

Az előzményben szereplő orális fogamzásgátlás
hatása a gyakori magzati triszómiák előfordulására
idős anyai életkorban vállalt terhesség esetén

Doktori értekezés

Dr. Horányi Dániel

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Gyula Richárd, Ph. D., habil. egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Tóth Zoltán, Ph. D., MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Mohos Anita, Ph. D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bánhidy Ferenc, Ph. D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Belics Zorán, Ph. D., főorvos
Dr. Sobel Gábor, Ph. D., habil. egyetemi docens

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
1.1 Mitózis	7
1.2 Meiózis	10
1.3 A triszómiák klasszikus eredetmodellje.....	12
1.4 Korábbi hipotézisek a klasszikus eredetmodell és az anyai életkor kapcsolatára	13
1.5 A petesejt mozaicizmus modell.....	16
1.6 A hormonális fogamzásgátlás.....	19
2. Célkitűzés	23
2.1 Az orális hormonális fogamzásgátlók és triszómiák előfordulása közötti kapcsolat	23
2.2 A dohányzás befolyásolja-e a triszómiák előfordulását OAC használat mellett?	23
2.3 A petefészken végzett műtétek és a triszómiák előfordulása közötti kapcsolat ..	24
3. Módszerek	25
3.1 Mintagyűjtés	25
3.2 A beért (ovulálódott) petesejtek számának megbecslése	28
3.3 Kariotipizálás.....	31
3.4 Statisztikai analízis	31
4. Eredmények	32
4.1 Hogyan befolyásolja a hosszabb távú orális fogamzásgátlás a triszómiák előfordulását?.....	32
4.2 Befolyásolja-e a dohányzás az igazolt adatokat?	37
4.3 A petefészken végzett műtétek és az idősebb korban előforduló triszómiák közötti kapcsolat.....	38

5. Megbeszélés	40
5.1 Az orális hormonális fogamzásgátlás és a triszómiák kapcsolata	40
5.2 Az orális hormonális fogamzásgátlás és triszómiák: a dohányzás szerepe	47
5.3 Műtétek és triszómiák kapcsolata - petesejt rezerv csökkenése mechanikai úton	48
6. A hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával összefüggő más betegségekre gyakorolt hatás.....	52
7. Következtetések.....	57
8. Összefoglalás	58
9. Summary.....	59
10. Irodalomjegyzék	60
11. Saját publikációs jegyzék	72
11.1 Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények	72
11.2. Az értekezés témájában megjelent előadások.....	73
11.3.Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent közlemények.....	74
12. Köszönetnyilvánítás	76

Rövidítések jegyzéke

AFC - antrális follikulusok száma (antral follicle count)

AMH - anti-Müller hormon (anti-Müllerian hormone)

APP - amiloid prekursor fehérje (amyloid precursor protein)

ATP - adenzin-trifoszfát (adenosine triphosphate)

CIN - cervikális intraepiteliális neoplázia (cervical intraepithelial neoplasia)

ERalfa - ösztrogénkötő alfa receptor (estrogen receptor alfa)

ERbeta - ösztrogénkötő béta receptor (estrogen receptor beta)

FSH - follikulus stimuláló hormon – tüszőserkentő hormon (follicle stimulating hormone)

OAC - orális fogamzásgátló (orális antikoncepciens) (oral contraceptive)

OMM - petesejt mozaicizmus-modell (oocyte mosaicism model)

ND – non-diszjunkció (non-disjunction)

PG – progeszteron (progesterone)

PMS - premenstruációs szindróma (premenstrual syndrome)

TBG - pajzsmirigy hormonkötő fehérje (thyroid binding globulin)

1. Bevezetés

A Down-szindróma hátterében álló 21-es triszómia (1. ábra) a leggyakrabban előforduló autoszómális kromoszóma-rendellenesség, amely szellemi leépüléssel, értelmi fogyatékkal jár együtt. Az esetek többségében (95%) – a klasszikus értelmezés szerint – a meiózis során létrejövő nondiszjunkció eredménye, amikor a betegnek 47 kromoszómája van (ebből három 21-es kromoszóma). Idősebb anyai életkorban előfordulása gyakoribb. Az esetek kis részében (3-4%) transzlokáció áll a hátterében (ennek a ritkább formának az előfordulása nem függ az anyai életkortól, többnyire 14/21 vagy 21/22 centrikus fúzió), ismétlődési kockázata 10-20%. Nagyon ritkán (1-2%) posztmeiótikus nondiszjunkció következtében kialakult mozaik formáról van szó, itt normál és 21-es triszómiás sejtvonalak együttesen fordulnak elő (Papp Z és Hajdú J 2009). Napjainkban a gyermekvállalás egyre későbbre tolódásával a 21-es triszómia kockázata is emelkedik, hiszen előrehaladott anyai életkorban (35 éves kor után) a leggyakoribb 21-es triszómia-forma rizikója fokozott. A plusz egy kromoszóma leginkább anyai eredetű, minden 80 petesejt közül 1 petesejtnek van egy extra 21-es kromoszómája (Iwarsson és mtsai 2015).



1. ábra: A 21-es triszómia karyogramja (saját anyag)

A Down-szindróma jellemzői: ferde szemrések, brachycephalia, epikantuszredő, kis, mélyen ülő fülkagyló, kis benyomott gyökű orr, szájüreget kitöltő nagy barázdált középvonali hasadék nélküli nyelv. A tarkó lapos, a kéz rövid és széles, az ujjak rövidek, az izmok hipotóniásak, ízületek lazák, flexibilisek - későbbi korban az ízületi betegségek gyakrabban alakulnak ki -, jellemző a szomatikus retardáció. Csökkent immunitás jellemzi az alacsonyabb IgG, IgM és IgE szintek miatt. A jelentkező neurondegeneráció miatt az amiloid prekursor fehérje (APP) kóros hasadása következtében béta-A4-peptid keletkezik, ami amiloid plakkok kialakulását eredményezi. A szívfejlődési rendellenességek gyakoribbak, akárcsak a szemészeti rendellenességek, duodenumatrézia és leukémia is.

A 18-as triszómia (Edwards-szindróma) előfordulási gyakorisága 1/3000 élveszületés. Jellegzetes koponyaeltérések láthatóak: kis áll, alacsonyan ülő kis fülek, keskeny orrnyereg, rövid homlokredők). Növekedési elmaradás, egymásra hajló ujjak jellemzik, domború talp felhajló sarokkal. Korábban az esetek 5%-a született élve, ez a prenatális genetikai vizsgálatoknak köszönhetően lényegesen csökkent.

A 13-as triszómia (Patau-szindróma) előfordulása 1/10000 élveszületés, növekedési retardációval, abnormális fülekkel és holoprosenchephalia-szekvenciával jár. Az esetek többségében a tenyéren négyujjas árok (négyujjas barázda) látható, a szem- és szívrendellenességek gyakrabban fordulnak elő. Az esetek 75%-a meiótikus nondiszjunkció következménye, 20%-ban a szülő kiegyensúlyozott transzlokáció (13/14) hordozók, 5%-a mozaik forma. Az embriók, magzatok 99%-a méhen belül elhal (Papp Z és Hajdú J 2009).

A 21-es, 18-as és 13-as triszómia alkotják a leggyakrabban felismert autoszómális számbeli kromoszóma-rendellenességek csoportját. Gyakori triszómiákként is emlegetik őket.

Szövettanilag a petefészek a terhesség 70. napjától ismerhető fel, ekkor 3 sejttípus alkotja: cöloma hámsejtjei, amiből később a granulózasejtek fejlődnek ki, a mesenchimális sejtek, amikből a stroma alakul ki és az endodermális eredetű primitív csírasejtek, amelyekből a petesejtek fejlődnek ki. A terhesség 8. hetében a petefészekben körülbelül 600000 primitív csírasejt van, számuk a 20. héten éri el

maximumot, a 40 milliót. A 20. héttől beinduló folliculáris atrézia miatt a születés időpontjára számuk 3 millió lesz, a nemi érés idejére pedig 400000 marad. Ebből a fogamzóképes kor alatt kb. 400-480 csírasejt válik megtermékenyíthető petesejtté, a többi atrézia áldozata lesz. A petefészekben az oogoniumok oszlása során kialakult primer oocyták (kromoszómaszámuk $2n$) redukciós oszlása az első meiótikus oszlás stádiumában, ún. diplotén stádiumban vagy nyugalmi szakaszban ($4n$ kromoszómakészlet mellett) leáll, és a pubertásig ebben az állapotban marad. A diplotén oocytát ebben az állapotban granulózasejtek veszik körül, ezek együtt képezik a primordiális tüszőt. Az oogoniumok átalakulása oocytákká és a primordiális tüszők kialakulása leánymagzatokban a terhesség második trimeszterében elkezdődik, azonban a folyamat csak a születés utáni hatodik hónapra fejeződik be, ezt követően a primer oocyták a pubertásig nyugalomban vannak, majd a pubertással veszi kezdetét a petesejtek további fejlődése (Borsos és Urbancsek 2009).

A gyakori triszómiák kórélettana az intenzív kutatások ellenére sem teljesen tisztázott.

Jelenleg a közkedvelt elmélet szerint meiótikus non-diszjunkció okozhatja egy diszómiás petesejtben. Az újabb kutatások szerint azonban egy másfajta mechanizmus állhat a háttérben; erre fogok kitérni. Ezen túlmenően az új hipotézis talaján felvetődött kockázatsökkentő tényező igazolását is sikerült bizonyítanom. Ennek háttérének feltérképezéséhez nélkülözhetetlen megemlíteni a már ismert rizikótényezőket: a dohányzás szerepét, éppúgy, mint a petefészekrezerv csökkenését eredményező műtéteket.

1.1 Mitózis

A mitózis (**2. ábra**) során egyetlen sejt két, a szülősejttel genetikailag azonos utódsejtté osztódik. Mindegyik utódsejt megkapja a teljes 46 kromoszómából származó kromoszómaállományt. A mitózis megkezdése előtt a kromoszómák DNS-e megkettőződik, hisztonok és egyéb fehérjék kötődnek a DNS szálakhoz, de a

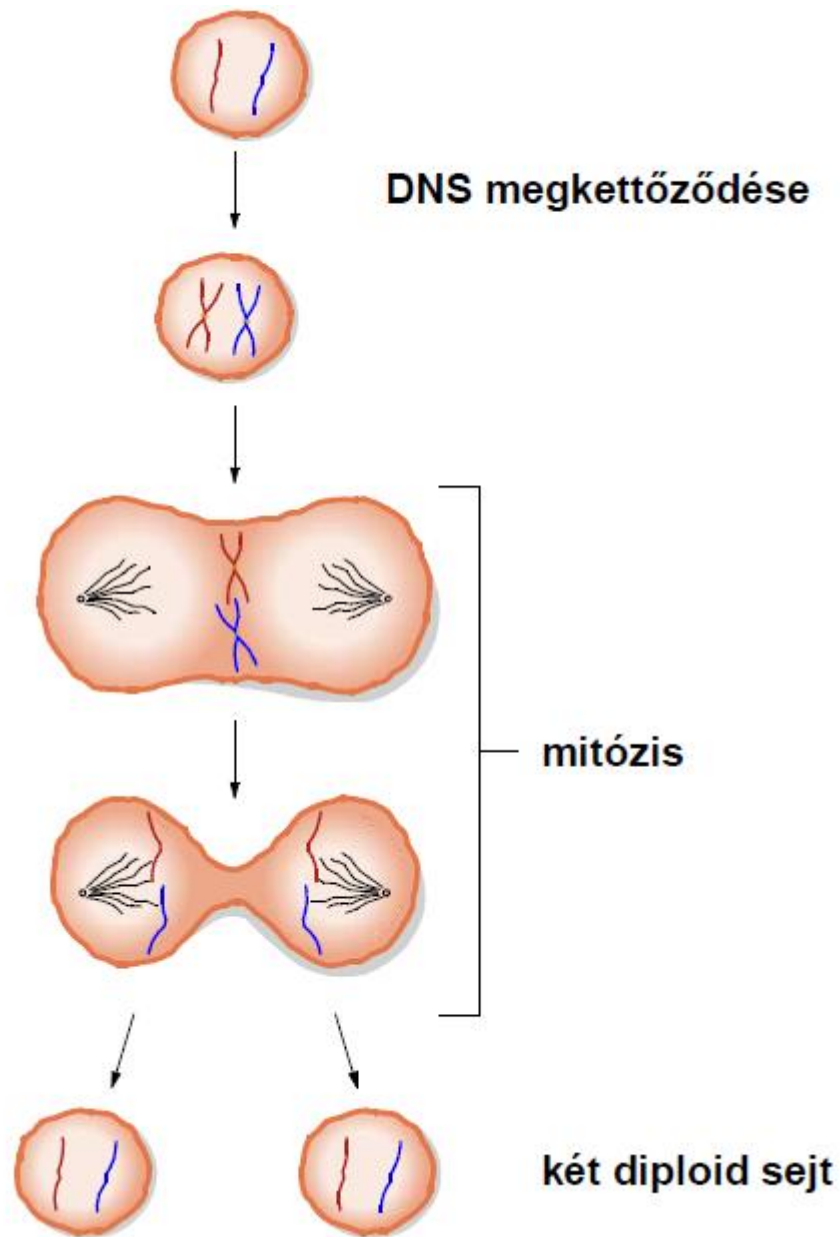
kromoszómák, mint önálló képletek nem láthatóak. A sejtmagvacska az egyetlen, ami fénymikroszkóp alatt látható. Mindkét centriolumra merőlegesen egy-egy utódcentriolum alakul ki. A korai profázisban a centriolumok a sejt két pólusa felé húzódnak, a kromoszómák hosszú fonalak formájában jelennek meg, a sejtmagvacska elhalványodik. A profázis középső szakaszában a kromoszómák kondenzációja befejeződik, mindegyik kromoszóma két kromatidából áll, amelyek a centroméráknál függenek össze. Mindegyik centroméra a frissen replikálódott két DNS-molekula egyikét tartalmazza. A pólusok felé közeledő centriolumok régiójából mikrotubulusokból álló oszlási orsó kezd kisugározni. A késői profázisban a centriolumok elérik a sejt pólusait, az egyes mikrotubulusok a pólustól a sejt egyenlítője felé tekintenek, mások a kromoszómák centromérához közeli régiójához helyezkednek el. A maghártya oszlásnak indul, majd eltűnik, a nukleolusz már nem látható.

A metafázis alatt a kromoszómák a sejt egyenlítői síkjába rendeződnek, a testvérkromatidák még nem válnak szét.

Az anafázis korai szakaszában a két leánykromatida szétválik, centromérájuk egy húzóroston kapcsolódik valamelyik sejtpólushoz. A centroméránál fogva minden egyes kromoszóma a vele összekötetésben álló sejtpólus felé kezd vándorolni. Ekkor a sejt megnyúlik, ahogy a pólustól-pólusig futó rostok meghosszabbodnak. Az anafázis késői szakaszában mindegyik kromoszómarészlet közeledik a pólusához, és megkezdődik a citokinézis az oszlási barázda kialakulásával.

A telofázisban az utódsejtmagok körül új hártya képződik, a kromoszómák letekerednek, és kevésbé elkülöníthetőkké válnak, a magvacska azonban ismét eltűnik. A mitózis során mindkét póluson az utódcentriolumok elérik teljes nagyságukat. A telofázisban az eredeti centriolumok megkettőződése befejeződik, s mindkét póluson két-két centriolum a rájuk merőlegesen egy-egy új utódcentriolumot hoz létre. A citokinézis csaknem teljesen befejeződik, a mikrotubulusok depolimerizálódnak, az oszlási orsó eltűnik. A citokinézis befejezésekor a DNS replikáció ismét elkezdődik (Papp Z és Tóth Z 2009).

A replikációs fázis alatt a kromoszómák hosszúak, diffúzan szétszóródnak a sejtmagban, és fénymikroszkóppal nem láthatóak. Mindegyik utódsejt a megkettőződött kromoszómaállomány felét kapja, így ugyanannyi kromoszómával rendelkezik majd, mint az anyasejt (Sadler és mtsai 2018).



2. ábra: Mitózis – számtartó osztódás, a sejtosztódási folyamat során az utódsejtekben, a kromoszómaszám megegyezik a kiindulási sejtével. A folyamat során a sejtciklus nyugalmi szakaszában a megkettőződött DNS tartalmú kromoszómák kromatidái elválnak egymástól és megoszlanak a két utódsejt között.

