

A nem genetikai okból bekövetkező magzati elhalás kivizsgálása

Robert M. Silver, MD

Bár a magzati elhalást leggyakrabban genetikai tényezők okozzák, fertőzéseknek, anyai betegségeknek és szülészeti szövődményeknek is lehet oki szerepük. Cikkünk a nem genetikai kockázatok felmérésén és kivizsgálásán keresztül hozzásegíti a klinikusokat ahhoz, hogy élveszületéseknél segídhessenek.

Amár kialakult magzat elhalása a várandósnak lelkileg igen megterhelő terhességi szövődmény. Az embrióból a méhen belüli fejlődés során a 9,5–10. terhességi héten válik magzattá. A halvaszületésnek az Egyesült Államokban leginkább használatos definíciója szerint azonban csak a 20. terhességi hét után beszélhetünk magzati elhalásról.

Az utóbbi másfél évtizedben az Egyesült Államokban valamelyest csökkent a halvaszületések gyakorisága, arányuk 2003-ban 6,2/1000 élveszületés volt.¹ Ez azt jelenti, hogy csaknem minden 160. terhesség így módon ér véget. A halvaszületések számának csökkenése elsősorban a 28. terhességi hét után bekövetkező magzati halálozás mérséklődésére vezethető vissza. A halvaszületések jelentős hányada mögött genetikai tényezők húzódnak meg, többek között aneuploidia, különféle tünetegyüttesek, fejlődési rendellenességek, illetve monogénes (mendeli öröklődésű) megbetegedések. Cikkünk a nem genetikai okok következtében előforduló magzati halálozás kérdéskörét tárgyalja, kihangsúlyozva e betegségek megfelelő kivizsgálását.

Fertőzések

Az iparilag fejlett országokban a halvaszületések 10–25%-ában mutatható ki valamilyen fertőzés oki szerepe.² A fejlődő világban ugyanakkor ennél jóval nagyobb értékeket regisztrálnak. Az in-

fekció többféle módon vezethet halvaszületéshez, többek között a magzatba közvetlenül átjutó kórokozó károsíthatja a létfontosságú szerveket, magzati deformitást idézhet elő, placentaris fertőzés útján ronthatja a méhlepény működését, súlyos anyai szisztémás fertőzés révén sepsis kiindulópontja lehet, illetve a fertőzés hatására meginduló koraszülés is eredményezhet intrapartum magzati halálozást. Esetenként nem könnyű meghatározni, hogy a magzati elhalást valóban fertőzés okozta, hiszen bizonyos kórokozók a terhességüket szövődmények nélkül viselő, egészséges nők szervezetében is megtalálhatók. Kellő körültekintéssel kell mérlegelni minden adatot, mielőtt feltételeznénk, hogy fertőzés vezetett a halvaszületéshez.

Vannak módszerek, melyek segíthetnek annak eldöntésében, hogy szerepet játszott-e fertőzés a magzati elhalásában. Ezek közé tartozik a magzati boncolás, a méhlepény vizsgálata, illetve a magzati szövetekből végzett tenyésztés. Amennyiben a magzati tüdőből B csoportú Streptococcus tenyészik ki, illetve a magzati szövetekben és a placentában gyulladás jelei láthatók, úgy nagy valószínűséggel kimondható, hogy a magzati elhalás oka fertőzés volt. Ezzel ellentétben, ha a hüvely B csoportú Streptococusszal kolonizált, a magzati szövetekből nem tenyészik ki a kórokozó, és a placentában sincs jelen gyulladás, úgy az fertőzés

kóroki szerepe nem valószínű. Utóbbi esetben a pozitív tenyésztési eredmény nagy valószínűséggel nem hozható kapcsolatba a halvaszületéssel.

Bakteriális fertőzések

Számos baktériumnak tulajdonítanak szerepet a halvaszületések előfordulásában (1. táblázat).² Ezek közül több mikroorganizmus a hüvelyi flóra része, amely a méhnyakon keresztül éri el a felső genitális traktust. Ilyen esetekben a decidua és a chorion fertőződik, majd a magzatvíz közvetítésével végül a magzat is. Ilyen kórokozó többek között az *Escherichia coli*, a *Klebsiella*, a B csoportú Streptococcus, a *Mycoplasma hominis*, az *Ureaplasma urealyticum* és a *Bacteroides* species. Ritkán bizonyos mikroorganizmusok (pl. a *Listeria monocytogenes* a véráram útján is elérhetik a magzatot. A felsorolt kórokozók némelyike klinikai tünetekben is megnyilvánuló, lázzal, hasi fájdalommal és méhösszehúzódnásokkal kísért intraamniális fertőzést idézhet elő. Előfordulhat ugyanakkor, hogy a tünetek nem kifejezetten, ami alaposan megnehezítheti a kórismézést, különösen az olyan viszonylag lassan szaporodó kórokozók esetében, mint amilyenek a mycoplasmák, az ureaplasmák vagy a *Listeria*.

Dr. Silver professzor, a University of Utah School of Medicine Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a terhespatológiai osztály vezetője (Salt Lake City)

Vírusfertőzések

A magzati vírusfertőzések okozója leggyakrabban a cytomegalovírus (CMV). A magzati fertőzést általában primer anyai infekció kíséri, mely a terhességek körülbelül 1%-ában fordul elő az Egyesült Államokban.³ Bár a CMV-fertőzött magzatok jelentős részénél jelentkezik egészségi ártalom, a halvaszületés nem számít gyakorinak, és a magzatok többsége túléli a fertőzést. Tekintettel arra, hogy a magzati CMV-infekció nem ritkaság, és a magzatok többsége élve átvészeli, hisztológiai módszerekkel kell bizonyítani a CMV jelenlétét a magzatban és a placentában ahhoz, hogy a halvaszületést CMV okozta fertőzésnek tulajdonítsuk (1. ábra).

Leggyakrabban a parvovirus B19-es típusát teszik felelőssé a magzati vesztéséért. A vírus az erythrocyta-előalakokat és a szívizomsejteket fertőzi meg, így anaemiához, a szívizom működészavarához, hydropshoz (2 ábra), illetve súlyos esetekben halvaszületéshez vezet. Egy svédországi vizsgálatban a magzati elhalások 7,5%-ában mutatták ki polimeráz láncreakció segítségével a parvovirus B19 jelenlétét.⁴ Jóval kisebbnek (<1%) találták ugyanakkor a parvovirus B19 oki szerepét azokban a vizsgálatokban, amelyekben nem kutattak szisztematikusan a vírus után a halvaszületések hátterében.² A parvovirus nagyobb eséllyel idézi elő a magzat halálát akkor, ha a fertőzés a terhesség első két trimeszterében alakul ki. A harmadik trimeszteri fertőzések esetében extrém ritkaságnak számít a halvaszületés.

A sporadikus halvaszületések körere-detében számos egyéb vírus szerepe is felmerült (1. táblázat). A Coxsackie A és B vírus gyulladást indíthat el a myocardiumban vagy a placentában, illetve hydrops kialakulásához vagy elhaláshoz vezethet. Az egyéb szóba jövő vírusok közt említendőek még az adenovírusok, az echovírusok, az enterovírusok, továbbá a varicella, a kanyaró, a mumpsz és a

1. TÁBLÁZAT

A halvaszületés fertőzések okai**Baktériumok**

- B csoportú *Streptococcus*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Listeria monocytogenes*

Vírusok

- Parvovirus B19
- Cytomegalovírus
- Coxsackie A és B vírus
- Adenovírusok
- Echovírusok
- Enterovírusok
- Bórányhimlő
- Kanyaró
- Mumpsz
- Rubeola
- Humán immundeficiencia vírus (HIV)
- Herpes simplex vírus (HSV)

Spirochaeták

- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*

Egyéb mikroorganizmusok

- *Toxoplasma gondii*

Az iparilag fejlett országokban leggyakoribbnak számító okok.
A lista nem teljes.

