazív diagnózisa és nyomon követése - irodalmi áttekintés. Magy Nőorv L, 73: 243-249.

10.2.3. Könyvfejezetek

1. Melegh B, **Hruby E.** Öröklődő neurológiai betegségek. In: Papp Z (szerk.), Klinikai genetika. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995: 470-483.

2. **Hruby E**, Sziller I. A női nemi szervek gyulladásai. In: Papp Z (szerk.), Gyógyszeres therapia a szülészet-nőgyógyászatban. Medimédia Kft, Budapest, 1999: 47-62.

3. Silhavy M, **Hruby E.** A női nemi szervek daganatainak gyógyszeres kezelése. In: Papp Z (szerk.), Gyógyszeres therapia a szülészet-nőgyógyászatban. Medimédia Kft, Budapest, 1999: 63-71.

4. **Hruby E.** Az ikerterhesség a bizonyítékok tükrében. In: Papp Z, Görbe É, Hajdú J, Váradi V (szerk.), Perinatológus párbeszéd. Golden Book Kiadó, Budapest, 2001: 412-419.

5. **Hruby E.** Ikerterhesség. In: Papp Z, Beke A, Belics Z, Garamvölgyi Z (szerk.), Egészséges nő szeretnék maradni. White Golden Book, Budapest, 2002: 165-169.

6. **Hruby E.** Twin pregnancies complicated by intrauterine death of one co-twin: maternal risks of expectant management. In: Papp Z, Rodeck C (ed.), Recent

advances in prenatal genetic diagnosis. Monduzzi Editore, Bologna, 2004: 183-186.

7. **Hruby E.** Progresszív ellátás a terhesgondozásban. In: Rigó J Jr, Papp Z (szerk.), A várandós nő gondozása. Medicina Kiadó, Budapest, 2005: 43-48.

8. Silhavy M., **Hruby E.** A petefészek daganatai. In: Pharmindex zsebkönyv. Szülészet-nőgyógyászat. Papp Z (szerk.), Gyógyszeres terápia a szülészet-nőgyógyászatban. CMPMedica Információs Kft., Budapest, 2006: 695-697.

9. Papp Z, **Hruby E.** Nőgyógyászati műtéttan és a beteg perioperativ ellátása. In: Papp Z (szerk.), A szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 535-592.

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt köszönetet szeretnék mondani feleségemnek: Henriettnek és gyermekeimnek: Lilinek, Laurának és Olivérnek, hogy tudományos munkámban támogattak, bíztattak, és elviselték, hogy az adatgyűjtésre és -feldolgozásra, a publikációk, valamint az értekezés megírására fordított időt nem velük töltöttem.

Szeretnék köszönetet mondani a klinika jelenlegi igazgatójának, Dr. Rigó János egyetemi tanárnak, aki egyben témavezetőm is, hogy a kutatómunkában támogatott, az értekezés megírására ösztökélt, a fokozatszerzésre motivált és hasznos tanácsaival lehetővé tette az értekezés megírását.

Köszönettel tartozom a klinika korábbi igazgatójának, Dr. Papp Zoltán ny. egyetemi tanárnak is, aki klinikusi pályámon elindított, felkeltette érdeklődésemet a tudományos munka iránt és témaválasztásomban is támogatott.

Hálával tartozom kollégáimnak, a klinika dolgozóinak, különösen a terhesosztály orvosainak és szakdolgozóinak, akik nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak az adatgyűjtésben, illetve a Neonatalis Intenzív Centrum munkatársainak, kiemelve Dr. Görbe Éva egyetemi docenst és Dr. Hajdú Júlia egyetemi tanárt, akik az eredmények értelmezésében voltak segítségemre.