1.2 Meiózis

A férfi és női ivarsejteket eredményező sejtosztódási folyamat, a meiózis (**3. ábra**). A haploid kromoszómaszám kialakításához, a kromoszómák számát a meiózis két sejtosztódási lépése a meiózis I. és meiózis II. felezi le a 46-ról 23-ra. A mitózishoz hasonlóan a meiózis I. elején megkettőzik a DNS-üket és a 46 kromoszóma mindegyike testvérkromatidokká alakul. A mitózissal ellentétben azonban a homológ kromoszómák a szinapszis folyamata során párokba rendeződnek. A párba állás teljesen szimmetrikus, kivéve az XY kombinációknál. A homológ párok ezután szétválnak és külön-külön a két utódsejtbe kerülnek, így a diploid kromoszómaszám haploiddá feleződik (Sadler és mtsai 2018).

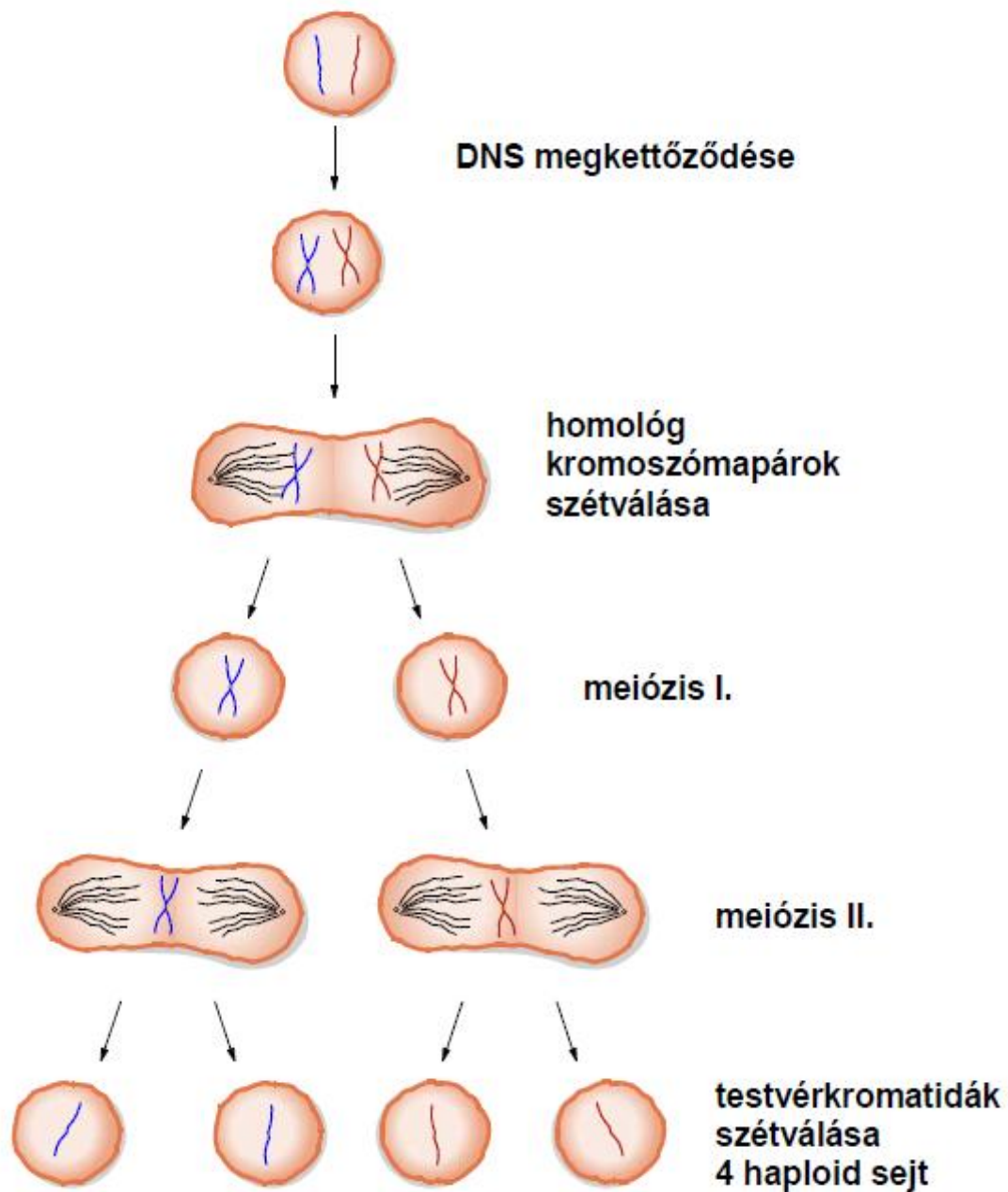
A meiózis első szakaszának korai profázisában a kromoszómák már megkétcsereződtek, de a kromatidák párban együtt maradnak, és nem különíthetők el a profázis I. késői szakaszáig. A kromatidapárok feltekeredett szálként vannak jelen (az oociták a magzati kortól az ovuláció időpontjáig a profázis I. állapotában vannak). A profázis I. középső szakaszában a homológ kromoszómák teljes hosszukban párosodnak, vagy más néven szinapszist képeznek, kondenzálódnak és megrövidülnek. A homológ kromoszómák kromatidái között ebben a szakaszban történik a crossing over. A késői profázisban a kromoszómapárok vándorolni kezdenek a sejt egyenlítői síkja felé, az oszlási orsó csaknem kialakul erre az időre, és a maghártya kezd eltűnni.

A metafázis I-ben a kromoszómapárok az egyenlítői síkba rendeződnek.

Az anafázis I. során a leánykromatidák a centroméráknál összeköttetésben maradnak egymással, a kromoszómapárok szétválnak és mindegyik pár kromoszómái a sejt két ellentétes pólusa felé vándorolnak.

A telofázis I-ben a kromoszómacsoport körül maghártya képződik, a kromatidák a centroméráknál még mindig összeköttetésben maradnak.

Az interfázisban a haploid sejtek kialakulása befejeződött és további DNS-replikáció már nem történik. A kromoszómák kissé dekonzenzálódnak és fénymikroszkóppal akár láthatatlanná válhatnak. A második meiótikus osztódás a mitózishoz hasonlóan zajló események sora, amikor a testvérkromatidák szétválnak és mindegyik pár egy-egy tagja kerül az utódsejtbe (Papp Z és Tóth Z 2009).



3. ábra: Meiózis – számfelező sejtosztódás. A folyamat során a kétszeres kromoszómakészletű ($2n$), diploid sejtekből, egyszeres kromoszómakészletű haploid sejtek (n) lesznek.

1.3 A triszómiák klasszikus eredetmodellje

Jelenleg a legismertebb elmélet szerint a 21-es triszómia kialakulásakor meiótikus nondiszjunkció történik egy egyébként egészséges, diszómiás petesejtben (Ghosh és mtsai 2009, Allen és mtsai 2009).

A meiótikus nondiszjunkció a homológ kromoszómapárok vagy a testvérkromatidák szétválásának zavara a meiózis során. A nondiszjunkció megvalósulhat: (1) a meiósis I. során, amikor a homológ kromoszómapárok nem válnak szét, (2) a meiósis II. során, amikor a testvérkromatidák szétválása hiúsul meg (Bacino és mtsai 2011). Számos hipotézis született arra vonatkozólag, hogy ez milyen módon állhat összefüggésben az anyai életkorral, mint ismert rizikótényezővel.

Általánosan elfogadott tény, hogy az idősebb anyai életkor fokozottabb kockázatot jelent a Down-szindróma kialakulására; ezt minden teória leírja. Az viszont, hogy a meiótikus nondiszjunkció, mint hiba hogyan lesz egyre gyakoribb az anyai életkor előrehaladtával, nehezen magyarázható, inkább csak elméleti fejtegetés marad.

A spontán vetélések hátterében a kromoszómákat érintő számbeli vagy felépítésbeli rendellenességek is állhatnak. Pylyp és mtsai 2018-ban 1000 főre kiterjedő vizsgálatukban arra jutottak, hogy a fogantatások 50%-a spontán vetéléssel végződik, kb. 60%-ban triszómiák, 22%-ban poliploidia, 7,5%-ban monoszómia, 7%-ban kiegyensúlyozatlan szerkezeti eltérés és 3,8%-ban többszörös aneuploidia igazolódott (Pylyp és mtsai 2018).

Az egészséges emberi testi sejt 46 kromoszómát tartalmaz, az ivarsejt 23-at. Az egészséges testi sejtek diploidok ($2n$) az ivarsejtek haploidok (n). Az euploid az n bármelyik egész számú többszörösét jelenti (pl. $2n$, $3n$). Aneuploid bármely kromoszómaszám, amely nem euploid, az eggyel több kromoszómaszám esetében triszómia használatos (ekkor értelemszerűen az egyik kromoszóma három kópiaszámban van jelen kettő helyett), illetve ha egy kromoszóma hiányzik monoszómiáról beszélünk, ekkor az egyik kromoszómapár egy tagja hiányzik. A

kromoszómaszámból eredő eltérések a meiótikus vagy mitótikus osztódások során alakulhatnak ki. A meiózis során egy homológ kromoszómapár két tagja elválik az első meiótikus osztódás során, így mindegyik leánysejt a pár egyetlen tagját kapja. Előfordulhat azonban, hogy a szétválás nem jön létre (nondiszjunkció) és a pár mindkét tagja ugyanabba a leánysejtbe vándorol. A kromoszómális nondiszjunkció következtében az egyik sejtben 24 kromoszóma, a másikban a normális 23 helyett 22 kromoszóma lesz. A megtermékenyítés során a 23 kromoszómát tartalmazó sejt egyesül a 22-t vagy 24-et tartalmazó ivarsejttel, az eredmény egy 45 (monoszómia) vagy 47 (triszmia) kromoszómát tartalmazó sejt lesz. A nondiszjunkció a meiótikus osztódás első és második fázisában is előfordulhat és testi kromoszómákat (autoszóma) vagy ivari kromoszómákat egyaránt érinthet. A nőkben a kromoszóma eltérések esélye - beleértve a nondiszjunkciót is - az életkorral növekszik, különösen 35 év felett. A Down-szindrómás esetek 95%-ában a tünetcsoportot a meiótikus nondiszjunkcióból eredő 21-es triszómia okozza. A Down-szindróma előfordulási esélye 25 éves kor alatti nők esetében 1:2000-hez, a veszély az életkorral növekszik, és 35 éves korban 1:300-hoz, 40 évesen és efelett 1:100-hoz. A Down-szindrómás esetek 4%-ban kiegyensúlyozatlan transzlokációról van szó. A megmaradó 1 %-ot posztmeiótikus nondiszjunkció során kialakuló mozaicizmus okozza (Sadler és mtsai 2018).

1.4 Korábbi hipotézisek a klasszikus eredetmodell és az anyai életkor kapcsolatára

Számos hipotézis látott napvilágot arra vonatkozólag, hogy a triszómiák klasszikus eredetmodellje milyen módon állhat kapcsolatban az anyai életkorral, ami közismert rizikótényezője ezen kromoszóma rendellenességeknek.

A „production line” hipotézis szerint a magzati élet késői szakaszában a petesejtek fejlődésekor a kevesebb chiasma miatt alkalmassá válnak a nondiszjunkcióra. A feltételezés szerint a petesejtek abban a sorrendben érnek be az élet folyamán amilyen sorrendben alakultak ki a petefészekben (Henderson és mtsai 1968).

Ez azt jelenti, hogy a korábban kialakult egészséges petesejtek korábban, míg a károsodottak később – ezért fordulhatnak gyakrabban elő a triszómiák, az előrehaladott anyai életkorban. Állatmodelleken tesztelve ezt azonban nem sikerült mindent kizáróan igazolni (Tease és mtsai 1989).

Az „ageing oocyte” („öregedő petesejtek”) modell alapján a petesejt szünetelő meiótikus osztódása során a perzisztáló nukleolusz frekvenciája emelkedik a mitózis profázisában az idősebb nők esetében, ez vezet az akrocentrális kromoszómák meiótikus szegregációs zavarához, ahol a sejtmagvacska fúziója együtt tartja a rövid karokat (Eichinlaub-Ritter és mtsai 1998).

Egy másik elképzelés szerint a hosszú meiótikus profázis alatt az oszlási orsók károsodását belső és környezeti tényezők egyaránt okozhatják. Nehézfémek ionja, sugárzás, oxidatív stressz is kiválthatják. A szünetelő stádiumban lévő petesejtek sugárérzékenysége magasabb, azonban a kromoszómák sugárérzékenysége nem egyforma, a 21 –es és X kromoszóma fogékonyabb a sugárterhelésre, ezáltal a szegregációs zavarra (Tease és mtsai 1991).

A „premature ageing” – a korai petefészek kimerülés modellje: a női reprodukív rendszer fiziológiai állapota fontosabb, mint a kronológiai kora – például a fokozott atrézia miatt a petefészekrezerv csökkenése emelkedett kockázatot eredményez a triszómiákra nézve (Kline és mtsai 1992). Ebben az összefüggésben 30 éves kor felett a rendelkezésre álló folliculusok száma tükrözheti a Down-szindróma kockázatát (Brook és mtsai 1984). Állatkísérletes modelleken ezt sikerült is igazolni: egyoldali petefészek eltávolítás után a másik oldali petefészekben fokozódott az ovuláció, illetve a korai menopauza, emelve az aneuploidiák kockázatát minden korban (Faddy és mtsai 1992).

Humán tanulmányok is alátámasztották a korai menopauza és a triszómiák közötti összefüggést: egyikben a Down-szindrómás terhességet követően 10,2 évvel később következett be a menopauza míg, a kontrollcsoportban ez 12,8 év volt (Freeman és mtsai 2000). A menopauza átlagos kora triszómiás vetélés után 1 évvel korábban volt, mint normál terhességek esetén (Kline és mtsai 2000).

A „mikrocirkulációs” hipotézis szerint a non-diszjunkció kaszkádok sorozata (Gaulden és mtsai 1992). A hormonális egyensúly zavara, a szuboptimális érzettség a folliculus körül, a csökkent vérátáramlás, az emelkedett szén-dioxid koncentráció és a

tüszőn belüli laktátszint, vagy a csökkent pH a nondiszjunkció kockázatát emelő folyamatok lehetnek. Állatkísérletes modelleken bizonyították, hogy a csökkent pH szint nondiszjunkcióhoz vezethet, mégis ellentmondásos a megítélés (Shimada és mtsai 1980).

A „késői megtermékenyülés” modell szerint: a petesejtek érésük folyamán a hosszú szünetet követően, tüszőrepedés után a petevezetékbe kerülnek egészen a megtermékenyülésig. A feltételezés szerint a sejtek túlérétsége is fokozhatja a nondiszjunkció előfordulását. Ez a magyarázat az anyai kort tekinti kiindulónak, előrehaladott korban a közösülések száma csökken, emellett a teherbeesés lehetősége is csökken, így a petesejtek “túlérhetnek” (German és mtsai 1968). Epidemiológia kutatások is rámutattak, hogy a megfelelő számú koitus mellett a Down-szindróma rizikó csökken (Hook 1992).

Állatkísérletes modellekkel bizonyították, hogy a kromoszómális hibák előfordulása idősebb korban bekövetkező megtermékenyülések esetén fokozódik (Ishikawa és mtsai 1995).

A spermiumok életkora is lehet kiindulása a triszómiák előfordulásának. Egy feltételezett mechanizmus szerint a kromoszóma eltérést tartalmazó hímvarsejtek éretlenebbek, fejlődésükben lemaradottabbak mint társaik, ugyanakkor a késlekedő felhasználás miatt éretté válva fokozza a genetikai rendellenességek kialakulásának kockázatát. Állatkísérletes modelleken már egyes esetekben ez bizonyítást is nyert (Martin-Deleon és mtsai 1987).

Elmélet született a mitokondriális DNS mutációjával kapcsolatosan is: a mitokondriális DNS mutációja következtében a szabadgyökök koncentrációjának emelkedése eredményezheti a kromoszóma szegregáció hibáját, következésképp a rekombináció zavarát és a nondiszjunkciót (Arbuzova 1989).

Látható, hogy sokféle teória született, hogy megmagyarázzák az anyai életkor szerepét, de ezek közül egyik sem bizonyult egyedüli, jó magyarázatnak.

1.5 A petesejt mozaicizmus modell

Egy 2008-ban megjelent cikkben Hultén és mtsai a Down-szindróma kialakulása kapcsán paradigma-váltást vizionáltak: véleményük szerint a kórkép háttere az ovariális mozaicizmusban keresendő (Hultén és mtsai 2008).