Forrás: Goldenberg RL, et al.²

rubeola vírusa is. E vírusok némelyike esetén védőoltással védhető ki a halvaszületések jelentős hányada.

A humán immundeficiencia vírusa (HIV) *in utero* fertőzést okozhat, mely azonban ritkán végződik halvaszületéssel. Ezzel szemben a herpes simplex vírus (HSV) ritkán fertőz, de akkor a magzat halálához vezethet.

Egyéb fertőzések

A halvaszületés gyakori okaként szereplő kórokozók között meg kell említenünk a spirochaetákat, a parazitákat és egyéb mikroorganizmusokat is (1. táblázat).² A *Treponema pallidum*

okozta syphilis a magzat elhalásához vezet. A terhesség második felében a spirochaeta képes áthatolni a placentán. A halál bekövetkezhet közvetlenül a magzat vagy a méhlepény fertőződése következtében, de az is előfordulhat, hogy a placentaris infekció következtében fellépő vasculopathia eredményezi a magzat elvesztését. A syphilisre visszavezethető halvaszületés esélye a terhességi kor előrehaladtával párhuzamosan növekszik. A *Treponema pallidum* még ma is okozhat sporadikusan halvaszületéseket az Egyesült Államokban; a congenitalis syphilis előfordulási aránya körülbelül 10/100 000 szülés.⁵ Ez lényegesen gyakrabban fordul elő a syphilis szempontjából endémiás területeken, például a Mississipp-i deltavidékén, a lepusztult városi kerületekben és a mexikói határ közelében, továbbá a fejlődő országokban. Sporadikus halvaszületésekhez vezethetnek ezenkívül más spirochaeták, többek között a Lyme-kór okozójaként számon tartott *Borrelia burgdorferi* is.

A *Toxoplasma gondii* a nem megfelelően átsütött hússal vagy macskaürülékkel terjedő parazita. A kórokozó az anyát megfertőzve átjuthat a placentán, ami magzati infekcióhoz és magzati elhaláshoz vezet.

Magzati fertőzés az esetek körülbelül 40%-ában alakul ki, ennek esélye nagyobb a terhesség késői szakaszában. A terhesség korai periódusában azonban súlyosabb következményekkel jár a magzati fertőzés. A becslések szerint a 10. és 24. terhességi hét között előforduló infekciók 5%-át kísérik komoly következmények, köztük halálozás.⁶ Primer anyai *Toxoplasma gondii*-fertőzés ugyanakkor ritkán fordul elő az Egyesült Államokban (körülbelül 1000 terhességre jut egy ilyen eset), és nem tekinthető a halvaszületés jellemző okának.² Más országokban lényegesen nagyobb gyakoriságot észleltek.

1. ÁBRA

Extramedullaris vérképzés egy cytomegalovirussal fertőzött újszülött esetében



Dr. Janice L. B. Byrne engedélyével

Szisztémás fertőzések

A halvaszületés hátterében az anya súlyos szisztémás megbetegedése is meghúzódnak. A magzat többnyire jól viseli a szisztémás infekciót. A sepsis nyomán azonban károsodhat a méh vérellátása, amelynek következtében romlik a placentaris perfúzió. Ez a magzat elhalását okozhatja. Más ritka esetekben a szisztémás fertőzés korai méhtevékenységet és koraszülést indíthat el. Ez különösen azoknál a magzatoknál vezethet szülés alatti elhaláshoz, akik még nem érték el az életképesség határát.

Anyai belgyógyászati kórállapotok

A halvaszületések körülbelül 10%-ában mutatható ki az anya valamilyen belgyógyászati betegsége.⁷ E kórállapotok inkább a halvaszületés kockázati tényezőjének, mintsem előidézőjének tekintendők, mivel a terhesek többsége ilyen betegség ellenére is élő újszülöttet hoz a világra. Mindazonáltal olyan körülményekről van szó, amelyek valószínűleg nyomatékosan közrehatnak a magzati elhalás létrejöttében.

Meg kell említeni azt is, hogy az idült betegségben szenvedő terhesek egész-

ségügyi ellátása nagyban befolyásolhatja a perinatalis kimenetelt. Ezt jelzi, hogy a XX. században jelentősen csökkent a bizonyos anyai kórállapotokhoz (pl. nem jól beállított diabetes mellitus vagy magas vérnyomás) társuló halvaszületés előfordulási aránya, mely a belgyógyászati és szülészeti gondozás javulásának köszönhető.

A cukorbetegség változatlanul a magzati elhalás kockázati tényezői közé tartozik. A már a terhesség előtt diabetesben szenvedő nők körében 2,5–4-szer nagyobb a halvaszületés kockázata, mint az átlagos népességben.^{8,9} A magzati halálozás esélyét nem befolyásolja, hogy 1-es vagy 2-es típusú diabetesről van-e szó, a kockázat azonban terhességi diabetesben nem emelkedik a háttérkockázat fölé.⁹

Klinikai tüneteket is adó terhességi cukorbetegségben fontos annak mérlegelése, hogy nem korábban fel nem ismert 2-es típusú cukorbetegségről van-e szó. A cukorbeteg nőknél előforduló halvaszületés mechanizmusa még nem pontosan tisztázott, részben azért, mert nagyobb a veleszületett rendellenességek, valamint a társbetegségek (pl. hypertonia, vesebetegség, elhízás) veszélye. A kockázat azonban e tényezők kizárását követően is fennáll. A halvaszületés oka lehet hyperglykaemia, kóros magzati növekedés vagy magzati acidosis. Az anyai vércukor gondos beállításával jelentősen mérsékelhető a halvaszületés kockázata.¹⁰

Az antifoszfolipid szindróma (APS) sajátossága egy vagy több jellegzetes klinikai tünet megléte (beleértve a terhességi szövődményeket), valamint az antifoszfolipid antitestek előre meghatározott szintjét igazoló laboratóriumi vizsgálatok.¹¹ Terhességi szövődménynek számít az egyszeri alkalommal előforduló, tisztázatlan hátterű magzati elhalás, a más okkal nem magyarázható, ismétlődő első trimeszteri vetélések vagy a súlyos méhlepény-elégtelenség.

2. ÁBRA

Hydrops egy B19-es parvovirussal fertőzött újszülött esetében



Dr. Janice L. B. Byrne engedélyével

Bár számos antifoszfolipid antitestet leírtak már, a diagnózis igazolásában leginkább használatos három antitest a lupus anticoagulans, az antikardiolipin antitestek, valamint az anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek. A lupus antikoaguláns, valamint a közepesen magas-magas titerben jelen lévő immunoglobulin-G (IgG) antikardiolipin vagy anti-béta-2-glikoprotein-I IgG antitestek jelenléte társul leggyakrabban klinikai tünetekben is megnyilvánuló betegséggel. A felsorolt antitestek – különösen az immunoglobulin M (IgM) izotípus – alacsony szintje egészséges személyeknél gyakorinak számít, ezért nem tekinthető az APS bizonyítékának.