A modell alapköve - és egyben fő eltérése a klasszikus értelmezéssel szemben -, hogy a hiba a premeiótikus mitózisban történik meg (amikor a primitív csírasejtek létrejönnek), így már eleve egy 21-es triszómiás petesejt „szükségszerű”, ún. szekunder-nondiszjunkciója történik a meiózis során (Cooper 1948).

A petesejt mozaicizmus modell (oocyte mosaicism modell – OMM) alapján a 21-es triszómia tehát egy premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hibára vezethető vissza, s nem egy későbbi időpontban, idős anyai életkorban jelentkező probléma eredménye. Az elképzelést alátámasztja az a megfigyelés is, amikor 14-22 hetes, fenotípusosan normális leánymagzatok petefészkének vizsgálatakor minden esetben találtak a normálisak mellett triszómiás petesejteket (Hultén és mtsai 2008). A diszómiás sejtek mellett átlagosan a sejtek 0,54%-a 21-es triszómiás volt (0,20-0,88%) a teljes sejtpopulációban, tehát a premeiótikus és mesenchimális sejtekben is). A meiózisba lépő és a premeiótikus mitózisban lévő sejteket egy meiózis specifikus fehérje (stromal antigén 3, STAG3) segítségével különítették el egymástól.

Eredményeik alapján a 21-es triszómiás petesejtek már magzati korban, a meiózist megelőző mitózis állapotában is jelen vannak, és nem később alakulnak ki az idősödő nő petefészkében.

Fontos megfigyelés, hogy a 21-es triszómiás sejtek, összehasonlítva normális (diszómiás) társaikkal, érésükben lemaradni látszanak (Barlow és mtsai 2002, Jagiello és mtsai 1987, Cheng és mtsai 1998). A diszómiás petesejtek gyorsabban érnek meg, számuk ezért gyorsabban csökken, mint triszómiás társaiké. Ennek eredményeképpen arányaiban több triszómiás petesejt maradhat előrehaladott anyai életkorra (Hultén és mtsai 2010). Ez magyarázza az életkor előrehaladtával kapcsolatos kockázatemelkedést a triszómiás terhesség kialakulására.

Hultén és mtsai feltételezésének nyomán tehát a 21-es triszómiás petesejtek a normál petefészekszövetben már eleve jelen vannak egy kromoszómális mozaicizmus részeként, mely nem eseti eltérés, hanem fontos biológiai jelenség, a genetikai sokszínűség, a prenatális fejlődés része. Ennek szerepe lehet a posztnatális élet folyamán megfigyelt betegségek kialakulásában vagy akár az öregedésben is (Iourov és mtsai 2008).

Évek alatt számos feltételezés látott napvilágot a 21-es triszómia és az anyai életkor összefüggésében, a hiba fő forrásaként megjelölve egy normál diszómiás sejt meiózisban bekövetkező szegregációs hibáját (Hunt és mtsai 2008, Jones és mtsai 2008, Allen és mtsai 2009, Ghosh és mtsai 2009).

Hultén és mtsai szerint viszont a 21-es triszómia eredete a 21-es kromoszóma premeiótikus szegregációs hibájára vezethető vissza. Lehetséges, hogy a 21-es triszómiás (T21) petesejtek megmenekülnek az apoptózistól, ezáltal fennmaradnak és akumulálódnak a petefészekben (Hultén és mtsai 2008). A magzati élet negyedik hetében az endodermális sejtekből kialakuló primordiális sejtek vándorlása során a premeiótikus petesejtek mitotikus osztódása révén alakul ki hozzávetőlegesen hét millió petesejt a 20. terhességi hétre. A meiózis profázisa a 9. héten kezdődik meg, majd évekre leáll. Feltételezhető tehát, hogy a normál kromoszómák szegregációs hibája egy nagyon korai mitózisra vezethető vissza.

A petesejt mozaicizmus modell kétrétű: egyfelől egy az első meiótikus osztódásban bekövetkező szekunder nondiszjunkció (Cooper 1948), másfelől az előrehaladott anyai életkorra a triszómiás/diszómiás sejtarány romlása (ennek hátterében a diszómiás sejtek, triszómiás társaikhoz hasonlított gyorsabb fogyása állhat).

A kromoszóma rendellenességek hátterében jórészt anyai okokat keresünk a petesejt hosszú érési folyamata során – előtérbe helyezve az anyai életkort. Felmerül azonban a hímivarsejtek szerepe is az aneuploidiák előfordulásában. Hultén és mtsai fetális here sejteket vizsgáltak FISH technológiával (fluorescens in situ hybridization) 14-19 hetes korban megszakadt terhességekből: az immunológiai vizsgálat után esetenként legkevesebb 2000 sejt egyikében sem találtak 21-es triszómiára jellemző mozaikosságot. Ez a markánsan szignifikáns eredmény azt mutatta, hogy a spermiumoknál 21-es triszómiás mozaikosság nincs, így sokkal kisebb valószínűséggel állhat apai eredet a triszómiák hátterében. Feltevések szerint a többlet 21-es

kromoszómával rendelkező hímivarsejtek akkor fordulnak elő, amikor a 21-es kromoszóma szegregációs zavara/nondiszjunkció következik be a premeiótikus spermatogonális osztódáskor és/vagy, később a meiózis anafázis I. és anafázis II. állapotában a felnőtt férfiaknál. Jelen ismereteink szerint nincs releváns információ a kromoszóma szegregációról herebiopsziákban (Hultén és mtsai 2010). Minden fertilis korú egészséges férfi spermájában előfordul 1-1 aneuploid sejt. Templado és mtsai vizsgálataikba 18-80 éves donorokat vont be összesen 388-at, FISH technológiával elemezve a spermiumokat az átlagos többlet kromoszóma előfordulása kb. 0,1% volt (Templado és mtsai 2011).

Általánosságban a hímivarsejtek aneuploidiaja a férfi infertilitás tényezőivel mutat összefüggést (Vegetti és mtsai 2000). Az aneuploidia kockázata negatív korrelációt mutat a sperma koncentrációjával, a motilitással és a morfológiájával, és a férfi infertilitás hátterében kb. 2 %-ban ez állhat, 5% -ban oligozoospermia, 14%-ban azoospermia (Rodrigo és mtsai 2004). Egyes elképzelések szerint, a hímivarsejtek aneuploidiaját az előrehaladott apai életkor (Martin és mtsai 1995) mellett környezeti ártalmak is okozhatják: légszennyezettség (McAuliffe és mtsai 2012) a dohányzás, az alkoholfogyasztás (Robbins és mtsai 1997a), és a kemoterápia is (Robbins és mtsai 1997b).

A petesejt mozaicizmus modell alapján, tehát a petefészekben az életkor előrehaladtával a diszómias sejtek száma csökken, míg triszómias társaik száma lassabban csökken – így vetülhet fel egy olyan módszer használata, amely elősegítheti a petesejt fogyás csökkentését. Erre alkalmas módszer lehet az orális hormonális fogamzásgátlás (Horányi és mtsai 2017).

A triszómiák előfordulását magyarázó környezeti tanulmányok a dohányzást, vagy dohányrágást is megjelölik a kromoszóma-rendellenesség hátterében (Ghosh és mtsai 2011, Ray és mtsai 2016, Yang és mtsai 1999).

Más tanulmányok a petefészekben végzett műtétek hatását vetik fel: a petefészek térfogatának csökkentésével (petefészek részleges eltávolítása, vagy akár teljes petefészek eltávolítás) a triszómiák gyakorisága egyesek szerint emelkedhet (Freeman és mtsai 2000).

A klasszikus eredetmodell alapján a meiótikus non-diszjunkció okozza a triszómiák előfordulását. A petesejt mozaicizmus modell alapján azonban, egy premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hiba állhat a háttérben. Ez utóbbi azt jelenti, hogy az egyedfejlődés kezdeti szakaszában is jelen van a hiba, környezeti tényezőktől és egyéb hatásoktól függetlenül. Különbség csak a triszómiás és diszómiás sejtek fogyási ütemében van. Ha ezt a gondolatot lefordítjuk: minden olyan hatás, ami a petesejt fogyást gátolja (tehát az ovulációt gátolja: szülés, szoptatás, vetelés, hormonális fogamzásgátlás), hasznos lehet a triszómiák előfordulásának csökkentésében.

1.6 A hormonális fogamzásgátlás

Az orvos közreműködése nélkül alkalmazható egyszerű módszerekkel (kondom, méhszájra helyezhető diafragma, hüvelyi tampon és spermicid gél, megszakításos közösülés) ellentétben a hormonális fogamzásgátlás orvosi felügyelet mellett tanácsolható, jó és hatásos alternatíva a nem kívánt várandósságok elkerülésére. Számos előnyük ismert, használata teljesen független a közösülés időpontjától, nem kell lokális szereket alkalmazni, és a hatékonysága is kedvező, Pearl-indexe: 0,05-2,0. [Pearl-Index (PI, azt fejezi ki, hogy a kiválasztott fogamzásgátlási módszer használata ellenére, 100 nő közül, hány esik teherbe egy év alatt, számítása: (terhességek száma x 1200)/ (vizsgált nők száma x alkalmazási idő hónapban)].

A hormonális fogamzásgátlás hatásmechanizmusa a hipotalamusz-hipofízis-ovárium tengely mentén valósul meg. Az ösztrogén és/vagy gesztagen komponens hatására a gonadotropinfel szabadító hormon (GnRH – gonadotropin-releasing hormone) gátlás alá kerül, és ennek következtében a tüszőérlelő hormon (FSH) és a luteinizáló hormon (LH) elválasztás gátlódik, így biztos elmarad az ovuláció. A méhnyak nyákbán is változás következik be, a hímivarsejtek átjutása szempontjából kedvezőtlenebb lesz. Az endometrium alkalmatlan lesz a

megtermékenyült petesejtet befogadására, bizonyos mértékben a petevezeték motilitása is csökken (Borsos és Urbancsek 2009).

Az első szájon át szedhető fogamzásgátló tabletta bevezetésére 1960-ban került sor az Egyesült Államokban az US Food and Drug Administration (FDA) felügyelete alatt (ASRM 2004).

A szájon át szedhető hormonális fogamzásgátlók magyar vonatkozását is érdemes megemlíteni: Richter Gedeon és a Bécsben élő élettan professzor Ludwig Haberlandt az 1930-as években hormonális fogamzásgátlót terveztek Infecundin néven. Ez a professzor korai halála és az 1938-as politikai események miatt nem valósult meg. 1966 őszén a kádári vezetés, 1962 júniusa után immár másodsor tűzte napirendre a népesedési helyzet alakulását. Az 1960-as évek első felében világviszonylatban is Magyarországon volt a legalacsonyabb a születési arányszám. Kádárnak és vezetőtársainak a születési arányszám kedvezőtlen alakulása mellett egy másik, legalább ekkora horderejű gonddal is szembesülnie kellett, nevezetesen azzal, hogy abban az időben a születésszabályozás nagyrészt a terhesség művi megszakításában merült ki. Az abortuszok száma ijesztő nagyságrendeket öltött, az 1960-as évtizedben, évi átlagban a kétszáz ezer felé közelített, minden esztendőben hozzávetőleg ötven-hetven ezerrel tartósan meghaladta az élveszületések számát, ami világszerte kétes dicsőséget jelentett. 1966 őszén szintén létjogosultságot nyert a hamarosan propagandisztikusan szorgalmazott családtervezés, amelynek lényege, hogy a kívánt időpontban a kívánt számú gyermek szülessék. Ezáltal az összes akadály elhárult a fogamzásgátló tabletta forgalomba hozatala elől, amiről az októberi pártbizottsági ülésen még csak azt állapíthatták meg, hogy a szer „hazai gyártásának vagy importjának feltételei nincsenek biztosítva”, ezzel kapcsolatban „mulasztás van”. Rendkívül felgyorsult a hagyományokra való tekintettel Infecundinnak elnevezett tabletta előállítás, amelyet – szintén a tradíciók miatt – az 1948-ban államosított, Kőbányai Gyógyszergyárra átkeresztelt egykori Richter-üzemekben végeztek. Mindez összhangban állt azzal a kádári kijelentéssel, miszerint „a népgazdaság számára” ez olyan kérdés, „ami az egész nép érdekét érinti”, s ezért ezt mihamarabb meg kell oldani (Magyar Országos Levéltár).

1967-ben az újságokban ez volt olvasható: „Hormonális hatáson alapuló fogamzásgátló tabletta kerül forgalomba. Akik a szert alkalmazni kívánják, a rendelőintézetek szakorvosaihoz fordulhatnak, s tőlük kapnak megfelelő tájékoztatást a felhasználás módjáról.”. Így került sor Magyarországon 1967. április 15-én a hormonális fogamzásgátló tabletta bevezetésére (Tischler 2006).

A nagy dózisú ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók mellett, az infarktus, az agyvérzés és vénás trombózis kialakulása fokozott volt. Meade és mtsai már a dózis 50 µg-ról 30 µg-ra csökkentésével igazolták az infarktus kockázatának csökkenését illetve, az ennek következtében kialakult hirtelen szívhalált (Meade és mtsai 1980). Más tanulmányok is egyértelműen igazolták a magas ösztrogéndózis és a kardiovaszkuláris események és trombózis közötti összefüggést; a dózis csökkentése alapvető törekvés volt. Kezdetben vízváltónak az 50 µg alatti és feletti etinil ösztradiol (EE) tűnt: a kardiovaszkuláris kockázat és trombózis készség a nagyobb dózisonál egyértelműen fokozott volt (Lidegaard 1993). A jelenleg alkalmazott fogamzásgátlók etinil ösztradiol (EE) szintje 0,02 g vagy 0,03 g (20-30 µg).

Az utóbbi idők fordulata a progeszteron komponens tanulmányozása és az ebből fakadó előnyök kiaknázása lett. Az 1990-es években 2 új progeszteron komponens, a norgesztimát és a dezogesztrel jelent meg, mint az alacsony dózisú kombinált fogamzásgátlók alkotóeleme. Ezek a harmadik generációs progeszteron származékok szelektívebben kötődtek a progeszteron receptorokhoz és kisebb affinitással az androgén receptorokhoz, mint az első és második generációs progeszteronok. Így a kombinált fogamzásgátlók új generációja már ezeket tartalmazta, kevesebb androgén mellékhatással. Ritkábban fordul elő akneképződés, kevésbé fokozott a szőrnövekedés, a hajhullás és az aterogén változások a zsírsavcserében. A norgesztimát az akne kezelésében az első nem fogamzásgátlási céllal adott fogamzásgátló tabletta volt. 2001-ben a spironolakton analógja, a drospirenon került bevezetésre az Egyesült Államokban, szintén antiandrogén hatással. A hormonális fogamzásgátló farmakológiai fejlődésének eredményeképpen az elmúlt 40 évben olyan fogamzásgátlók kifejlesztésre lett lehetőség, amelyek nagymértékben csökkentett mellékhatásokkal biztonságosan alkalmazhatóak a nem kívánt terhességek kivédésére (Calderoni és mtsai 2005).

A hormonális fogamzásgátló tabletta (orális antikoncepciens, OAC) nemcsak a felnőttek, de a fiatalok számára is egy biztonságos, hatásos és bármikor felfüggeszthető fogamzásgátlási módszert jelent. A hormonális fogamzásgátlás mellett csökkennek a diszmenorrhoeás panaszok, segít megelőzni az aknék kialakulását, megőrizni az optimális csontsűrűséget, kivédi a petefészek által kiváltott hyperandrogenizmust, jól kontrollálja a ciklust és csökkenti a petefészek és az emlő jóindulatú betegségeinek kialakulását. Szintén jó hatása van a méhtest, a petefészek, a vastagbél eredetű rosszindulatú daganatok kockázatának csökkentésében. Kisebb a kockázata a kismencedei gyulladásos megbetegedéseknek (Kaunitz és mtsai 1992).

Kiváló választás azoknak, akik biztonságos, jól tolerálható és bármikor felfüggeszthető fogamzásgátlási módszerre vágnak. Számos nemzetközi szervezet – az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO), az American College of Obstetricians and Gynecologists, és a Society of Adolescent Medicine - javaslatára, még megelőző vizsgálat sem feltétlenül szükséges az OAC felírásához. Egyetértés van azonban az évenkénti kontrollvizsgálatban.

A hormonális fogamzásgátlók használatakor mindig mérlegelni kell egyénre szabottan a rizikót. A napi használatú hormonális orális fogamzásgátlás tökéletes használat mellett is előfordulhat nem kívánt terhesség. A nem megfelelő tablettaszedés következtében, 1 vagy több tabletta kimaradása esetén háromszor nagyobb lehet a kockázat a terhességre, ellentétben azokkal, akik rendszeresen, megfelelő időzítéssel alkalmazzák. A rendszertelen vérzés, a köztes vérzés, a pecsételő vérzés vagy a vérzés elmaradása gyakran készíteti az OAC használókat a tabletta abbahagyására. A rendszertelen vérzést, vagy a vérzés elmaradását gyakran fokozott izgalomként élik meg a használók, terhességtől való félelem miatt. Hátrány lehet az OAC használatának az ára, illetve az hogy a további adagokért jelentkezni kell a kezelőorvosnál receptért (Rosenberg és mtsai 1995).

Az értékezés egy újabb előnyös tulajdonságát szeretné felvetni a szájon át szedhető hormonális fogamzásgátlóknak.

2. Célkitűzés

2.1 Az orális hormonális fogamzásgátlók és triszómiák előfordulása közötti kapcsolat

A petesejt mozaicizmus modell alapján tehát láthatjuk, hogy idősebb anya életkorban a triszómiás/diszómiás sejtarány romlása következtében a 21-es triszómiás petesejt megfogására nagyobb esély lehet. A gyorsabban fogyó diszómiás sejtek miatt a triszómiás sejtek az életkor előrehaladtával relatíve felhalmozódhatnak. Ha gátoljuk az ovulációt, kedvezőbb diszómiás/triszómiás sejtarány konzerválható, mert amúgy csak az apoptózis miatt egyforma sejtfogyás feltételezhető mind a triszómiás, mind a diszómiás petesejtek esetén. Dolgozatomban célul tűztem ki, hogy megvizsgáljam, hogy az ovulációt csökkentő faktorok közül minek lehet érdemi hatása a triszómiás terhességek rizikójának csökkentésére? Különös figyelmet szenteltem az orális hormonális fogamzásgátlók szerepének.

2.2 A dohányzás befolyásolja-e a triszómiák előfordulását OAC használat mellett?

A különböző triszómiák hátterének vizsgálatakor a környezeti tényezők közül felmerült a dohányzás szerepe is. Az orális hormonális fogamzásgátlók szedése mellett a dohányzás vajon befolyásolja-e az előforduló triszómiákat? Értekezésem során ennek a vizsgálatát is célként tűztem ki. Van-e kapcsolat az idős anyai életkorban vállalt terhesség esetén a dohányzás és a triszómiás terhességek előfordulása között?

2.3 A petefészken végzett műtétek és a triszómiák előfordulása közötti kapcsolat

Napjainkban a kor előrehaladtával vállalt terhességek következtében egyre többször találkozunk a páciensek körében a petefészken végzett műtétekkel. Számos okból, számos technikával kivitelezett műtétek következtében a petefészek rezerv csökkenésével mindenképp számolnunk kell. Korábbi tanulmányok felvetették (Freeman és mtsai 2000) a gyakori magzati triszómiáknak a petefészkeken végzett műtétekkel való összefüggését is, ezért ilyen irányú adatokat is gyűjtöttem: vajon releváns befolyásoló tényező lehet-e a kórtörténetben szereplő petefészken végzett műtét? A petefészek működéséhez szervesen csatlakozó és azt befolyásoló tényezők közül a műtétek szerepének triszómiákra gyakorolt hatásának feltérképezését is célul tűztem ki.

3. Módszerek

3.1 Mintagyűjtés

2013. szeptember 1. és 2015. szeptember 1. közötti kétéves időszakra vonatkozóan gyűjtöttem adatokat a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján. Ennek során a 12776 genetikai tanácsadáson részt vett páciensből 2332 esetben volt szükséges magzatvíz-mintavétel. 75 esetben találtam strukturális vagy számbeli eltérést. Azokat az eseteket válogattam ki, amelyekben idős anyai életkorban történt a vizsgálat, amely 21-es, 18-as vagy 13-as triszómiát igazolt. A vizsgálat során 35 esetben állt rendelkezésünkre az összes szükséges kórtörténeti adat, ami szükséges volt az ovulációk számának megbecsléséhez: első menzesz ideje, az utolsó menstruáció időpontja, a korábbi szülések száma, a korábbi vetélések száma, az orális hormonális fogamzásgátló használatának hossza. Ezek az adatok a páciensek kórtörténeti adatlapjáról, kartonjáról begyűjthetőek voltak. Az adatok pontosságának ellenőrzése miatt telefonos interjúkat végeztem. Ez a már meglévő adatok verifikálása miatt volt fontos, másrészt a hiányzó információkkal kiegészítettem az adatbázist. A menarche időpontjából, a menstruációs ciklus hosszából, a terhesség előtti utolsó menzesz időpontjából, a korábbi terhességekből és vetélésekből származó adatok szolgáltak alapul az ovulációk számának megbecslésében. Az adatgyűjtés kiterjedt a hormonális fogamzásgátlók használatának hosszára is, mint ovulációt befolyásoló tényezőre, valamint a dohányzási szokásokra és a kórtörténetben szereplő petefészek műtétekre is.

A vizsgálati időszakban 2013 szeptembere és 2015 szeptembere között változás történt az idős anyai életkor meghatározását illetően. A Népjóléti Minisztérium 33/1992. számú, terhesgondozásról szóló rendeletének 2. számú melléklete a betöltött 35 éves életkor felett javasolt genetikai tanácsadást, míg az Emberi Erőforrások Minisztériumának szóló 26/2014. (IV. 8.) számú várandósgondozásról szóló rendeletének 1. számú melléklete a betöltött 37 éves életkor felett javasolt genetikai

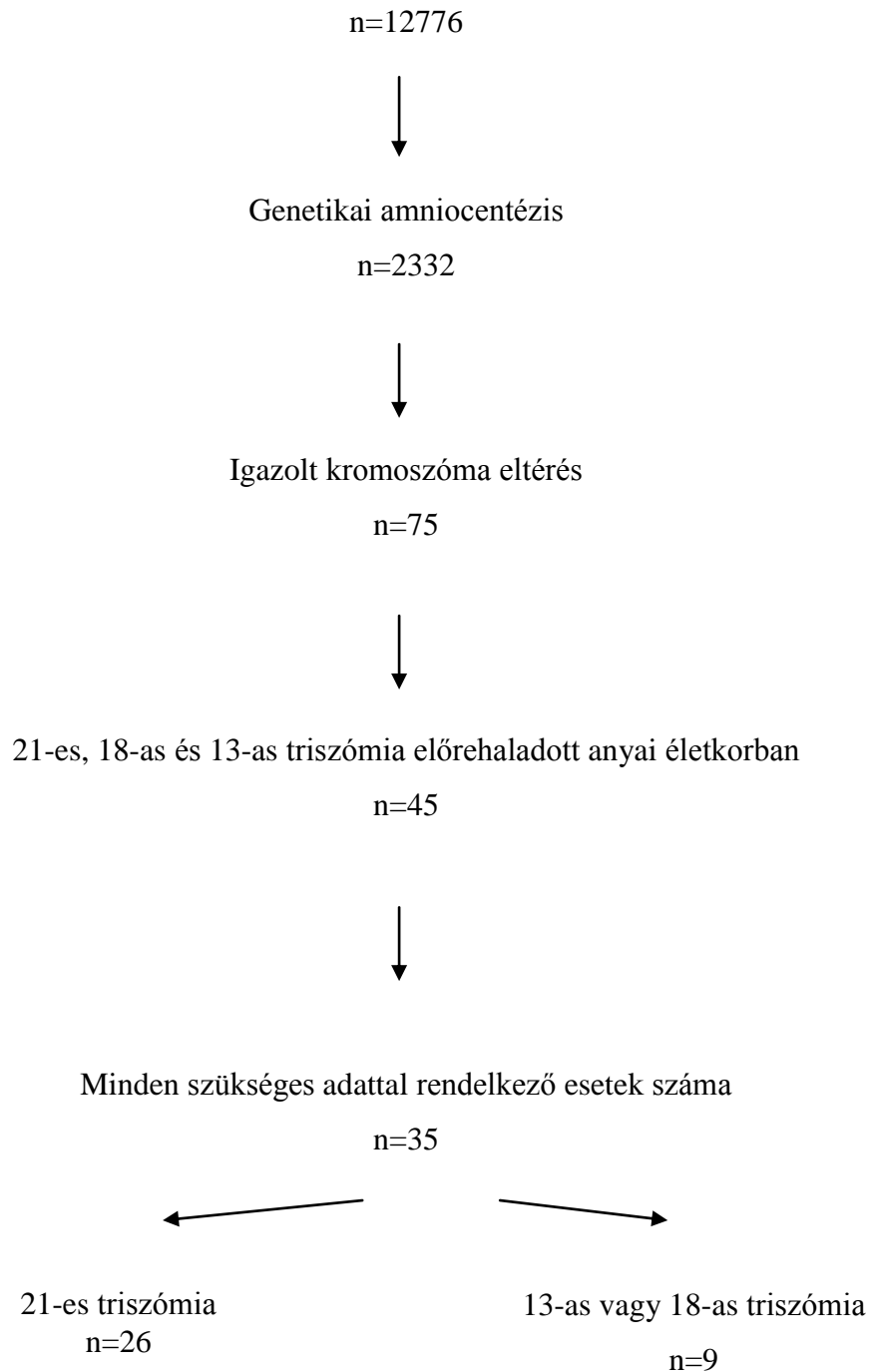
tanácsadást. Ez utóbbi rendelet a doktori értekezés alapjául szolgáló vizsgálat közben vált hatályossá 2014. július 1-től. Ez azonban a vizsgálatba történő beválogatást nem befolyásolta, mivel az anyai életkor kritériumát egységesen 35 évnél vettem. (Meg kell jegyezni, hogy ebben az időszakban még nem érzékeltük, hogy a jogszabályi változás érdemben befolyásolta volna a genetikai tanácsadásra érkezők összetételét. A változás esetleges hatása amúgy is egyformán jelentkezett volna a beteg és kontroll csoport vonatkozásában.) A beteg és kontroll csoportok anyai életkora között szignifikáns különbség nem volt.

A vizsgálataink során az volt a lényeg, hogy a beteg csoportba azok az esetek kerüljenek, ahol a triszómiás eredményt adó magzatvíz-mintavétel idős anyai életkorban történt, függetlenül attól, hogy az invazív genetikai vizsgálat indikációját milyen szűrővizsgálati eredmény, vagy eredmények alapozták meg. Az életkorban szignifikáns eltérést nem mutató kontroll csoportot pedig a kromoszómaeltérést nem mutató esetek közül nyertük. Az invazív vizsgálatok esetében azt külön nem vizsgáltuk, hogy a magzatvíz-mintavételek hány százaléka történt idős anyai életkor miatt, mert erre az információra a tanulmányhoz nem volt szükségünk.

A magzatvíz-mintavételek során kapott eredmények diagnosztikus vizsgálati eredménynek tekinthetők, így a mindennapi klinikai gyakorlatnak megfelelően nem kellett, hogy ismételt DNS vizsgálattal megerősítésre kerüljenek. A kontroll csoport 100 esetét a prenatális szűrés során felmerült kockázat és az előrehaladott anyai életkor miatt indikált genetikai amniocentézis során normál karyotipusúak csoportja képezte (**4. ábra**). A kontroll csoport esetében is a kórlapokból származó információk (első menzesz ideje, szülések száma, vetélések száma, utolsó menstruáció ideje, hormonális fogamzásgátlás hossza) ellenőrzése telefonos interjúk segítségével történt.

A vizsgálat retrospektív módon történt.

Genetikai tanácsadás 2013. szeptember 1. és 2015. szeptember 1. között



4. ábra. A 2013-2015 között gyűjtött adatok eloszlása

3.2 A beért (ovulálódott) petesejtek számának megbecslése

Az ovulációt számos tényező befolyásolja. Az első petesejtek beérése a pubertásban kezdődik, és egészen a menopauzáig tart. Tanulmányomban az anovulációs állapotok közül az élettaniakat vizsgáltam, kiegészítve a hormonális fogamzásgátlók használatának hosszáról származó információkkal. [Ezek mellett persze számos kórfolyamat is eredményezhet anovulációs ciklusokat (pl. hiperandrogén állapotok, hipotalamikus diszfunkció, hiperprolaktinémia, hipotireózis, primer hipofízis betegségek, korai petefészekkimerülés, sugárkezelés vagy kemoterápia miatt, korai menopauza); ilyen érdemi eltérések viszont az általunk vizsgált betegpopulációban vagy a kontrollok között nem voltak ismertek.]

Adatokat gyűjtöttem azokról a tényezőkről, amelyek a petesejt beérését (ovulációt) befolyásolják.

A genetikai tanácsadáson részt vett várandósoknál az idős anyai életkor miatt indikált genetikai amniocentézis során igazolt triszómia esetében informatív adatok voltak a menarche időpontja, a menstruációs ciklus hossz, az index terhesség előtti utolsó menstruáció időpontja, a korábbi terhességek, spontán vagy művi vetélések száma.

Az utolsó menstruáció időpontjából kivonva a születés időpontját és a menarche időpontját, megkapjuk a fertilis időszakot, amikor az ovulációk történnek. Az ovulációval eltelt időszakot a terhességek ideje, valamint az OAC szedés ideje tovább csökkenti.

Az orális hormonális fogamzásgátlás kapcsán gyűjtött információk a használat összhosszára tértek ki években számolva, szükség esetén tört évvel. Ezen tényezők alapján került sor egy olyan képlet felállítására, amivel lehetőség nyílt a beért (ovulálódott) petesejtek számának megbecslésére.

Ezt a gondolatot tovább csiszolva és az összes ovulációt befolyásoló paramétert számításba véve került sor az algoritmus kialakítására. Tehát a fent említett mechanizmusok közül releváns adat a terhességek száma: az érett szülések számát a képletben D -vel jelöltük, 1,25 korrigáló szorzóval (születést követő szoptatási időszakból számolt tényező) kiegészítve a születést követő anovulációs állapot miatt. Továbbá t_{1m}

jelöli az utolsó menstruációs évet (az utolsó menstruáció éve ki van egészítve a tört évre vonatkozó számítással), t_b jelöli a születési időpontot (születési év, pl. 1975, de beleszámítva a tört érték is), t_l jelöli a menstruáció kezdetét jelentő életkort (pl. 14 évesen, tört évet is számolva), t_{oc} jelenti az orális hormonális fogamzásgátlás hosszát években (tört év is beleszámítva), Ab a vetélések miatti ovuláció kiesés a vetélés hetéből és ciklus hosszából számítva, és t_c ciklus hosszát jelöli napokban.

Az ovulációs szám megbecslése a következőképp alakul: az utolsó menstruációs évből (korrigálva tört évre is), kivonásra került a születési időpont (korrigálva tört évre is, pl. 1975.03.01. születési időpont esetében ez 1975 plusz egynegyed év), ekkor kapott évek számát csökkentettük a menstruáció kezdetét jelentő életkorral (korrigálva tört évekre is ha szükséges volt), a hormonális fogamzásgátló használatának hosszával (korrigálva a tört évekre vonatkozó adatokkal), és az anovulációt jelentő terhességek és szoptatási időszak években kifejezett hosszával, minden adat korrigálva a tört évekre vonatkozó információkkal. Az így kapott különbséget szoroztuk meg egy naptári évben lévő napok számával (365) és osztottuk el a menstruációs ciklus hosszával (a 365/menstruációs ciklus hossza hányados, tulajdonképpen az adott év ovulációinak az értéke) ezt az eredményt pedig pontosítottuk a vetélések miatt kimaradt ovulációk számával.

Minden a képletben felhasznált adat kiterjedt a tört évekre vonatkozó számítással is, hiszen ezek az adatok is befolyásolják a peteérések számát – nem mindegy hogy a menzesz elmaradása 2011 januárjában vagy 2011 decemberében volt.

Konkrét példán az alábbiak szerint alakult a becsült petesejtszám: 1975. februárban születetett páciens, az utolsó menstruációja 2013. márciusban volt, 2 hüvelyi szülés, egy 8 hetes vetélés, és 6,5 évnyi orális hormonális fogamzásgátló alkalmazás szerepel az anamnézisben, 14 és fél éves korában kezdődő menzesszel, 29 napos ciklusokkal. $2013.03-1975.02=38$ év és 1 hónapos, ebből kivonva a 14 év és 6 hónapot (ekkor kezdődött a menzese) kapunk 23 évet és 7 hónapot, ezt tovább csökkentjük a használt hormonális fogamzásgátló években mért hosszával, tehát 23 év 7 hónap - 6 év és 6 hónap = 17 év és 1 hónap. Ennyi időt töltött volna feltételezhetően ovulációs ciklusokkal, ezt tovább csökkenti a 2 szülés, amit együttesen a korrigálás után 2,5 évnél tekintve: 17 év és 1 hónap - 2 év 6 hónap = 14 év 7 hónap. 14 év és 7 hónap

(14,58 év) alatt tehát $(14,58 \times 365 / 29)$ 183,51 peteérés következett be, ezt tovább finomítva a vetélés számából adódó peteérés hiánnyal kapjuk meg a becsült ovulációk számát.