APS kapcsán bekövetkező magzati elhalás esetén az uteroplacentaris thrombosis a méhlepény elhalásához és halvaszületéshez vezet. Egy másik elmélet szerint a placentaágy komplementmediált gyulladása és a trophoblast közvetlen károsodása játszik szerepet a magzati elhalásában. Az APS-val szövődött terhességek a méhlepény funkcionális károsodásával járó állapotokra is hajlamosíthatnak, mint amilyen például a

praeclampsia és a magzati növekedés elmaradása. E megfigyelések nyomán született az az elképzelés, mely szerint az APS-ban szenvedő várandósoknak thromboprofilaxisban kell részesülniük heparin vagy kis molekulatömegű heparin adásával. Az eredmények azt jelzik, hogy a kezelt terhességekben mérsékelhető a magzati elhalás kockázata.¹²

A terhesség alatt kialakuló intrahepaticus cholestasis ugyancsak magzati elhaláshoz vezethet. A kóros mennyiségben jelen lévő epesavak lerakódnak a bőrben, melyet a beteg heves viszketés formájában él meg. A méhlepényben lerakódó epesavak hatására a placenta gyulladása és ischaemiája lép fel, és a folyamat végeredménye halvaszületés lehet. Magzati elhalás azonban normális magzati monitorizálás mellett is bekövetkezhet. A méhlepény kóros működésén kívül valószínűleg másfajta kórfolyamatok is részt vesznek a halvaszületés patomechanizmusában.

Számos egyéb belgyógyászati betegség is növelheti a magzati elhalás kockázatát, melyek közül itt csak a magas vérnyomást, a vesebetegséget, a szisztémás lupus erythematosust, a cardiovascularis kórképeket, az asthmát és a pajzsmirigybetegeket említjük meg. A felsorolt megbetegedések leginkább akkor vezetnek halvaszületéshez, ha a súlyos alapbetegség kezelése több-kevesebb kívánnivalót hagy maga után. A későbbi kutatások feladata lesz annak tisztázása, hogy az enyhe vagy szubklinikus betegségek (például a tünetmentes pajzsmirigy-működési zavar vagy a glükóztolerancia) is növelheti-e a halvaszületés veszélyét.

Szülészeti szövődmények

A halvaszületések jelentős hányadéért az alábbi kórképek valamelyike tehető felelőssé: fetomaternalis transzfúzió, a köldökzsinór rendellenességei, idő előtti placentaleválás, amnionköteg-szindróma, ikerterhesség, a méh rendellenes-

ségei, méhnyak-elégtelenség, idő előtti méhtevékenység (mely az életképesség elérése előtt szülés alatti magzati elhaláshoz vezethet), idő előtti burokrepedés, elől fekvő lepeny és praeclampsia. Mindezeket egybevéve, a felsorolt kór-állapotokra vezethető vissza a halvaszületések 20–45%-a.^{13–17} Az idézett számadatokat azonban kellő kritikával kell szemlélni, mivel ezek alapján a ténylegesnél nagyobbban tűnhet a szülészeti szövődmények szerepe a magzati elhalás előfordulásában. Nem ritka, hogy olyankor is szülészeti oknak (például köldökzsinór-szövődmények) tulajdonítják a halvaszületést, amikor nincsenek erre utaló egyértelmű bizonyítékok.

Feto-maternalis transzfúzió

A magzati elhalás egyik leggyakoribb oka a fetomaternalis transzfúzió, mely a halvaszületések 1,6–14%-ában játszik szerepet.^{18–21} Nem könnyű megadni az emiatt bekövetkező magzati elhalások pontos arányát, mivel ritkán kerül sor az esetek szisztematikus értékelésére. Nem egyértelmű annak megítélése sem, milyen mennyiséget kell elérnie a vérvesztésnek ahhoz, hogy a magzati elhalás okaként a vérzést tüntessék fel. Ezenkívül lényeges, hogy különbséget tegyünk a normális terhességben is gyakran előforduló fiziológias fetomaternalis transzfúzió és a kóros mértékű vérzés között.

Egyelőre nincs meghúzva az a határ, amely felett a fetomaternalis vérzést eléggé súlyosnak tekintjük ahhoz, hogy ennek tulajdonítsuk a halvaszületést. A magzati vérzés klinikai hatását például nagyban befolyásolja, hogy a vérvesztés heveny vagy idült formában következik-e be.

Másik fontos mérlegelési szempont a halvaszületés időpontjában fennálló terhességi kor (és ebből következően a fetoplacentaris vértérfogat). Gyakran a 30 ml-t tekintik a „masszív” vagy „súlyos” fetomaternalis transzfúzió ha-

tárértékének. Sebring és munkatársai 50%-os magzati halálozási arányról számoltak be azokban az esetekben, amikor az akut vérzés mennyisége elérte vagy meghaladta a teljes vértérfogat 20%-át.²² Mások szerint 40%-os vérvesztésnek kell bekövetkeznie ahhoz, hogy a magzat elhaljon.²³ Rubod és munkatársai a 20 ml/kg magzati vérvesztésnél húzták meg a határt, amely felett már fokozódik a halvaszületés, az indított koraszülés, a neonatalis intenzív osztályos ellátás, illetve a transzfúzióra szoruló újszülöttkori anaemia kockázata.²¹

A fetomaternalis transzfúzió kimutatásának legszélesebb körben használt eszköze a Kleihauer–Betke-festés, mely alkalmas az anyai keringésben lévő magzati sejtek arányának meghatározására. Sok laboratóriumban jelenleg áramlási citometriát végeznek a fetomaternalis transzfúzió vizsgálatára. E módszert pontosabbnak tartják, mint a manuálisan kivitelezett Kleihauer–Betke-tesztet,^{24,25} a jövőben várhatóan egyre több helyen válik hozzáférhetővé, és remélhetőleg költségei is csökkennek majd. A Kleihauer–Betke-módszert viszonylagos pontatlansága ellenére is megbízható eszköznek tekintik a klinikailag jelentős fetomaternalis transzfúzió igazolására.

Ideális körülmények között még a szülés előtt sort kell keríteni az anyai keringésben lévő magzati vér kimutatására, mivel a szülés maga is fetomaternalis transzfúzió előidézője lehet. Ez azonban sok esetben elmarad. Tekintettel arra, hogy valószínűleg csak a masszív fetomaternalis transzfúzió vezet halvaszületéshez, ésszerű stratégiának tűnik, ha a kivizsgálást a szülés utáni három hétben végezzük.²² Owen és munkatársai magzati elhalás 66 esetében hasonlították össze a szülés előtti és utáni Kleihauer–Betke-teszt eredményeit, és úgy találták, hogy a szülés után végzett teszt eredménye ugyanolyan megbízható, mint a szülés előtti eredmény.²⁶

Nincs általánosan elfogadott álláspont arra vonatkozóan, hogy a magzati halálozás mikor tulajdonítható fetomaternalis transzfúciónak. Az irányelvek szerint a 20 ml/kg-os magzati vérvesztésüket célszerű határértéknek tekintelnünk, mely felett fetomaternalis transzfúziót jelölhetünk meg a magzati elhalás valószínű okaként. A magzati anaemia és hypoxia boncolással történő bizonyítása mellett a Kleihauer–Betke-teszt vagy az áramlási citometria leletének is alá kell támasztania a gyanút ahhoz, hogy fetomaternalis transzfúciónak tulajdonítsuk a magzat elhalását. Kis mennyiségű (azaz a teljes magzati vértérfogat 1%-ánál kevesebb) magzati vérvesztés nem elegendő ahhoz, hogy vérzés okozta halvaszületést vélemlényezzünk.