Tehát az életkor, az utolsó menstruáció időpontja, a menstruáció kezdete, az érett születek száma, a menstruációs ciklus hossza, a vetélések miatt hiányzó ovulációk száma (terhességi hét és ciklushossz alapján) és az orális hormonális fogamzásgátlás idejéből vált számíthatóvá a becsült petesejtek száma, az alábbi képlet segítségével (Nagy GR és mtsai 2013).

$$\text{EON} = \frac{365 \times [t_{1m} - t_b - t_1 - (D \times 1,25) - t_{oc}]}{t_c} - Ab$$

t_{1m}	az utolsó menstruáció időpontja (az adott év pl. 2013, a töredék éveket is számításba vettük)
t_b	születési időpont (a születési év, pl. 1975, töredék évek is számításba véve)
t_1	a menstruáció kezdete (életkor, években pl. 14 évesen, töredék évek is számításba véve)
D	érett születek száma (számadat pl. 2)
t_{oc}	OAC szedése években (években mért hosszúság, szükség esetén tört években, pl. 6 év, töredék évek is számításba véve)
t_c	a menstruációs ciklus hossza (napokban, pl. 29 nap)
Ab	vetélések miatt hiányzó ovulációk száma (a terhességi hét és ciklushossz alapján számolva)

3.3 Kariotipizálás

A genetikai amniocentézis során nyert mintákat citogenetikai vizsgálatnak vetettük alá. A magzatvíz mintát sejtenyésztést követően, a sejtosztódást a mitózis metafázisában leállítva mikroszkopikus- és kromoszómaanalízisnek vetettük alá. Néhány esetben a számbeli eltérés demonstrálására kvantitatív fluoreszcens polimeráz-láncreakció (polymerase chain reaction, PCR) technikát alkalmaztunk.

3.4 Statisztikai analízis

A statisztikai analízis elvégzésére WinSTAT programot használtuk (version 2016, Robert K. Fitch software, Germany). Az adatokat az átlag érték +/- SEM értékkel prezentáljuk. A beteg és a kontroll csoportban a folyamatos változók összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet használtunk, ahol a fogamzásgátló-tabletta szedésének teljes hosszát és az EON-t az anyai életkorra korrigáltuk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0.05$ értéként definiáltuk.

4. Eredmények

4.1 Hogyan befolyásolja a hosszabb távú orális fogamzásgátlás a triszómiák előfordulását?

A petesejt mozaicizmus-modell alapján tehát az életkor előrehaladtával a triszómiás/diszómiás petesejtek aránya fokozatosan emelkedik (miközben az összpetszszám folyamatosan csökken). Számarányuk és gyorsabb érésük miatt fiatal anyai életkorban nagyobb valószínűséggel a diszómiás petesejtek jutnak el az ovulációig, idősebb anyai életkorban viszont fokozódik annak a veszélye, hogy egy triszómiás petesejt is kiválasztódjon, megérjen és ovuláljon. Ha a számos ovuláció során hamarabb fogynak el a diszómiás petesejtek, és minél több ovuláció történik, annál nagyobb valószínűséggel fog egy triszómiás petesejt is ovulálni, kézenfekvőnek látszik tehát górcső alá venni azokat a hatásokat, amelyek gátolják az ovulációt. Vajon ezeknek a tényezőknek lehet-e szerepük a triszómiák rizikócsökkentésében?

2332 magzatvíz-mintavétel adatai alapján: 75 esetben strukturális vagy számbeli eltérés igazolódott. Ebből 45 esetben fordult elő, hogy a vizsgálatok idős anyai életkorban történtek és 21-es, 18-as vagy 13-as triszómia igazolódott. Ezek közül 35 esetben állt rendelkezésünkre az összes szükséges kórtörténeti adat, melyek pontosságát, telefonos interjúk segítségével is ellenőriztük. A menstruáció kezdetéből, a menstruációs ciklus hosszából, a terhesség előtti utolsó menzesz időpontjából, a korábbi terhességekből és vetélésekből megbecsültük az ovulációk számát. Ezeket a tényezőket két csoportra lehet bontani: (1) a várandóssággal összefüggésben lévő: terhességek száma, spontán vetélések száma, művi vetélések száma, (2) a terhességgel nem összefüggő adatok: hormonális fogamzásgátló használatának hossza, menarche ideje, menstruációs ciklus hossza. A beteg és a kontroll csoport összehasonlításakor szignifikáns különbség nem mutatkozott az (1) csoportba sorolt tényezők esetében, sem a terhességek száma, sem a spontán vetélések száma, sem a terhesség-megszakítások tekintetében (**1. táblázat**).

1. táblázat: A reprodukzív élet során az ovulációkat befolyásoló terhességgel összefüggő tényezők. A 21-es, 18-as és 13-as triszómiás esetek kontrollcsoporttal való összehasonlítása. Statisztikai szignifikancia: $p < 0,05$. NS: nem szignifikáns.

	Anyai életkor (évek)	Terhességek száma	Spontán vetélések száma	Művi vetélések száma
kontroll csoport n=100	37,2±0,2	1,3±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1
összes eset n=35	38,8±0,4	1,7±0,2	0,5±0,1	0,4±0,1
p	NS	NS	NS	NS
21-es triszómia n=26	38,5±0,4	1,6±0,2	0,5±0,1	0,3±0,1
p	NS	NS	NS	NS
13-as vagy 18-as triszómiás esetek n=9	39,6±1,3	1,9±0,3	0,6±0,2	0,7±0,4
p	NS	NS	NS	NS

A (2) csoportba sorolt tényezők közül szignifikáns eltérés nem volt a menstruációs ciklus hosszát, a menarchét, vagy az anyai életkort tekintve, azonban az OAC használat szignifikáns különbséget mutatott: előrehaladott anyai életkorban a triszómiás várandósságok esetében az anamnézisben szereplő OAC szedés időtartama rövidebb volt, mint egészséges terhességek esetén (3,2 vs. 6,0 év, $p<0,05$) (**2. táblázat**).

2. táblázat: A reprodukív élet során az ovulációkat befolyásoló nem terhességgel összefüggő tényezők. A 21-es, 18-as és 13-as triszómiás esetek kontrollcsoporttal való összehasonlítása. Statisztikai szignifikancia: $p<0,05$. NS: nem szignifikáns.

	Anyai életkor (évek)	OAC használat (évek)	Menarche (kor)	Menstruációs ciklus hossza (napok)
kontroll csoport n=100	37,2±0,2	6,0±0,5	12,9±0,1	28,1±0,2
összes eset n=35	38,8±0,4	3,2±0,7	13,3±0,3	27,8±0,4
p	NS	0,00037	NS	NS
21-es triszómia n=26	38,5±0,4	3,1±0,9	13,2±0,2	28,3±0,4
p	NS	0,00056	NS	NS
13-as vagy 18- as triszómiás esetek n=9	39,6±1,3	3,4±0,9	13,5±0,8	28±0
p	NS	NS	NS	NS

Az triszómiás magzattal várandós nők eseteiben idős anyai életkorban rövidebb volt az orális hormonális fogamzásgátlás (3,2 vs. 6,0 év, $p < 0,00037$), a becsült ovulációs szám (EON) pedig magasabb volt (258,5 vs. 224,1 $p < 0,012$) (**3. táblázat**).

3. táblázat: A triszómiás esetek és kontroll csoport összehasonlítása a hormonális fogamzásgátlók használatának hossza és becsült ovuláció szám tekintetében. Statisztikai szignifikancia: $p < 0,5$. NS: nem szignifikáns.

	OAC használat (évek)	Becsült ovuláció szám (EON)
kontroll csoport n=100	6,0±0,5	224,1±7,6
összes eset n=35	3,2±0,7	258,5±11,6
p	0,00037	0,012

Hasonló eredményt kaptunk, amikor csak a 21-es triszómiás eseteket vizsgáltuk: szintén rövidebb idejű OAC használat volt a triszómiás terhesség előtt (3.1 vs. 6.0 év, $p < 0.00056$), és az EON is magasabb volt (258.4 vs. 224.1, $p < 0.023$) (**4. táblázat**).

4. táblázat: A 21-es triszómiás esetek kontrollcsoporttal való összehasonlító táblázata, a becsült ovulációs szám és hormonális fogamzásgátlás hosszát tekintve. Statisztikai szignifikancia: $p < 0,5$. NS: nem szignifikáns

	OAC használat (évek)	Becsült ovuláció szám (EON)
kontroll csoport n=100	6,0±0,5	224,1±7,6
21-es triszómia n=26	3,1±0,9	258,4±15,3
p	0,00056	0,023

Ha a 18-as triszómiás (Edwards-szindróma) vagy a 13-a triszómiás (Patau-szindróma) eseteket hasonlítottuk össze a kontrollcsoporttal nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés az átlagos anyai életkor, a menarche időpontja, a menstruációs ciklus hossza, a terhességek száma, a spontán és művi terhességmegszakítások száma között; azonban ezen eseteknél is rövidebb OAC használat volt az érintett várandósság előtt (3.4 vs. 6.0 év, p NS), és az EON szám is magasabb volt (258.8 vs. 224.1, p NS), bár az eredmények azonban statisztikailag nem mutattak szignifikáns különbséget (**5. táblázat**).

5. táblázat: A 13-as vagy 18-as triszómiás esetek kontroll csoporttal való összehasonlító táblázata, a becsült ovulációs szám és a hormonális fogamzásgátlás hosszát tekintve. Statisztikai szignifikancia: $p < 0,5$. NS: nem szignifikáns

	OAC használat (évek)	Becsült ovuláció szám (EON)
kontroll csoport n=100	6,0±0,5	224,1±7,6
13-as vagy 18-as triszómiás esetek n=9	3,4±0,9	258,8±15,3
p	NS	NS

4.2 Befolyásolja-e a dohányzás az igazolt adatokat?

Adatokat gyűjtöttünk az OAC használók dohányzási szokásairól is, ami szintén feltételezett rizikó faktora a Down-szindróma kockázat emelkedésnek.

A triszómiás terhességek esetében 14 esetben volt információ a dohányzással kapcsolatosan, a kontrollcsoportban 54 esetben. A dohányzási szokásokról gyűjtött adatok alapján a perikonceptcionális dohányzás nem mutatott szignifikáns eltérést a triszómiás terhességek és a kontrollcsoport között (NS, $p=0,698$). Számadatilag a beteg csoportban nagyobb volt a dohányzás összhossza (7.8 vs. 6.2 év, p :NS), ez azonban nem jelentett statisztikailag szignifikáns különbséget (**6. táblázat**). Emellett nem találtunk összefüggést az OAC használat hossza és a dohányzás kapcsolatában sem ($p=0,835$).

6. táblázat: A triszómiás esetek és kontroll csoport összehasonlítása a dohányzási szokásokkal kapcsolatos adatok alapján. Statisztikai szignifikancia: $p < 0,5$. NS: nem szignifikáns

	Dohányzás összhossza (években)
kontroll csoport n=54	6,2
összes eset n=14	7,8
p	NS

4.3 A petefészken végzett műtétek és az idősebb korban előforduló triszómiák közötti kapcsolat

A 2017-ben közölt tanulmányunk során, 2 év (2013. szeptember 1—2015. szeptember 1.) 12776 genetikai tanácsadása adatait tekintettük át: 2332 esetben történt genetikai amniocentézis, ami 75 esetben igazolt kromoszóma-rendellenességet. Ezek közül 45 esetben idős anyai életkorban igazolt a vizsgálat 21-es, 18-as vagy 13-as triszómiát, de csak 35 esetben értünk hozzá az összes szükséges kórtörténeti adathoz a vizsgálatokhoz. A betegcsoportot képező 35 esetből 26 esetben állt rendelkezésünkre az adnexumokon végzett műtétekkel kapcsolatban adat. A tanulmány 100 fős kontrollcsoportjából 59 esetben volt információnk arról, hogy történt-e az anamnézisben petefészekműtét.

Számításaink alapján a kontroll és vizsgált csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség sem az átlag anyai életkorban, sem a menarche

időpontjában, sem a ciklusok hosszában, sem a terhességek számában, a spontán vagy művi vetélések viszonylatában sem. A kontroll csoportban 2 (3,4%), a beteg csoportban 1 (3,8%) petefészekműtét történt, így szignifikáns különbség a petefészekműtétek számában sem mutatkozott (Horányi és mtsai, 2018).

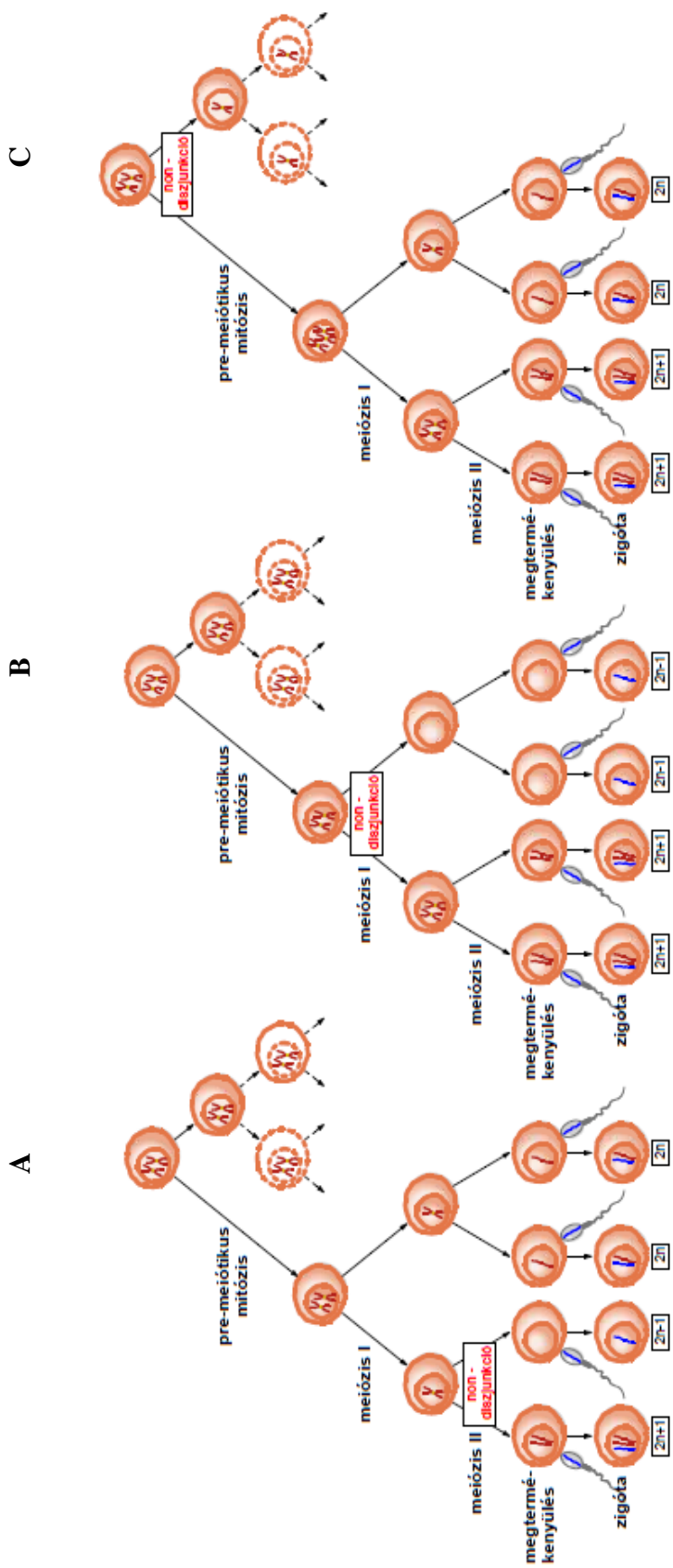
5. Megbeszélés

5.1 Az orális hormonális fogamzásgátlás és a triszómiák kapcsolata

A petesejtek érése folyamán a crossing over még fetális életben bekövetkezik, de a meiózis, mint sejtosztódási folyamat csak a megtermékenyüléskor fejeződik be. A meiózis profázis I. a kilencedik terhességi héten kezdődik, majd le is áll. Pubertás korban az első meiótikus osztódás (metafázis I, anafázis I, telofázis I) a peteérést megelőzően történik meg. A profázis II és a metafázis II után a petesejtek megpihennek, és a második meiótikus osztódás csak a megtermékenyülés után fejeződik be. Hultén és mtsai (Hultén és mtsai 2008) nyolc fenotípusosan normális szociális indokkal megszakított terhességből származó 14-22 hetes fetust vizsgált. Minden magzat petefészkében petesejt mozaicizmust talált, a petesejtek egy extra kromoszómával rendelkeztek, és az eltérést minden esetben a még premeiótikus mitózisban lévő sejteknél is megtalálták. A 21-es triszómia véleményük szerint a premeiótikus mitózis szegregációs zavarában keresendő. A 21-es triszómiás petesejtek érésükben lemaradnak, összehasonlítva diszómiás, normál társaikkal, még nem pontosan ismert módon kimaradnak az apoptózisból. Ez a megmenekülés kitart a több millió petesejttől kezdődően az élethossz alatt megmaradó 400 petesejt esetére is. Az anyai életkor hatása pedig a triszómiás petesejtek akkumulációjában rejlik előrehaladott anyai életkorban (**5. ábra**).

A Down-szindróma a leggyakrabban előforduló autoszómális kromoszóma-rendellenesség. A klasszikus értelmezés szerint a meiózis során létrejövő nondiszjunkció eredménye. Előfordulása idősebb anyai életkorban gyakoribb. Az újabb kutatások szerint egy másfajta mechanizmus állhat a 21-es triszómia hátterében, mint amit eddig gondoltunk. A petesejt mozaicizmus modell alapján a 21-es triszómia (vagy bármely gyakori triszómia) a kromoszóma premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hibájára vezethető vissza. A meiózisba lépő örökítő sejt tehát már egy

eleve triszómiás petesejt lesz, melynek így a későbbiekben a szükségszerű (ún. „szekunder”) nondiszjunkciója zajlik. A triszómiás petesejtek érésükben lemaradni látszanak a diszómiás (azaz normális) petesejtekhez képest. Az idő előrehaladtával relatíve felhalmozódnak a petefészekben: a triszómiás/diszómiás petesejtek aránya kedvezőtlenebb lesz előrehaladott anyai életkorban, hiszen a normális, diszómiás petesejtek gyorsabban fogynak el. Ha gátoljuk az ovulációt – bár az apoptózis miatt a petesejtek száma továbbra is csökkenni fog – feltételezhető, hogy a triszómiás/diszómiás petesejtek aránya nem romlik, idősebb anyai életkorban is kedvezőbb marad.



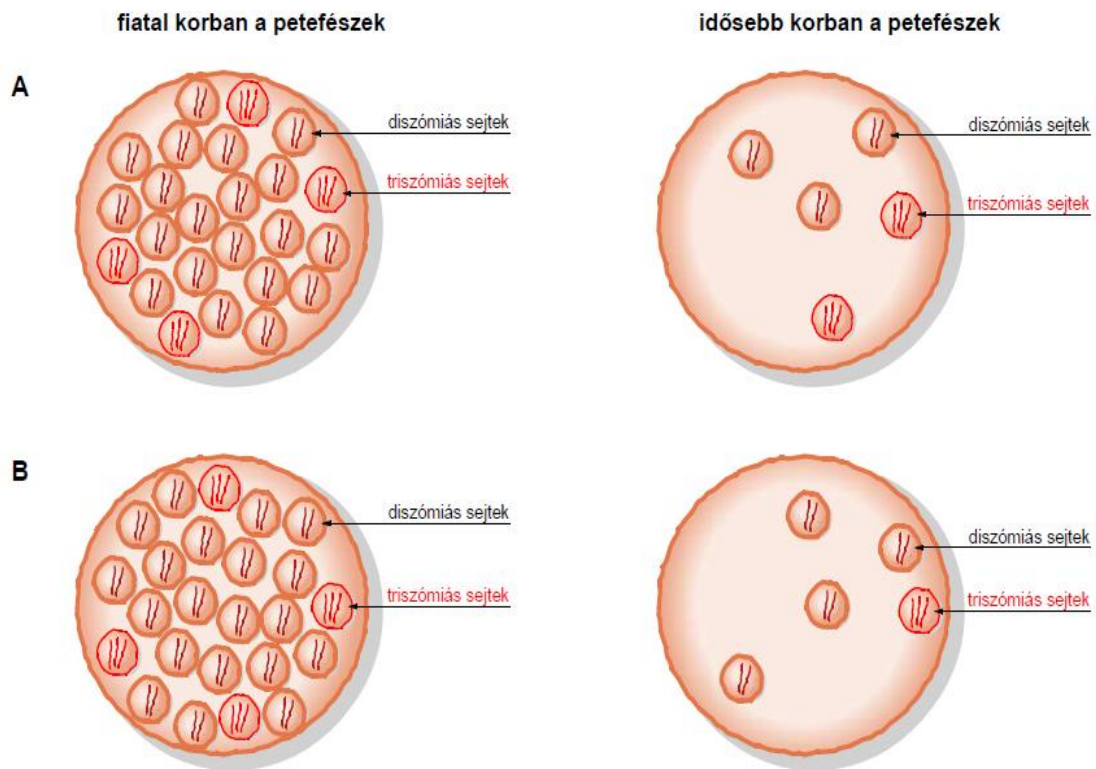
5. ábra: A: Primer anyai non-diszjunkció meiózis II-ben. **B:** A meiózis I szakaszában lévő primer non-diszjunkció normális diszómias petesejtben az ovuláció előtt – ebben a bemutatott esetben mindkét 21-es kromoszóma egy utódsejtbe kerül. **C:** Premeiótikus mitotikus non-diszjunkció. Az anafázisban a chiasma hiánya szegregációs hibát eredményezhet, a 21-es kromoszóma és a kromatida egy utódsejtbe kerül, egy kromatida másik utódsejtbe. A „C” ábrán ezek a szakaszok nem láthatóak, csak a következő sejtosztódás ahol már a kromoszómák kialakultak. A „C” ábra további lépései mutatják a 21 triszómias petesejtet a meiózis I-ben, ahol kettő 21-es kromoszóma kerül az utódsejtbe és egy a másik utódsejtbe (Horányi és mtsai 2017).

Az idő előrehaladtával a petesejtek száma csökken. Felmerül annak a lehetősége, hogy minél több normális (diszómias) petesejt jelenlétekor a kockázat genetikai rendellenességekre alacsonyabb lehet. Matematikailag ez azt jelenti, hogy nagyobb merítésből kisebb valószínűséggel lehet 1 rosszat kiemelni, mint az ellenkező esetben. A fogamzásgátlók használata épp ezt támaszthatja alá.

A petesejt mozaicizmus modell (oocyte mosaicism modell, OMM) alapján a 21-es triszómia tehát a kromoszóma premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hibájára vezethető vissza. A diszómias petesejtek száma pedig gyorsabban csökken, mint triszómias társaiké. Ennek eredményeképpen arányaiban több triszómias sejt maradhat előrehaladott anyai életkorra (**6. ábra**).

A petesejt mozaicizmus modell alapján tehát az életkor előrehaladtával a triszómias/diszómias petesejtek aránya fokozatosan emelkedik (miközben az összpetszszám folyamatosan csökken) (Hultén és mtsai 2010). Számarányuk és gyorsabb érésük miatt fiatal anyai életkorban nagy valószínűséggel a diszómias petesejtek jutnak el az ovulációig, idősebb anyai életkorban viszont fokozódik annak a veszélye, hogy egy triszómias petesejt is kiválasztódjon, megérjen és ovuláljon. Ha a számos ovuláció során hamarabb „fogynak el” a diszómias petesejtek, és minél több ovuláció történik, annál nagyobb valószínűséggel fog egy triszómias petesejt is ovulálni, kézenfekvőnek látszott tehát górcső alá venni azokat a hatásokat, melyek gátolják az ovulációt. Vajon ezeknek a tényezőknek lehet-e szerepe a triszómiák rizikócsökkentésében?

A nő élete során bekövetkező ovulációinak számát sok tényező befolyásolhatja. Ilyen pl. az első menzesz időpontja, a menstruációs ciklusok hossza, a terhességek és a szoptatás időszaka miatt kimaradt, vagy az orális hormonális fogamzásgátlók (OAC – orális antikoncipiens) szedésének kapcsán kimaradt ovulációk száma.



6. ábra: 21-es triszómiás mozaikosságot mutató petesejtek. **A:** Feltételezések szerint a triszómiás sejtek érésükben lemaradni látszanak az egészséges diszómias társaikhoz képest, ennek következtében akumulálódhatnak a petefészekben. Ez a folyamat posztnatálisan is folytatódik, egészen az ovulációig. **B:** A hosszabb távú orális hormonális fogamzásgátlás csökkenti az ovulációk számát, ez előnyös hatású a petefészek rezerve nézve, lassítva a petefészekből elfogyó diszómias sejtek számát, megőrizve a triszómiás/diszómias arányt. Az illusztráción az apoptózis következtében csökkenő petesejt szám látható, a triszómiás/diszómias arány változatlanságával. (Horányi és mtsai 2017)

Lehetséges, hogy a legtöbb - ha nem is az összes - magzat esetében jellemző a petesejt mozaicizmus; ezek a sejtek érésükben lemaradnak és felhalmozódnak. Ez a folyamat folytatódik posztnatálisan is egészen az ovulációig (Hultén és mtsai 2014) így a 21-es triszómiás petesejtek akkumulációja magyarázhatja a Down-szindróma előfordulásában az anyai életkor szerepét. Más triszómiák esetében is feltételezhetően hasonló pathomechanizmus állhat a háttérben.

A normál petesejtek kedvezőbb arányának megtartásával a Down-szindróma rizikója csökkenthető. A kockázat azonban multifaktoriális: környezeti és genetikai tényezők egyaránt szerepet játszanak benne. Korábbi epidemiológiai tanulmányok az OAC használatot nem emelték ki, mint kockázatcsökkentő lehetőséget. A tanulmányok jelentős korlátja volt, hogy csak a perikonceptcionálisan alkalmazott OAC-t vizsgálták, nem pedig az OAC használat hosszúságát az érintett terhesség előtt. Egyebekben egy nagy populációra kiterjedő tanulmányban alátámasztották, hogy a kongenitális anomáliák prevalenciájában nincs emelkedés OAC használat mellett (Charlton és mtsai 2016).

Az OAC jótékony hatását tükrözi az a tény is, hogy összefüggést mutattak ki a vetélések rizikócsökkenése és az OAC használat között is, idősebb anyai életkorban az anamnézisében szereplő hosszabb távú fogamzásgátlással a vetélések kockázata is csökkenthető (Ford és mtsai 1995).

Az OAC hatásmechanizmusának egyik pillére az ovuláció gátlása. Az ovuláció gátló hatás következtében persze hosszútávon nem marad több petesejt a petefészekben, hiszen az apoptózis következtében a petesejtek száma folyamatosan csökken. Joggal feltételezhetjük azonban, hogy az apoptózis egyformán hat mind a triszómiás, mind a diszómiás petesejtekre, így az ovuláció gátlásakor a triszómiás/diszómiás petesejtek aránya nem változik. Mivel az ovulációk fokozott számával a triszómiás/diszómiás petesejt arány romlik, az ovulációk gátlásával egy kedvezőbb arányszám „konzerválható”.

Ha idős anyai életkorban vállal egy nő terhességet, az előzményben szereplő hosszabb távú fogamzásgátló tablettaszedés (hosszabb távú ovulációgátlás) a gyakori triszómiák előfordulását csökkenheti, hiszen a „felesleges” ovulációk gátlásával egy kedvezőbb triszómiás/diszómiás petesejt arányt eredményezhet.

A Down-szindróma hátterében a hormonális fogamzásgátlók alkalmazását számos epidemiológiai tanulmány vizsgálta - de a következtetések nem egyértelműek (Yang és mtsai 1999, Martinez-Frías és mtsai 2001, Ghosh és mtsai 2011).

Egyesek szerint az OAC használata önmagában nem jelent kockázati tényezőt a Down-szindrómára nézve (Yang és mtsai 1999). Martinez-Frias és mtsai a 35 évnél fiatalabbak körében alkalmazott OAC mellett emelkedett Down-szindróma kockázatot írt le, de a tanulmány korlátja volt, hogy nem vizsgálta a 35 évesnél idősebb populációt és csak a perikoncepcionális alkalmazást vizsgálta. Ghosh és mtsai nem találtak összefüggést a Down-szindróma és az OAC használat között. A fenti tanulmányokról elmondhatjuk, hogy a középpontba az OAC használatot helyezték igen vagy nem kérdéskörrel és nem vizsgálták az orális hormonális fogamzásgátló szedésének a hosszát.

Tanulmányomban mindkét csoportban számos adat gyűjtése mellett kiemelkedőnek tekinthető a hormonális fogamzásgátló szedésének hosszára vonatkozó információ - különös tekintettel a petesejt mozaicizmus modellre vetítve. Így értelmet nyerhet a hosszabb távon alkalmazott hormonális fogamzásgátlás. Számításba véve az összes olyan tényezőt, amely befolyásolhatja a petesejtek beérését (szülések, vetélések, menarche kezdete, a menstruációs ciklus hossza) becsültük meg az ovulációk számát. Ezen adatok összevetése és elemzése után jutottam arra a következtetésre, hogy szignifikáns különbség van az OAC-t használók körében, az OAC használat hosszát illetően is a Down-szindróma előfordulását tekintve az OAC nem használókhoz viszonyítva. Hasonlóan megvizsgáltam 18-as és 13-as triszómiás eseteket is, de a kis esetszámba való tekintettel szignifikanciát illető következtetést és különbséget nem tudtam levonni. Az ovulációs számot befolyásoló egyéb tényezők a beteg és a kontroll csoport között érdemi eltérést nem mutattak.

Eredményeink alátámasztják a petesejt mozaicizmus modell hipotézisét (Hultén és mtsai 2010). Feltételezhető, hogy a hosszabb távon alkalmazott orális hormonális fogamzásgátlás következtében a nem ovuláló diszómiás egészséges petesejtek megtartásával, a triszómiás társaikra vonatkoztatott arány kedvezőbben tartható fenn.

A hormonális fogamzásgátlás ismert előnyös és hátrányos hatásai széleskörűek (Dayal és mtsai 2001), de eredményeink alapján felvethető, hogy az előnyös hatások kiegészülhetnek a triszómiák kockázatcsökkentő hatásával is. Jelentőségét emelheti, hogy a fiatalok megbízhatóbb módszernek tartják, mint az óvszerrel való védekezést (Devosa és mtsai 2016). Jelenleg biztonságos hormonális fogamzásgátló módszer a férfiak számára egyébként sem áll rendelkezésre (Pásztor és mtsai 2017), ezért a nők számára lehetséges orális hormonális fogamzásgátlásnak a családtervezésben betöltött szerepe teljesebben ki ezzel a hatással.

5.2 Az orális hormonális fogamzásgátlás és triszómiák: a dohányzás szerepe

A dohányzás károsítja a magzat fejlődését. A pontos mechanizmus nem ismert, de feltételezhető, hogy a dohányzó nők cigarettafogyasztásával arányos a magzati sorvadás előfordulása és súlyossága is (Dessi és mtsai 2018). A nikotin érösszehúzó hatásának szerepe lehet benne, az uteroplacentáris keringésre gyakorolt hatása miatt.

A különböző triszómiák hátterének vizsgálatokor a környezeti tényezők között felmerült a perikoncepcionális dohányzás (Yang és mtsai 1999) és a dohány-rágás is (Ghosh és mtsai 2011, Ray és mtsai 2016).

Számos tanulmány szerint a dohányzás és a Down-szindróma kockázat emelkedése között kapcsolat lehet. Egyesek szerint fiatalabb korban ritkábban fordul elő triszómiás terhesség és a kórtörténetben a dohányzás, mint idősebb korban (Kline és mtsai 1983), hasonló következtetésre jutottak Hook és mtsai (Hook és mtsai 1985), akik szintén a 30 évesnél idősebb nők körében a dohányzás és a Down-szindróma együttállásának gyakoriságát igazolták. Más tanulmányok azonban ennek épp ellenkezőjéről számolnak be és egyértelműen arra jutottak, hogy a perikoncepcionális dohányzás és Down-szindróma előfordulása között nincs kapcsolat (Cuckle és mtsai 1990, Kallen és mtsai 1997, Torfs és mtsai 2000).