Köldökszínór-szövődmények

A halvaszületések jelentős hányadának háttérben köldökszínór-szövődményt tételeznek fel, különösen akkor, ha más kóros tényezőt nem sikerül kimutatni. Nem könnyű meghatározni a köldökszínór-szövődmények szerepét a halvaszületés előfordulásában, mivel hiányoznak az ehhez szükséges elfogadott definíciók és/vagy kritériumok. A köldökszínór-rendellenességek vagy -balesetek arányát 2–15%-ra teszik a halvaszületések okai között.^{14,17,27–29} Úgy tűnik, hogy az általános gyakorlatban nagyobb arányban játszik közre köldökszínór-szövődmény a magzati elhalás létrejöttében, mint az a közzétett tanulmányok alapján feltételezhető (személyes megfigyelés). Ennek gyakran az az oka, hogy nem történik erőfeszítés a halvaszületés egyéb potenciális okainak bizonyítására vagy kizárására.

Az elsődleges kóreltani tényező minden bizonnyal a köldökszínór elzáródása, melynek következtében nem jut vér a magzathoz. Az egyéb felmerülő mechanizmusok közé tartozik ugyanakkor a véráramlás időnkénti megszakadása, a köldökszínórvérzés révén elszorított

3. ÁBRA

Köldökszínór-thrombosis



Dr. Janice L. B. Byrne engedélyével

magzati vérvesztés, a köldökszínór belső rendellenességei, illetve monochorialis terhességben a köldökszínórok egymásra csavarodása is.³⁰ Fontos tisztában lenni azzal, hogy a köldökszínór nyakra tekeredése a szövődménymentes terhességek akár 30%-ában is előfordulhat.

Carey és Rayburn csaknem 14000 terhesség adatait felölelő kohorsz-vizsgálatában a köldökszínór a szülések 23,6%-ában tekeredett egyszer a magzat nyakára, míg többszörös nyakra tekeredés a szülések 3,7%-ában volt megfigyelhető.³¹ Ebben a vizsgálatban nem találtak kapcsolatot a nyakra tekeredett köldökszínór és a halvaszületés között. A köldökszínór megcsomózódása ugyancsak többnyire élveszületéssel fejeződik be. Ennél fogva nem tekinthető a köldökszínór-szövődmény okozta magzati elhalás bizonyítékának, ha a szüléskor a köldökszínór a magzat nyakán van, illetve ha a köldökszínóron csomóképződés észlelhető. A köldökszínór-szövődményeket lehetőség szerint csak akkor szabad a halvaszületés okának minősíteni, ha 1) a halvaszületés egyéb nyilvánvaló oka gondos

és szisztematikus vizsgálódással kizárható; és 2) nem mutathatók ki a köldökszínór elzáródására utaló jelek (például a chorion-bolyhok ectasiája, a magzati erek thrombosisa vagy intravillosus karyorrhexis), és a perinatalis boncolás, valamint a méhlepény és a köldökszínór kórszövettani vizsgálata hypoxiát igazol (3. ábra).

A méhlepény rendellenességei

A méhlepény rendellenességei közül az amnionköteg-szindróma és a köldökszínór vitorlás tapadása (insertio velamentosa) vezethet a magzat elhalásához. Az amnionköteg-szindróma ritka állapot, melyben a megrepedt magzataburok leszorítja a magzat egyes testrészeit. A magzati rendellenességek az enyhétől a súlyosig igen változatosak lehetnek, és amputáció, leszorítás, hasadék, gastroschisis és különféle deformitások képében nyilvánulhatnak meg, illetve rostkötegek húzódnak a deformitásokhoz. A rendellenesség előfordulási gyakorisága 0,89/1000 szülés, és a halvaszületések néhány százalékáért felelős.²⁸

A köldökszínór vitorlás tapadása akkor jön létre, ha a köldökszínór és az abban futó erek nem a placentán tapadnak, hanem a burokban futnak. Ilyen esetekben akkor következik be magzati elhalás, ha a rendellenesség vasa praeviaival társul. Vasa praevianak nevezzük a burok alatt futó, a belső méhszájat keresztező magzati ereket. Körülbelül minden 3500. szülésre jut egy ilyen szövődmény; ilyen esetekben az vezet a magzat elvesztéséhez, hogy a vajúdas alatt és/vagy a burokrepedés kapcsán a magzat elvérzik. A magzati vér nem jut be az anyai keringésbe, hanem a hüvelyen keresztül kiürül. A méhlepény és a köldökszínór kórszövettani vizsgálata megerősítheti a diagnózist. A becslések szerint az ilyen esetek 60–80%-ában következik be magzati halálozás, amennyiben nem történik elektív császármetszés.³²

Örökletes thrombophiliák

Az örökletes thrombophilia elnevezés olyan betegségecsoportot jelöl, amelyben fokozott a thrombosis kockázata. E kategória olyan állapotokat ölel fel, amelyekben a normálnál kisebb mennyiségben vannak jelen bizonyos antikoaguláns fehérjék, illetve felszaporodnak a prokoaguláns proteinek. A halvaszületés mechanizmusa egyelőre nem tisztázott, de feltehetőleg az APS-hoz, a thrombosishoz, illetve az uteroplacentaris keringés infarctusához, valamint az idő előtti lepényleváláshoz hasonló kórfolyamat játszódik benne szerepet. A méhlepény működését befolyásoló kórállapotokhoz hasonlóan a thrombophiliák is szorosabb kapcsolatot mutatnak a magzati elhalással, mint a korai első trimeszteri vetélésekkel.^{33,34}

Az V. faktor Leiden-mutációja azal jár, hogy az V. faktor rezisztens az antikoaguláns hatású aktivált protein C-vel szemben. Ez az egyik leggyakoribb örökletes thrombophilia. A fehér bőrű népesség körülbelül 5%-át érinti e genetikai rendellenesség.³⁵ A trombingén promotor régiójában elhelyezkedő G20210A mutáció valamivel ritkábban – a fehér bőrű populáció 2-3%-ában – mutatható ki. A mutáció következtében megnövekszik a trombintermelés, melynek nyomán fokozódik a vér alvadékonysága.

Kiseb gyakorisággal (kevesebb mint 1%-ban) fordul elő az antikoaguláns antitrombin-III (AT) fehérje, a protein-C és a protein-S hiánya. Az antitrombin-III-, illetve protein-C hiány nagyobb mértékben növeli a thrombosis kockázatát, mint az V. faktor Leiden-mutációja vagy a G20210A protrombingén mutációja. Egyes vizsgálatokban más thrombophiliák összefüggését is közölték a halvaszületéssel. Ezekben az esetekben azonban nem egyértelmű a kapcsolat az említett kórállapotok és a magzati elhalás között.

Fontos tudni, hogy egészséges, tünet-

2. TÁBLÁZAT**A nem genetikai okból bekövetkező halvaszületés kivizsgálására javasolt módszerek****A szokványos kivizsgálás részeként javasolt módszerek**

- Perinatalis boncolás
- Méhlepény vizsgálata
- Kleihauer–Betke-teszt vagy áramlási citometria a feto-maternalis transzfúzió szűrésére
- Parvovirus-szerológia (IgG és IgM)
- Indirekt Coombs-teszt
- Szerológiai szűrés syphilis irányában
- Vizelet toxikológiai vizsgálata

Válogatott esetekben javasolt vizsgálatok

- V. faktor Leiden-mutációja
- Protrombin gén G20210A mutációja
- Lupus antikoaguláns
- Antikardiolin antitestek (IgG és IgM)
- Anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek (IgG és IgM)
- Protein-C-, protein-S- és antitrombin-III szint
- Szonohisztogram

Kísérleti módszerek számító vizsgálatok

- TORCH titerek
- Glikohemoglobin
- Thyreoida-stimuláló hormon (TSH)
- Méhlepényből végzett tenyésztés

Rövidítések: IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M; TORCH, toxoplasma, egyéb infekciók, rubeola, cytomegalovírus és herpes simplex vírus.