Tanulmányomban kíváncsi voltam, hogy a dohányzás hogyan befolyásolja az eredményeket.

Eredményeim alapján, szignifikáns különbség nem mutatkozott az anyai életkor, az átlagos menstruációs ciklus, a terhességek száma, a spontán vetélések és a terhességmegszakítások tekintetében a beteg- és a kontrollcsoport között. A perikonceptációs dohányzás tekintetében sem volt szignifikáns különbség a beteg- és a kontrollcsoport között (NS, $p = 0,698$).

Nem találtam összefüggést az OAC használat hossza és a dohányzás hossza között sem. Így a dohányzással kapcsolatos adatok az eredményeket nem befolyásolták.

5.3 Műtétek és triszómiák kapcsolata - petesejt rezerv csökkenése mechanikai úton

A petefészekben talált ciszták, képletek műtéti eltávolítása során a petefészek állománya sérül. A petefészek térfogata csökken, ez egyértelműen befolyásolja a petesejt rezerv mennyiségét is, a petefészek működését és a petesejtek számát. Reproductív korban alapvető törekvés a műtét során a petefészek legnagyobb kímélete. Jóindulatú betegségek (endometrioma, funkcionális tömlők, dermoid ciszta, stb.) esetében ez egyszerűen kivitelezhető, a tömlő eltávolításával a petefészek állomány legkisebb sérülésével járó műtéttel. Fertilis korban előforduló rosszindulatú petefészek daganat esetén azonban – sokszor a megfelelő radikalitás érdekében – nem elegendő a petefészekből a kimetszés, hanem az érintett oldali petefészek eltávolítása javasolt. Ezek a tényezők egyértelműen a petefészekrezerv csökkenését eredményezik. Ding és mtsai a jóindulatú betegségek eseteiben operált betegeknél a petefészekrezerv mérésére az AMH-t (antimüllerian hormon), FSH-t (follikulus stimuláló hormon), és a tüszőszámot (AFC – antral follicle count), a petefészek térfogatot és az ovárium stroma pulzatilis

indexét használták fel. Eredményeik az FSH szint szignifikáns emelkedése mellett, az AMH és AFC szignifikáns csökkenését mutatták kétoldali endometrioma eltávolításon átesett betegeknél, természetesen a petefészek térfogat szignifikáns csökkenésével az első hónapban. Érdekes, hogy eredményeiket kontrollálva 6-12 hónappal a műtét után, nem volt mérhető különbség a petefészekrezerv markerei között az alapértékekhez képest (Ding és mtsai 2015). Salihoglu és mtsai normál petefészek ciszták és az endometriómák eltávolítása során vizsgálták a műtét előtti és utáni állapotot. A preoperatíván mért AMH és AFC értékek egyaránt alacsonyak voltak, a ciszta szövettani típusától függetlenül (Salihoglu és mtsai 2016). Az ováriumrezerv megítélésében a follikulus szám (tüszősűrűség) megbecslésére az AMH alkalmas marker (Garavaglia és mtsai 2017). Fabbri és mtsai a rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő reprodukív korú nőknél vizsgálták az AMH szerepét. Véleményük szerint az AMH alkalmas a petefészekrezerv megítélésére, pozitív összefüggést állítottak fel az AMH és primordiális tüszősűrűség között (Fabbri és mtsai 2014).

A petefészek ciszta operációja mindenképpen a petefészek állomány csökkenésével jár együtt. Mivel pontosan nem lehet meghatározni, hogy a petefészek melyik részében helyezkednek el a – már korábban elmondottak alapján eleve – triszómiás vagy diszómiás petesejtek, ezért logikusan a triszómiás/diszómiás arány lineáris csökkenésével kell számolnunk petefészekműtétek esetén.

A petefészekrezerv, ezáltal a petefészek térfogat csökkenése egyértelműen a petesejtek számának csökkenésével is jár (diszómiás és triszómiás sejtekkel egyaránt). Ez azt jelenti, hogy a műtét során eltávolított petefészek állomány mennyisége bár a petesejtek számát csökkenti, de a triszómiás/diszómiás arányt nem változtatja; a műtét maga véleményünk szerint nem befolyásolja a triszómia rizikóját. Freeman és mtsai korábban ennek ellenkezőjét írták le: a petefészek méretének sebészi csökkentése után egy későbbi terhességben a triszómiák előfordulási gyakoriságának emelkedését találták (Freeman és mtsai 2000).

A PubMed-ben az alábbi keresőszavakkal – *oocyte pool*; *ovarian reserve*; *ovarian surgery*; *trisomic pregnancy*; *trisomy* – egy cikket találtunk. Ha az „*ovarian*

reserve, ovarian surgery, trisomies” keresést alkalmazzuk, ez 4 cikket eredményezett; az „*ovarian surgery; trisomies*” keresést alkalmazva 25 cikk került listázásra, ezek közül kettő – Freeman és Honorato cikke (Freeman és mtsai 2000, Honorato és mtsai 2015) – foglalkozik teljes terjedelmében a petefészken végzett műtétek és a triszómiák kapcsolatával.

Míg Freeman és mtsai összefüggést igazoltak a triszómiák előfordulási gyakoriságának emelkedése és a petesejtrezerv csökkenése között, addig a másik kutatócsoport ezt nem igazolta. Honorato és mtsai szerint nincs releváns összefüggés a petefészken végzett műtétek és a triszómiák előfordulása között. Tanulmányukban 1723 esetet vetettek össze 6850 kontrollal: a triszómiás terhességet viselő nők esetében 46/1723 (2,7%), a kontrollcsoportban 172/6850 (2,5%) esetben volt petefészekműtét az előzményben, ez azt jelentette, hogy nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Honorato és mtsai tehát hasonló előfordulási arányban írták le a petefészekműtétek gyakoriságát, mint amit mi is megfigyeltünk. Tanulmányuk korlátjaként jelölték meg, hogy nem gyűjtöttek adatokat a hosszú távú orális hormonális fogamzásgátlással kapcsolatosan.

Freeman és Honorato tanulmányai között lényeges a publikációk között eltelt 15 év. Míg Freeman 2000-ben elsősorban a jelentősebb mennyiségű ováriumrezerv hiányát emeli ki (pl. az egyik oldali petefészek eltávolítása), addig feltételezhetjük, hogy Honorato 2015-ös publikációja már olyan eseteket tartalmaz, ahol a fejlődő műtéttechnikának megfelelően már inkább a petefészekrezerv megkímélése lehetett a cél, így vélhetően a vizsgált esetekben kisebb volt az eltávolított petefészekrészlet nagysága, mint a 15 évvel korábban publikált tanulmányban. Pontos adatok az eltávolított petefészekrészletek nagyságáról nem ismertek.

A fenti tanulmányokat és saját hipotézisünket figyelembe véve feltételezhető, hogy a petefészken napjainkban végzett műtétek érdemben nem befolyásolják egy később vállalt terhesség esetén a triszómiák előfordulási kockázatát. A petefészek térfogat csökkenés aránya kivetíthető az adott térfogatban lévő triszómiás/diszómiás petesejtek arányára is. Ha ezt adott időpillanatban egy konstans értéknek vesszük, akkor a kisebb vagy nagyobb petefészekben ennek az aránynak változatlanul kell maradnia, ami nem eredményezhet kockázatváltozást. Ha viszont olyan jelentős mennyiségű petefészekszövet kerül eltávolításra, ami jelentős mértékben közelebb hozza a

menopauza idejét, a hamarabb megérő diszómiás és a később érő triszómiás sejtek miatt a legutolsó ovulációk már inkább a triszómiás petesejtek közül kerülhetnek ki, s feltehetően ez az a jelenség, amit Freeman is megfigyelt (Horányi és mtsai 2018).

A hipotézis szerint lényegében bármilyen hatás, ami hosszabb távon gátolja az ovulációt (értsd: sok ovulációt gátol) előnyös hatású lehet a gyakori magzati triszómiák rizikójának csökkentésében egy később vállalt terhesség során. Sajnos ismereteink szerint a hormonális fogamzásgátló tabletták index terhesség előtti szedési hosszával kapcsolatosan a különböző nemzetközi vagy hazai adatbázisok érdemi adatokkal nem rendelkeznek, így ilyen jellegű adatokat használni nem tudunk. A fogamzásgátló tabletták elterjedésének idejében ugyanakkor más élettani és társadalmi változások is megfigyelhetők voltak: a menarche időpontja korábbra tolódott, a korábban jellemző sokgyermekes családmodell helyett a családokban csak 1 (átlagosan kevesebb, mint 2) gyermek születik, s jellemzően ők is idős anyai életkorban vállalt terhességekből. Egyes felmérések szerint – a fent említett tényezők miatt – az 1900-as évek elején egy nőnek életében kb. 150 ovulációja lehetett, míg ez a szám napjainkban (ovulációgátlás nélkül) kb. 450. Összességében tehát a hormonális fogamzásgátlók elterjedése mellett eközben más faktorok is hatással voltak az ovulációs számra, ami a kérdéskör komplexitását növeli. Egyes tényezők tehát az ovulációs szám csökkentése, míg mások a növelése irányába hatottak. A dolgozat célja, hogy a hosszabb távú ovulációgátlás feltételezett későbbi előnyös hatására hívja fel a figyelmet, s további, hasonló tanulmányok létrejöttét generálja.

6. A hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával összefüggő más betegségekre gyakorolt hatás

A dolgozatomban fontosnak tartom kitérni a fogamzásgátló tabletták más előnyös hatásaira is. A hormonális fogamzásgátló módszer megválasztásakor több egyénre szabott tényezőt is mérlegelni kell. Figyelemmel kell lenni a páciens kórtörténetében előforduló fokozott alvadási zavarral járó eseményekre, a családban halmozódást mutató trombózis előfordulására, az agyvérzés és infarktus kockázatára is. Fontos tényező a migrén aurás vagy aura nélküli előfordulása, ismert, hogy az aurával járó migrénben a hormonális fogamzásgátlás nem javasolt, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a májbetegség és az emlő rosszindulatú betegségei befolyásolják a döntést. Mindezek mellett a feltételezett és bizonyított előnyös tulajdonságainak köszönhető, protektív szerep hozzájárulhat nemcsak a fogamzásgátlásban betöltött szerepéhez, hanem más betegségek kialakulásának csökkentéséhez is.

A hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával összefüggő más betegségekre gyakorolt hatásának ismerete háttérrel szolgálhat a komplex alkalmazás jelentőségének a megértéséhez.

A hormonális fogamzásgátlók számos más betegség kialakulásának megelőzésében is szerepet játszhatnak. A statisztikai adatok alapján az OAC-nek védőhatása van a petefészek és méhtest rosszindulatú daganatainak esetében. Az OAC használat és méhnyakrák rizikó emelkedése közötti kapcsolat ellentmondásos, de a teljes rizikó az adatok alapján nem emelkedik. Szintén ellentmondásos az emlőrák és OAC használat kapcsolatreláció, az eredmények alapján nincs fokozott kockázat az OAC használat és az emlő rosszindulatú daganata között (Kaunitz és mtsai 1992). Iversen és mtsai tanulmányában 4%-os, nem szignifikáns kockázat csökkenést írt le minden rosszindulatú daganatra kiterjedően összehasonlítva az OAC-t használó és nem használó populációt. A vastagbél daganatok, az endometriumrák és petefészekrák megelőzésében egyértelműen bizonyított a rizikó csökkenés a kombinált hormonális fogamzásgátlót használók körében. Az emlőrák és méhnyakrák esetében minimális kockázat emelkedést tapasztaltak, de úgy tűnik, hogy öt évvel a hormonális

fogamzásgátló abbahagyása után ez a kockázat megszűnik. Tüdőrák rizikója is emelkedett lehet, különösen dohányzással párosulva. De Georgi és mtsai a melanoma és ösztrogén kezelés közötti összefüggések vizsgálata során arra az eredményre jutottak, hogy az ösztrogénnek protektív hatása van a melanoma kialakulását illetően. Megállapításuk szerint a hormonkezelés vagy OAC használat csökkentette a melanoma előfordulását, különösen igaz volt ez, amikor a férfi populációval vetették össze. Az emlőráknál a proliferatív folyamatokat indukáló ERalfa receptor van többségben a sejtek felszínén, addig a melanociták sejtfelszínén ERbéta expresszálódik, ami antiproliferatív hatású (de Georgi és mtsai 2017).

Cordina-Duverger és mtsai a papilláris pajzsmirigyrák előfordulásának a csökkenését tapasztalták az OAC-t használók körében. A magasabb ösztrogén- és alacsonyabb progeszteron szintek igazolódtak a papilláris pajzsmirigyrák eseteiben. Az ösztrogén receptorok (ERalfa és ERbéta) és a progeszteron receptor is másfajta előfordulást mutat a pajzsmirigy tumoros szövetében, mint a normál pajzsmirigynél (Cordina-Duverger és mtsai 2017, Liu és mtsai 2014). Az OAC hormonjának hipotalamo-hipofizeális tengelyre gyakorolt hatása miatt feltételezhető, hogy nem csak az ovariális hormontermelés expresszióját változtathatja (csökkentheti) le, hanem a pajzsmirigy irányultságú hormontermelésben is változást eredményezhet. A TBG (pajzsmirigy hormonkötő fehérje) szérum szintje emelkedik, változásokat indukálva a pajzsmirigy működésében (Chu és mtsai 2014, Huang és mtsai 2014).

A petefészek rosszindulatú daganatai általában előrehaladott állapotban kerülnek felismerésre, ritka a korai stádiumban felfedezett petefészekrák, ezért is a vezető halálok a nőgyógyászati malignus betegségek körében. Szűrése nem megoldott. Az epidemiológiai adatok alapján ritkábban fordul elő a már szült nők körében, de a szoptatás is csökkenti a kockázatát. Ennek megfelelően merült fel, hogy az ovuláció elmaradása esetleg kedvezően befolyásolhatja az előfordulását, illetve ellenkezőleg: az ovulációgátlás védhet a petefészekrák ellen. A CASH (Cancer and Steroid Hormone Study 1987) széles körben végzett elemzése is ezt a teóriát támogatja. A CASH study szerint a hormonális fogamzásgátló alkalmazásának hossza is befolyásolja a petefészekrák kockázatát. Azok, akik egy évnél rövidebb ideig használták 40%-kal csökkent az előfordulás, a tíz évnél hosszabb ideig használóknál pedig ez az érték már 80% volt (Cancer and Steroid Hormone Study 1987).

Az összes nőgyógyászati tumor közül az endometrium rosszindulatú daganatának az etológiája tisztázott a legjobban. Az ösztrogénhatás eredményeképpen alakul ki, a progeszteronhatás alulmaradása mellett. A progeszteron akár exogén (pl. OAC), akár endogén forrású felszabadulása, védőhatást jelent az endometriumrákkal szemben. A hormonális fogamzásgátló kezelés alkalmazása és progeszteron tartalmának hatása miatt csökkenti a méhtest rosszindulatú daganatának előfordulását. A CASH tanulmány az OAC használók körében 50%-os rizikó csökkenést mutatott legalább 12 hónapos használat mellett. Akárcsak a petefészekrák esetében a kockázat csökkentő hatás a szedés abbahagyása után 15 évig fennáll (Cancer and Steroid Hormone Study 1987). Kérdés merülhet fel a progeszteron védőhatást kifejtő mennyiségével kapcsolatosan, az alacsonyabb progeszteron komponens védőhatásával kapcsolatosan: Maxwell és mtsai elemzésükben adtak választ erre - a magasabb progeszteron tartalmú tabletta védőhatása fokozottabb, mint a kevesebb progeszteron tartalmúé (Maxwell és mtsai 2006).