Forrás: Silver RM, et al.³⁸

mentes személyeknél is gyakran mutatható ki thrombophilia, és a thrombophiliás nők jelentős hányada minden gond nélkül hozza világra gyermekét.

Nem válogatott terhes nők körében végzett két vizsgálatban nem tudtak összefüggést igazolni az V. faktor Leiden-mutációja, illetve a halvaszületés vagy egyéb terhességi szövődmények között.^{36,37} Ilyen értelemben a thrombophiliákat inkább a halvaszületés kockázati tényezőjének, mintsem okának kell tekintetnünk. Ésszerű megközelítésnek tűnik, ha a halvaszületés körülményeinek gondos mérlegelése után döntünk arról, hogy a kedvezőtlen szülészeti kimenetel kapcsolatba hozható-e a thrombophiliákkal. Azokban az esetekben merül fel például a thrombophiliák oki szerepe, ahol a méh-

lepény-elégtelenség és infarctusok háttérben kizárhatók a halvaszületés egyéb okai. Nem indokolt ugyanakkor a thrombophiliát okolni akkor, ha a terhességi korhoz képest nagy magzat elvesztése esetén nem igazolhatók placentaelégtelenség jelci.

Egyéb kórállapotok

Szórványosan számos egyéb betegség okozhat halvaszületést. Az egyik legjobban ismert rendellenesség a vörösvértest-alloimmunizáció. Az RhD-immunglobulin alkalmazása, továbbá a magzati anaemia szűrésére és kezelésére alkalmas módszerek tökéletesedése nyomán lényegesen mérséklődött, de nem szűnt meg teljesen annak veszélye, hogy a magzatot ilyen rendellenesség következtében veszítjük el. A halvaszületés

egy másik ritka, mégis lényeges oka az anyai trauma, mely tipikusan közlekedési baleset vagy erőszak kapcsán fordul elő, és inkább a tizenévesek körében fordul elő.

A nem genetikai okból bekövetkező halvaszületések kivizsgálása

A nem genetikai hátterű halvaszületés kivizsgálásának leghasznosabb eszköze a boncolás.³⁸ A boncolásnak különösen a fertőzések, az anaemia és a hypoxia felismerésében van felülmúlhatatlan jelentősége. A halvaszületés potenciális kóroki tényezőinek többségében hasznos segítséget nyújthat a placenta kórszövettani vizsgálata is, különösen akkor, ha azt a perinatalis patológiában jártas szakember végzi. Rendkívül ritkán fordul elő, hogy a családok nem egyeznek bele a méhlepény vizsgálatába – elmentésben a boncolással. Amennyiben a családtagok vallási vagy egyéb okból tiltakoznak a vizsgálat ellen, úgy szóba jöhet a magzat post mortem mágneses rezonancia (MR) vizsgálatának elvégzése. Minden esetben javasolható a fetomaternalis transzfúzió Kleihauer–Betke-tesztrel vagy áramlási citometriával történő kizárása vagy megerősítése, a vörösvértest-alloimmunizáció vizsgálata indirekt Coombs-tesztrel, valamint a parvovirus-infekció kimutatását célzó szerológiai vizsgálatok. Bár előfordulása népességenként változhat, meg kell fontolni a syphilis-tesztet és a toxikológiai szűrést is.

A halvaszületés más lehetséges okainak kimutatására alkalmas egyéb tesztekre nem kell minden esetben sort keríteni (2. táblázat).³⁸ Inkább olyan esetekben kell mérlegelni elvégzésüket, amikor bizonyos jelek alapján valamilyen specifikus kórisme lehetősége vetődik fel. Az APS és az örökletes thrombophiliák szűrése például csak placentaeltelenségre utaló jelek (pl. méhlepény infarctusa vagy thrombosisa) esetében javasolt.

Hasonlóképpen a TORCH (toxoplasmosis, egyéb infekciók, rubeola, CMV és herpes simplex vírus) titerek meghatározása is csak akkor szükséges, ha a boncolás során e fertőzések valamelyikére utaló klinikai gyanú vagy bizonyosság merül fel. A méhűrt akkor kell vizsgálni, ha a terminust megelőzően idő előtti burokrepedés következik be, koraszülés, idő előtti lepényleválás, méhnyak-éltelenség vagy tisztázatlan eredetű lepényleválás fordul elő. A tünetmentes diabetes mellitus vagy pajzsmirigybetegezés szűrése jelenleg nem javasolt.

A halvaszületés még ma is az egyik leggyakoribb, az érintett családok lelkileg is próbára tevő szülészeti szövődmény. A halvaszületés legfontosabb nem genetikai okai közé tartozik az anyai vagy magzati fertőzés, bizonyos szülészeti szövődmények (pl. idő előtti lepényleválás vagy fetomaternalis transzfúzió), valamint az anya bizonyos belgyógyászati betegségei. A perinatalis boncolás és a méhlepény hisztológiai vizsgálata továbbra is fontos eszköz a nem genetikai okból bekövetkező magzati elhalás kivizsgálásában.

Fetal death from nongenetic causes is explored •

Contemporary OB/GYN / Dec 1, 2009 / Vol. 54, No. 12

HIVATKOZÁSOK

1. MacDorman MF, Munson ML, Kirmeyer S. Fetal and perinatal mortality, United States, 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;56(3):1–19.
2. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):861–873.
3. Hassan J, Connell J. Translational mini-review series on infectious disease: congenital cytomegalovirus infection: 50 years on. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(2):205–210.
4. Skjöldebrand-Sparre L, Tolftvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Brodén K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG.* 2000;107(4):476–480.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(31):716–719.
6. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554–566.
7. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):42–50.
8. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17(1):33–39.
9. Macintosh MC, Fleming KM, Baily JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 2006;333(7560):177.
10. Beischer NA, Wein P, Sheehy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 1996;36(3):239–247.

11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.
12. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135–144.
13. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961–1988. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):35–39.
14. Petersson K, Bremme K, Roger B, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998–99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):284–292.
15. Dodd JM, Robinson JS, Crowther CA, Chan A. Stillbirth and neonatal outcomes in South Australia, 1991–2000. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1731–1736.
16. Ogunyemi D, Jackson U, Buyske S, Risk A. Clinical and pathologic correlates of stillbirths in a single institution. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(7):722–728.
17. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1121–1125.
18. Laube DW, Schaubberger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for „unexplained“ fetal death. *Obstet Gynecol.* 1982;60(5):649–651.
19. Marions L, Thomassen P. Six cases of massive fetomaternal bleeding causing intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(1):85–88.
20. Samadi R, Greenspoon JS, Gvazda I, Settlege RH, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: are they predictable? *J Perinatol.* 1999;19(3):27–29.
21. Rubod C, Derulle P, Le Gouff F, Tunes V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 pt 1):256–260.
22. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transzlúzió.* 1990;30(4):344–357.
23. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(6):372–380.
24. Pelikan DM, Mesker WE, Scherjon SA, Kanhai HH, Tanke HJ. Improvement of the Kleihauer–Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1–9.
25. Dziegiel MH, Nielsen LK, Berkowicz A. Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):490–495.
26. Owen J, Stedman CM, Tucker TL. Comparison of predelivery versus postdelivery Kleihauer Betke stains in cases of fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):663–666.
27. Alessandri LM, Stanley FJ, Garner JB, Newnham J, Walters BN. A case-control study of unexplained antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(9):711–718.
28. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet.* 1994;50(2):135–153.
29. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(2):134–138.
30. Collins JH. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):79–82.
31. Carey JC, Rayburn WF. Nuchal cord encirclements and the risk of stillbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;69(2):173–174.
32. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927–941.
33. Rey E, Kahn SR, David M, Schrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901–908.
34. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2005;132(2):171–196.
35. Lockwood CJ, Silver RM. Coagulation disorders of pregnancy. In: Creasy RK, Resnick R, Iams J, Moore T, Lockwood CJ, eds. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. In press.
36. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsáál K, Grenner L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):532–537.
37. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. National Institute of Child and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–524.
38. Silver RM, Varner MV, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):433–444.

KOMMENTÁR

A szülészeti ellátás egyik fontos kérdésével foglalkozik dr. Silver a nem genetikai okok miatt bekövetkezett intrauterin elhalás kérdésének elemzésével. Írása elsősorban szülészek, patológusok, perinatalis patológia iránt érdeklődő szakemberek számára nyújt hasznos információkat.

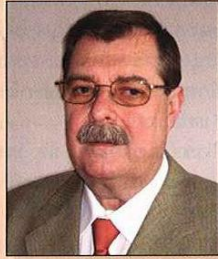
A gyakori szülész számára éppoly sokkoló a terhesség II–III. trimeszterében bekövetkezett, csaknem mindig váratlan magzati elhalás, mint amennyire tragikus esemény a terhes kismama, a szülők számára.

A magzati halál nemcsak fizikálisan, pszichológiai és érzelmi szempontból megterhelő, de jelentőséggel bír a következő terhesség kimenetelében is. Halvaszületést követő terhességben a koraszülés, a kis születési súlyú magzat, a korai lepényleválás és az újabb halvaszületés kockázata megemelkedik, az átlagos többszöröse is lehet. A kóreredet kiderítése így fontos a további terhességek gondozása szempontjából, emellett megkönnyíti a szülők aktuális gyászreakciójának lefolyását is.

Az elhalás okai gyakran nem derülnek ki, és egy-egy megmagyarázhatatlan eset örök kérdés marad a beteg és orvos számára. A halvaszületést a szülész észleli, a magzat születésekor ő végzi az első vizsgálatokat, dokumentációt, majd a magzat és a méhlepény a patológus kezébe kerül, aki a kóreredet, illetve kórelőzményi adatok ismeretében állapítja meg a halál okát. Az esetek értékelésének sikere a perinatalis patológiában jártas szakemberek, a szülész-patológus párbeszéd eredményességén múlik.

Milyen lehetőségeink vannak az intrauterin magzati veszteség csökkentésére, okainak pontosítására, diagnosztizálására, mi a szakmai gyakorlat külföldön és Magyarországon?

A hazai rendelkezések szerint halvaszületésről beszélünk, amennyi-



Dr. Csécsesi Károly

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórháza, a DEOEC Oktató Kórháza (Sopron)

ben a magzat a 24. terhességi hét után intrauterin elhal. Az ennél korábban bekövetkező magzati veszteségek a vetélések közé sorolhatók. Az Egyesült Államokban évente 26 000 halvaszületés fordul elő, minden 200. születés alkalmával halott magzat jön a világra. A halvaszületések aránya az utóbbi 15 évben az Egyesült Államokban enyhé fokú csökkenés mellett 2003-ban 6,2 ezrelék volt.

Magyarországon 2007-ben 97 613 születésre 485 halvaszületés esett, az arány 4,96 ezrelék, 2008-ban 99 149 születésre 431 késői magzati halálozás jutott, az arány 4,35 ezrelék (KSH, Veszprém).

Ezek a késői magzati halálozási arányok látszólag kedvezőbbnek tűnnek, az Egyesült Államokban azonban a halvaszületést egyes államokban a 20. terhességi héttől regisztrálják, Magyarországon viszont egységesen a 24. terhességi héttől számoljuk.

Hazánkban a korai és késői magzati veszteség az elmúlt években lényegesen nem változott, illetve egyértelmű tendencia, csökkenés az adatokból nem állapítható meg.

Szakirodalmi adatok alapján a halvaszületések jelentős hányadában (25–60%) az intrauterin elhalás oka világszerte kiderítetlen marad; ebben

számos tényező, egyebek között a törvényi háttér, a patomorfológiai vizsgálat elvégzésének csekély aránya, a kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok elérhetősége is szerepet játszanak. A halálóki tényezők kiderítésében az általánosan elfogadott eljárás a magzat és a méhlepény patomorfológiai és szövettani vizsgálata. Érvényesnek tekinthető tehát, hogy minél kisebb a boncolási arány, annál több a kiderítetlen etiológiájú eset.

Az Egyesült Államokban perinatalis halál, halvaszületés esetén a magzat boncolásától az anya, a szülők kérésére el lehet tekinteni. Ilyen esetekben a méhlepény boncolásához a család szinte mindig hozzájárul, mely önmagában is fontos információkkal segíti az intrauterin magzati halál okának kiderítését. A fejlett államok közül az Egyesült Államokban a legkisebb a halvaszületéseknél a boncolások aránya.

A halvaszületett magzatok post mortem vizsgálatának aránya az Egyesült Királyságban is alacsony, 29% és 54% között mozog. Itt a boncolás arányát redukáló tényezők: a szülők vallási meggyőződése, a perinatalis patológiában jártas szakorvosok elégtelen száma, s emiatt a magzat és méhlepény szállítása más intézetbe, valamint a végleges patológiai eredmény kiadásának hosszú ideje.

Törvényi háttér

Magyarországon a perinatalisan, így az intrauterin elhalt magzatok mindegyike kórbonctani vizsgálatra kerül. Jelenleg a hatályos egészségügyi törvény (az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény) kimondja, hogy perinatalis halál esetén – mely magában foglalja a 24. hét után bekövetkezett méhen belüli elhalásokat is – kórboncolás végzendő.

A magzati elhalás okainak diagnosztizálása, igazolása érdekében ismerni

KOMMENTÁR

kell az intrauterin elhalások kockázati tényezőit, a leggyakrabban előforduló halállokokat és a diagnosztikai módszereket, valamint azok hatékonyságát.

Az intrauterin elhalás kockázati tényezői

Elsődleges kockázati tényezők:

- Afroamerikai népcsoportokhoz tartozás
- Nulliparitás (elsőszülött)
- Idős anyai életkor
- Elhízás

További rizikófaktorok:

- Kórelőzményben intrauterin elhalás
- Kórelőzményben retardált magzat
- Intrauterin retardatio
- Hypertonia
- Diabetes mellitus
- Ikerterhesség
- Dohányzás, drog- és alkoholfogyasztás
- Anyai meddőségi kezelés után fogant terhesség

A kockázati tényezők felismerése, csökkentése a terhesgondozás feladata. A terminus közelében bekövetkező intrauterin elhalások csaknem 50%-a nem megfelelő terhesgondozás következménye.

A klasszikus megfigyelés szerint az intrauterin elhalás valószínű okai a terhességi kor szerint változnak. Az I. trimeszterben az implantatio, a korai embrionális fejlődés, a genetikai rendellenességek dominálnak, a II. trimeszterben az infekciók kerülnek előtérbe, míg a III. trimeszterben az anyai betegségek, valamint a lepény és köldökzsinór rendellenességei a vezető halállokok.

A halvaszületés nem genetikai okai

A halvaszületés nem genetikai okai és a kockázati tényezők érthető módon csaknem fedik egymást. Amennyiben a terhesség során sikerül a kockázatot

csökkenteni, kevesebb elhalás következik be; amennyiben mégis bekövetkezik az intrauterin elhalás, az okok feltárásában segít a leggyakoribb kóroki tényezők ismerete.

Dr. Silver szerint is az intrauterin elhalás leggyakoribb okai

Fertőzések

- Bakteriális
- Vírusfertőzések
- Anyai fertőzés, sepsis

Anyai megbetegedések

- Diabetes mellitus
- Hypertonia
- Immunológiai kórképek
- A véralvadás zavarai

Terhességi szövődmények

- Vértérés, idő előtti lepényleválás
- Toxaemia

A méhlepény és a köldökzsinór rendellenességei

- IUGR (a magzati intrauterin retardáció gyakori és ismert oka a halvaszületésnek)
- Ikerterhesség (a patológiás ikerterhességek során magzati veszteség gyakrabban fordul elő)

Vizsgálómódszerek és azok hatékonysága

A halvaszületés kivizsgálásának különféle vizsgálati formái ismertek. Vannak nem invazív tesztek, ilyen a röntgen- vagy a mágnesesrezonancia-vizsgálat a magzatról. A minimálisan invazív tesztek közé tartozik a szülők vérvizsgálata és a placenta kórszöveti feldolgozása. A szülők számára a leginvazívabb vizsgálat a halvaszületett magzat boncolása, mely ugyanakkor a méhlepény vizsgálatával együtt a legeredményesebb módszernek tekinthető. Az esetek 25–60%-ában e post mortem vizsgálat alapján a halál oka kideríthető. A placenta vizsgálata alapján az okok 17%-a derül csak ki. Az anyai vérvizsgálata és a kromoszómaanalízis az

abnormalitások 4-5%-ában deríti ki az okot a strukturálisan normális kinezetű újszülöttnél. Bár a szülők számára a kevésbé invazív tesztek jobban elfogadhatók, azok lényegesen kevesebb információt nyújtanak.

A halvaszületések jelentős részében nem sikerül az oki tényező, az etiológia pontosítása. Ebben számos tényező szerepet játszik, melyek közül elsőként említésre méltó a halvaszületés esetén alkalmazandó eljárási protokoll hiánya. Nem kétséges, hogy az oki tényezők kiderítésében az általánosan elfogadott eljárás a magzat és a méhlepény patomorfológiai és szövettani vizsgálata. Mivel Magyarországon törvényes rendelkezés írja elő, hogy perinatalis elhalás esetén, így intrauterin elhalást követően is kötelező a magzat patológiai vizsgálata, e tekintetben hazánkban kedvező a helyzet. Kedvezőbb, mint az Egyesült Államokban, ahol a perinatalisan elhalt magzatoknak kevesebb mint fele került boncolásra – a szülők kérésére elmaradt boncolások miatt. Angliában a boncolások elhagyásának kérelmezése mellett a szülők egy része a kevésbé invazív módszerek alkalmazásába beleegyezik, de a magzat post mortem patológiai vizsgálatába nem. Ilyen kevésbé invazív módszerek: az anyai vérből végzett laboratóriumi vizsgálatok, a vércsoport, illetve vírusellenanyag-titer meghatározása, a vérből vagy vizeletből végzett toxikológiai vizsgálat, az elhalt magzat radiológiai vagy post mortem MR-vizsgálata, a magzati testváladékokból vagy a méhlepény felszínéről történő bakteriológiai vizsgálat, a méhlepény makroszkópos és szövettani vizsgálata.

Magyarországon nem általánosan elfogadott a cadaver vagy az abortum röntgenvizsgálata, és nem minden osztályon adottak a vizsgálat feltételei. Post mortem MR-vizsgálat sem végezhető minden intézetben.

KOMMENTÁR

Bakteriológiai vizsgálatot testváladékokból végzünk. Leggyakrabban a bronchusból, a vérből és a liquorból történik leoltás, de a napokig vagy még hosszabb ideig intrauterin retineálódott elhalt magzat szöveteiből végzett bakteriológiai tenyésztés és egyéb vizsgálat (pl. kromoszómaanalízis) eredménye kétséges. A placenta bakteriológiai vizsgálata az esetleges kontamináció miatt nem megbízható.

Gyakran előfordul, hogy a méhen belül elhalt magzat boncolásra kerül, de a méhlepény patomorfológiai vizsgálata elmarad. A placenta általában a kevésbé vizsgált szervek közé tartozik. Ez komoly diagnosztikai hátrányt jelent, hiszen a lepény az intrauterin elhalások mintegy felében kóros elváltozást mutat. A terhesség folyamán az anya és magzat között elhelyezkedő placenta élettani esetben számos magzati funkciót lát el, melyek közül a gázcsere, az anyagcsere és a hormonális működés zavara a magzat életét veszélyeztethetik. A placenta működése anyai betegségek vagy abúzus esetén kórossá válik (diabetes mellitus, hypertonia, dohányzás), de önálló placenta-rendellenességek és a köldökzsinór rendellenességei is okozhatnak magzati elhalást. Magzati elhalás esetén, de egyéb szülészeti szövödmény esetén is indokolt és informatív a méhlepény kórboncolása és szövettani vizsgálata.

A méhlepény fejlődésének, funkciójának és patológiájának oktatása nem tartozik a medikusoktatás és szakorvosképzés fontos kérdései közé, inkább a kevésbé hangsúlyos témakörök közé sorolható. A lepény kóros elváltozásai pedig nagyban hozzájárulnak a méhen belüli elhalások okainak felismeréséhez.

A halál okának kiderítése szempontjából fontosnak tartom a szülészobai dokumentációt. A halott magzat és

lepény patológiai intézetbe történő átküldése a szülészobai dokumentáció nélkül adatvesztéssel járhat. Ilyenek: a magzatvíz mennyisége, meconiumos elváltozása, a köldökzsinór hossza, a köldökzsinór tengelye körüli csavarodási indexe, a köldökzsinór testrészekre történő hurkolódása, a valódi köldökzsinórcsomó, a retroplacentaris haematoma jelenléte, nagysága. Helyesnek tartható tehát az a gyakorlat, hogy a szülés körülményeinek részletes leírása mellett történjen szülészobai, később a patológiai intézetben fotódokumentáció a halvaszületett magzatról, a méhlepényről és a köldökzsinórrol (manapság széles körben elterjedt és nem költséges digitális fotó, szükség esetén makrofotó készítése javasolt). A terhességgel kapcsolatos kórelőzményi adatokat (szűrővizsgálati eredmény, ultrahangvizsgálat, CTG, NST, biofizikális profil, a szülés lefolyásának adatai) is a patológus rendelkezésére kell bocsátani.

A magzat patomorfológiai vizsgálatát követően a patológus és szülész között konzultáció történik, mely során gyakran felvetődik a kérdés, hogy „mondj meg, mit látsz, és ennek alapján mire gondolhatunk?”. Mint az orvoslás minden területén, a beteg optimális kezelése, gyógyítása jó kommunikációt feltételez.

A szülészeti genetika, praenatalis diagnosztika, genetikai tanácsadás országos elterjedésével magzati patológiával foglalkozó laboratóriumok is szerveződtek. Debrecenben 1984-ben került megszervezésre a DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a Magzati Patológiai Laboratórium, a Papp Zoltán professzor által vezetett Genetikai Laboratórium részeként (Csécei Károly, Szeifert György, Kovács Tamás); majd a SOTE I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1990-ben (Papp Zoltán, Csapó Zsolt,

Marton Tamás). E laboratóriumok azonban többnyire az I–II. trimeszterben észlelhető, praenatalisan diagnosztizált genetikai rendellenességek, elsősorban abortumok vizsgálatára specializálódtak. Halvaszületés esetén az országos gyakorlat, hogy a magzat és a méhlepény a kórbonctani intézetekben, osztályokon kerül vizsgálatra, és általánosnak tekinthető, hogy perinatalis patológiában jártas patológus szakorvosok végzik a vizsgálatokat.

Diagnosztikus protokoll az intrauterin elhalások kivizsgálására

Az intrauterin elhalás egyre nagyobb arányban történő eredményes feltárása céljából indokoltnak tűnik általánosan elfogadott komplett diagnosztikus protokoll alkalmazása, mely az elhalt magzat és a méhlepény részletes kórbonctani és kórszövettani vizsgálata mellett tartalmazná a dr. Silver által javasolt ajánlott és elvégezhető módszereket.

A Kleihauer–Betke-teszt lehetővé teszi egyetlen anyai perifériás vérkenetből a feto-maternalis transzfúzió igazolását. Feto-maternalis transzfúzió gyakori történés szülészeti események kapcsán. Vetélés, szülés, korai részleges lepényleválás, subchorialis haematoma és szülészeti beavatkozások (amniocentesis), műtétes szülés, császármetszés során fordulhat elő. Magyarországon biztonságos mennyiségben anti-D IgG-t kap minden szülészeti eseményt követően a beteg, így a Kleihauer-festés válogatás nélküli alkalmazása nem jelent diagnosztikus többletet a halvaszületések értékelésében. Az áramlási citometria az anyai vérpályába jutott magzati vörösvértestek mennyiségi meghatározásában nyújt segítséget, de nem minden laboratóriumban érhető el. A mai szülészeti gyakorlatban a nagyobb mennyiségű foeto-

KOMMENTÁR

maternalis transzfúzió lehetőségét hordozó retroplacentaris haematoma, korai részleges lepényleválás és placenta praevia ellenőrzése rutinszerűen megtörténik terhességi ultrahangvizsgálattal.

A magzat haemolyticus betegsége is okozhat halvaszületést. A kórkép kialakulását előzi meg az Rh-negatív terheseknél minden szülészeti esemény kapcsán alkalmazott anti-D IgG, és a terhesség alatt válogatás nélkül végzett ellenanyagszűrések. Az anti-D-profilaxis eredményeként az utóbbi években Magyarországon gyakorlatilag nem fordult elő magzati haemolyticus betegség miatti intrauterin elhalás. A syphilis diagnosztizálására, szűrésére antitestfixációs Wassermann-reakciót végzünk a terhesgondozás keretében.

Dr. Silver minden, ki nem derített etiológiájú halvaszületés kapcsán javasolja a parvovirus B19 szerológiai vizsgálatát. Úgy vélem, a vizsgálatot hydropsos küllemű magzatok esetén indokolt elvégezni.

Ritka kórképek, mint az antifosfolipid-szindróma és a veleszületett thrombophiliák szűrése placentaris thrombosis, infarctus, lepényi elégtelenség jelei esetén indokolt. A lepényi elváltozások felismerésében segítséget nyújthat a terhességi ultrahangvizsgálat. TORCH szűrés a boncolás során felmerült magzati fertőzés gyanúja esetén indokolt. A diabetes mellitus, a hypertonia és magzati elhalás fokozott kockázatával járó anyai megbetegedések szűrése a terhesgondozás feladata.

Tanácsadás és megelőzés

Kis kockázatú terhességekben a 20. hét után a halvaszületés ismétlődési kockázata 7,8–10,5 ezrelék, de ez a kockázat a 37. hét betöltését követően 1,8 ezrelékre csökken. Kivételt képez a kórelőzményben szereplő magzati retardáció, placentaris abruptio, diabetes és hypertensio. És bár nem ismeretes biztos módszer a halvaszületés megelőzésére, tanácsos terhesség vállalása előtt csökkenteni a túlsúlyt, leszokni a dohányzásról, kerülni a drog, alkohol fogyasztását, egyensúlyban tartani az anyai diabetest és hypertoniát, azaz optimalizálni a terhes egészségi állapotát (preconceptionalis gondozás). Fontos a beteg tájékoztatása az elegendő folsavfogyasztásról és a terhesség 40 év alatti vállalásának előnyéről.

Összefoglalás

A méhen belüli magzati elhalás okainak pontos feltárása nemcsak az indexterhességben fontos, de jelentőséggel bír a következő terhességekben az intrauterin kóros állapotok vagy méhen belüli elhalás kockázatának megítélésében, jelen terhességben a szülői gyászreakció lefolyásában.

A méhen belüli elhalás etiológiájának feltárásában a legjobb diagnosztikai módszer a magzat és a méhlepény patomorfológiai vizsgálata.

A méhen belüli elhalás oka gyakran kiderítetlen marad, ennek aránya nagymértékben függ a magzat és lepény kórboncolásának arányától.

Minél kevesebb post mortem patológiai vizsgálatot végzünk, annál gyak-

rabban kell kevésbé invazív, de esetenként gyengébb diagnosztikus értékű vizsgálatokhoz fordulnunk.

Dr. Silver azért javasolja e nem invazív vizsgálatok sorát, mert az Egyesült Államokban a fejlett országok közül a legkisebb a perinatalisan elhalt magzatok boncolási aránya.

Fontos a szülőszobai dokumentáció: a kórelőzményi adatok, a szülés lefolyásának pontos leírása, fotódokumentáció a magzatról és a méhlepényről.

Indokolt a perinatalis patológiában jártas szakemberek képzése (medikus-képzés, szakorvosképzés).

A szakmai kollégiumok útmutatása alapján javasolt elkészíteni a patomorfológiai vizsgálat protokollját halvaszületések eseteire.

Érvényben van és fejleszthető a perinatalis veszteségekről a jelentési kötelezettség, melynek statisztikai adatait évente egy alkalommal indokolt megjelentetni szakfolyóirat hasábjain

Szülész-patológus konzultáció javasolt minden halvaszületés esetén, egymás kölcsönös tájékoztatása, az esetek epikritikus értékelése céljából.

JAVASOLT IRODALOM

- ACOG Issues. New Guidelines on Managing Stillbirths. *ACOG News Release*, 2009.
- Hargitai B, Marton T, Cox PM. Examination of the human placenta. *Best Practice J Clin Pathol*. 2004;57:785–792.
- Incerpi M, Miller D, Samadi R, et al. Stillbirth evaluation: What tests are needed? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1121–1225.
- Papp Z (szerk.). *A szülészeti-nőgyógyászati tankönyv*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.
- Salafia CM, Vintzileos AM. Why all placentas should be examined by a pathologist in 1990. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:783–784.
- Sanne J, Gordijn SJ, Dahlstrom JE, Yee Khong T, Ellwood DA. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. *Pathology*. 2008;2:176–179.
- Valek A. A 2007. évi demográfiai adatok értékelése. Országos Gyermek-egészségügyi Intézet Csecsemő- és Gyermekgyógyász Szakfőorvosok Országos Értekezlete, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium ülése. Budapest, 2008. december 6.