Az OAC használat és méhnyakrák vonatkozásában három teóriát állítottak fel: (1) a méhnyakrák a szexuális élettel szoros összefüggést mutat. Az OAC használók körében több szexuális partner, és kevesebb más típusú védekezés jelenik meg. Így a szexuális úton terjedő nemi betegségek epidemiológiai aspektusai befolyásolják ezt (HPV fertőzés), (2) a méhnyakrák, mint szexuális úton terjedő betegség említése. Óvszer használat mellett a rizikó csökkenthető (Celentano és mtsai 1987), (3) a felismerésre helyezi a hangsúlyt - tüneteket produkáló méhnyakrák (invazív méhnyakrák) és méhnyakrák megelőző állapot (CIN-cervikális intraepiteliális neoplázia) - ez utóbbi tünetmentesen. Az OAC-vel való kapcsolat pedig ott ütközik ki, hogy a használók sűrűbben találkoznak orvosukkal, sűrűbben végeznek náluk méhnyakrák szűrést (Kaunitz és mtsai 1992). Más eredmények szerint hormonális fogamzásgátlók alkalmazása mellett a HPV-vel fertőzött nők körben emelkedett a méhnyakrák kockázata. A méhnyak ösztrogénfüggő szövet. Gyakorlatban az ektocervix transzformációs zónája a kiindulása a méhnyakráknak, amely rész kifejezetten hormonérzékeny (Remoue és mtsai 2003). Egy prospektív tanulmány szerint, az OAC használat és a perzisztáló CIN mellett, 6 éven belül nagyobb kockázatot jelentett az in situ méhnyakrák előfordulására. Magyarázata a hormonhatás következtében fokozódó onkogén HPV transzkripció, amely a p53 degradációt - végül pedig a hám rosszindulatú

átalakulását segíti elő (Marks és mtsai 2015). Ezzel cseng össze az eredmény is miszerint az OAC hosszú távú használata kofaktor lehet a HPV infekciót hordozó nők körében, négyszeresre emelve a méhnyakrák kockázatát (Moreno és mtsai 2002).

Az emlőrák ismert faktora a hormonális státusz. Logikusan adódik a kapcsolat az OAC és emlőrák között. Az emlőrák incidenciájának csúcsát a 70-80 éves kor körül éri el, szemben az endometrium rosszindulatú daganatával, a petefészekrákkal és a méhnyakrákkal, aminek csúcsa az 50-60 éves korosztályra tehető. A CASH study alapján nem volt kockázat növekedés az alábbi csoportokban: 15 éven keresztül OAC használat, késői első terhesség, jóindulatú emlőelváltozás az anamnézisben, nem szült nők, OAC használat az első terhesség előtt, OAC használat a múltban és fiatal korban (Cancer and Steroid Hormone Study 1987). Mégis számos ellentmondás van az OAC és emlőrák kapcsolatát illetően. Samson és mtsai 2017-es elemzése alapján, az OAC-t használók körében az emlőrák háromszor nagyobb valószínűséggel fordul elő, azokhoz képest, akik nem használtak hormonális fogamzásgátlást (Samson és mtsai 2017). Fokozottabban igaz ez triple-negatív emlő tumorok esetében - ezek a daganatok nem érzékenyek a hormonterápiára, rossz prognózisúak és gyorsan fejlődnek és újulnak ki. Li és mtsai mutattak rá, az OAC használók körében triple-negatív emlő tumor kialakulásának kockázata emelkedett, ezért célszerű a használókat szorosabban nyomon követni és emlőrák szűrést végezni (Li és mtsai 2017).

Korábban már említésre került a hormonális fogamzásgátlók előnyös hatásainál az androgén tünetek mérséklése, a petefészekcisztákra gyakorolt pozitív hatása, a diszmenorrhoea csökkentése vagy az endometriózisban kifejtett hatása. Alkalmazható a diszmenorrhoeát követő fejfájás csökkentésére is, számos fejfájással küzdő nő életminőségét lehet javítani OAC használattal. Az OAC csontokra gyakorolt hatását több tanulmány is vizsgálta: a csonttörések előfordulása és a csontsűrűség változásának tekintetében. Egy 2015-ös 14 értekezést összehasonlító elemzés nem mutatott ki kapcsolatot az OAC használat és csonttörések előfordulása között (Lopez és mtsai 2015). Dombrowski és mtsai 12970 nőt vizsgáltak az OAC használat és csontokra gyakorolt hatás kérdéskörben: retrospektív elemzésükben jutottak arra, hogy a hormonális fogamzásgátlás a csonttörések kockázatát csökkentheti (Dombrowski és mtsai 2017), tanulmányuk összecseng egy svéd munkacsoport által leírtakkal is: a

korábban alkalmazott OAC a posztmenopauzában 25%-kal csökkenti a csípőcsonttörés rizikóját (Michaëlsson és mtsai 1999).

7. Következtetések

1. Tanulmányomban elsőként tudtam megerősíteni, hogy a terhesség előtti időszakban hosszabb távon használt orális hormonális fogamzásgátlók csökkentik a Down-szindróma rizikóját idős anyai életkorban vállalt terhességek esetén. A számítások alapján szignifikáns különbség mutatkozott a fogamzásgátlók használatának hosszában a kontrollcsoport és 21-es triszómiás terhességek között. Hasonló eredményeket találtam a 18-as triszómiás vagy a 13-as triszómiás terhességek eseteiben is, azzal a különbséggel, hogy nem volt szignifikáns az eltérés. Ez utóbbira magyarázatként a kevesebb esetszám szolgálhat, figyelembe véve hogy az ovulációk számának becslése (EON) hasonló adatokat eredményezett.
2. A vizsgált populációra a dohányzási szokásokat is rávetítve arra a következtetésre jutottam, hogy nem volt szignifikáns összefüggés a dohányzás hosszát tekintve az érintett és kontrollcsoport között. A dohányzás nem befolyásolta az eredményeket.
3. A petefészken végzett műtétek a petefészek rezerv csökkenésével járnak. A műtét során azonban nincs lehetőség a diszómiás és triszómiás sejtek elkülönítésére – így az adott térfogatban lévő arányukat konstansnak lehet tekinteni. Hipotézisünket figyelembe véve a napjainkban alkalmazott petefészekműtétek nagy valószínűséggel nem befolyásolják a triszómiák előfordulási kockázatát, azonban tanulmányomból a korlátozott esetszám miatt messzemenő következtetések még nem vonhatók le.

8. Összefoglalás

A Down-szindróma a leggyakrabban előforduló autoszómális kromoszóma rendellenesség. Klasszikus értelmezés szerint a meiózis során létrejövő nondiszjunkció eredménye, az életkor előrehaladtával az előfordulása nő. Az intenzív kutatások ellenére a háttere nem tisztázott. Újabb feltételezések szerint eredetét egy másfajta mechanizmus okozhatja: a petesejt mozaicizmus modell alapján a 21-es triszómia hátterében egy premeiótikus mitózisban bekövetkező szegregációs hibát feltételezhetünk. Ezt követően egy szükségszerű (másodlagos) meiótikus nondiszjunkció eredményeképpen jönnek létre a 21-es triszómiás petesejtek, amelyek érésükben lemaradni látszanak a normális diszómiás petesejtekhez képest, így az idő előrehaladtával relatív felhalmozódásuk fokozhatja a Down-szindróma gyakoriságát előrehaladott anyai életkorban.

Az OAC használattal kapcsolatosan gyűjtött adatok feldolgozása alapján eredményeink azt mutatják, hogy a terhesség előtti időszakban hosszabb távon használt orális fogamzásgátlók csökkentik a Down-szindróma rizikóját idős anyai életkorban vállalt terhességek esetén, feltehetően azért, hogy egy kedvezőbb triszómiás/diszómiás petesejt arányt eredményeznek. Az ovuláció gátlás mellett, az apoptózis miatt a petesejtek száma ugyan csökken, azonban feltételezhető, hogy a triszómiás/diszómiás arány változatlanul marad, így ez idősebb anyai életkorban kedvezőbb lesz egy diszómiás sejt beérését illetően, csökkentve a triszómiás várandósságok előfordulását.

A Down-szindróma hátterében felvetett perikonceptonális dohányzás nem befolyásolta érdemben eredményeinket, akárcsak a petefészken végzett műtétek sem.

A Down-szindróma megelőzésére egy kockázatcsökkentő módszer megtalálása azért is nagyon fontos, mert a gyermekvállalás egyre későbbi anyai életkorra tolódik. Eredményeink előrevetítik annak a lehetőségét, hogy előrehaladott anyai életkorban, az anamnézisben szereplő hosszabb távú orális hormonális fogamzásgátlás előnyös lehet a triszómiák rizikójának csökkentésében.

9. Summary

Down syndrome is the most common autosomal chromosomal abnormality. The conventional idea is that the main problem is a nondisjunction in the meiotic cell division of the oocyte in women of advanced reproductive age. In spite of the intensive investigations the background is not clarified. Further studies hypothesized that another mechanism can be the cause: according to the oocyte mosaicism model the background of the trisomy might be a pre-meiotic mitotic chromosome segregation error. Afterwards an obligate meiotic non-disjunction will eventuate the trisomy 21 oocytes (named as a secondary non-disjunction). The number of disomic oocytes is reduced faster than the small proportion of trisomic ones, causing by an accumulation of trisomy 21 oocytes in the ovarian reserve of older women.

The longer oral contraceptive use before the pregnancy can reduce the risk of Down-syndrome in women of advanced reproductive age. According to the hypothesis the usage of oral contraceptive pill might support a favorable trisomic/disomic rate. Because of the apoptotic elimination the number of oocytes decrease, but we might suspect, that because of the inhibition of the ovulations caused by the contraceptive pills, the trisomic/disomic rate could stay unaltered and this could act against the age-related accumulation of trisomic oocytes in the ovaries, resulting in a higher fraction of disomic oocytes at advanced reproductive age.

The study did not demonstrate any potential association between the length of cigarette smoking and trisomy risk, and no association between previous ovarian operations and trisomy risk.

It is of paramount importance to lower the risk of the delivery of neonates with Down syndrome, because the average age of women at the time of their first delivery has risen in comparison with previous years. Our results anticipate an opportunity for the advanced reproductive age women with the beneficial effect of the longer oral contraceptive pill usage to decrease the occurrence of trisomic pregnancies.

10. Irodalomjegyzék

Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Sherman SL. (2009) Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet*, 125:41-52.

Arbuzova S. (1998) Why it is necessary to study the role of mitochondrial genome in trisomy 21 pathogenesis? *Down Syndrome Research and Practice*, 5:26-29.

ASRM (2004) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Hormonal Contraception: recent advances and controversies. *Steril*, 82:520-526.

Bacino CA, Lee B. Cytogenetics. In: Kliegman R, Nelson WE (szerk.) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th Edition. Elsevier/Saunders, Philadelphia 2011, pp. 394–413.

Barlow AL, Tease C, Hultén MA. (2002) Meiotic chromosome pairing in fetal oocytes of trisomy 21 human females. *Cytogenet Genome Res*, 96: 45–51.

Borsos A, Urbancsek J. A női nemi szervek élettani működése és funkcionális zavarai. In: Papp Z. (szerk.) *A szüléset-nőgyógyászat tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009:76-77.

Borsos A, Urbancsek J. Meddőség és fogamzásgátlás. In: Papp Z. (szerk.) *A szüléset-nőgyógyászat tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009:117-118.

Brook JD, Gosden RG, Chandley AC. (1984) Maternal ageing and aneuploid embryos - Evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet*, 66:41-45.

Calderoni ME, Coupey SM. (2005) Combined Hormonal Contraception. *Adolesc Med*, 16:517-537.

CASH (1987) Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction of risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med*, 316:650-655.

Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. (1987) The role of contraceptive use in cervical cancer: The Maryland Cervical Cancer Case-Control Study. *Am J Epidemiol*, 126:592-604.

Charlton BM, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Wohlfahrt J, Pasternak B, Melbye M. (2016) Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ*, 352:h6712.

Cheng EY, Chen YJ, Bonnet G, Gartler SM. (1998) An analysis of meiotic painting in trisomy 21 oocytes using fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 80:48-53.

Chu R, van Hasselt A, Vlantis AC, Ng EK, Liu SY, Fan MD, Ng SK, Chan AB, Liu Z, Li XY, Chen GG. (2014) The cross-talk between estrogen receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma in thyroid cancer. *Cancer*, 120:142–153.

Cooper KW. (1948) new theory of secondary non-disjunction in female *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 134: 179–187.

Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schwartz C, Truong T, Guénel P. (2017) Hormonal and reproductive risk factors of papillary cancer: A population-based case-control study in France. *Cancer Epidemiol*, 48:78-84.

Cuckle HS, Alberman E, Wald NJ, Royston P, Knight G. (1990) Maternal smoking habits and Down's syndrome. *10:561-567*.

Dayal M, Barnhart K. (2001) Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin Reprod Med*, 19: 295–303.

De Georgi V, Gori A, Savarese I, D'Errico A, Scarfi F, Papi F, Maio V, Covarelli P, Massi D, Gandini S. (2017) Role of BMI and hormon therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 143:1191-1197.

Dessì A, Corona L, Pintus R, Fanos V. (2018) Exposure to tobacco smoke and low birth weight: from epidemiology to metabolomics. *Expert Rev Proteomics*, 15:647-656.

Devosa I, Kozinszky Z, Vanya M, Szili K, Fáyiné Dombi A, Barabás K. (2016) Szegedi egyetemi hallgatók ismeretei a megbízható fogamzásgátlásról és a szexuális úton terjedő nemi betegségekről. *Orv Hetil*, 157: 539–546.

Ding Y, Yuan Y, Ding J, Chen Y, Zhang X, Hua K. (2015) Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve. *J Minim Invasive Gynecol*, 22: 1252–1259.

Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. (2017) Oral contraceptive use and fracture risk – a retrospective study of 12970 women in the UK. *Osteoporosis Int*, 28:2349-2355.

Eichenlaub-Ritter U. (1998) Genetics of oocyte ageing. *Maturitas*, 30:143-169.

Fabbri R, Macciocca M, Melotti C, Pasquinelli G, Vicenti R, Bacchi Reggiani ML, Terribile D, Venturoli S. (2014) Anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker in young cancer women who undergo ovarian tissue cryopreservation. *Future Oncol*, 10:1343–1351.

Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. (1992) Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 7:1342-1346.

Ford JH, MacCormac L. (1995) Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod*, 10:1397-402.

Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL. (2000) Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet*, 66:1680-1683.

Garavaglia E, Sala C, Taccagni G, Traglia M, Barbieri C, Ferrari S, Candiani M, Panina-Bordignon P, Toniolo D. (2017) Fertility preservation in endometriosis patients: anti-Müllerian hormone is a reliable marker of the ovarian follicle density. *Front Surg*, 4: 40.

Gaulden ME. (1992) Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutation Research*, 296:69-88.

German J. (1968) Mongolism, delayed fertilization and human sexual behavior. *Nature*, 217:516-518.

Ghosh S, Feingold E, Dey SK. (2009) Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction and maternal age across populations. *Am J Med Genet A*, 149:1415–1420.

Ghosh S, Hong CS, Feingold E, Ghosh P, Ghosh P, Bhaumik P, Dey SK. (2011) Epidemiology of Down syndrome: new insight into the multidimensional interactions among genetic and environmental risk factors in the oocyte. *Am J Epidemiol*, 174:1009–1016.

Henderson SA, Edwards RG. (1968) Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature*, 218:22-28.

Honorato TC, Henningsen AA, Haadsma ML, Land JA, Pinborg A, Lidegaard Ø, Groen H, Hoek A. (2015) Follicle pool, ovarian surgery and the risk for a subsequent trisomic pregnancy. *Hum Reprod*, 30: 717–722.

Hook EB, Cross PK. (1985) Cigarette smoking and Down syndrome. *Am J Hum Genet*, 37:1216-1224.

Hook EBH. Prevalence, risk, and recurrence. In: (ed.) Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. *Prenatal Diagnosis and Screening*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992:351-392.

Horányi D, Babay LÉ, Györffy B, Nagy GR. (2018) A terhességet megelőzően alkalmazott hosszabb távú orális fogamzásgátlás mint a magzati 21-es triszómia lehetséges kockázatsökkentő tényezője idős anyai életkorban vállalt terhességben. *Orv Hetil*, 28:1146-1152.

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, Györffy B, Nagy GR. (2017) Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years. *Int J Gynaecol Obstet*, 138: 261–266.

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, Györffy B, Nagy GR. (2018) Erratum to "Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years" *Int J Gynecol Obstet*, 140:258.

Huang Y, Dong W, Li J, Zhang H, Shan Z, Teng W. (2014) Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor-alpha and beta in papillary thyroid carcinoma, *BMC Cancer*, 14: 383.

Hultén MA, Öijerstedt L, Iwarsson E, Jonasson J. (2014) Maternal germinal trisomy 21 in Down syndrome. *J Clin Med*, 3:167-75.

Hulten MA, Patel S, Jonasson J, Iwarsson E. (2010) On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction*, 139: 1–9.

Hultén MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E. (2008) On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet*, 1: 21-31.

Hulten MA, Patel SD, Westergren M Papadogiannakis N, Jonsson AM, Jonasson J, Iwarsson E. (2010) The paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet*, 23:4-12.

Hunt PA, Hassold TJ. (2008) Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet*, 24:86-93.

Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. (2008) Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogenet*, 1: 26-33.

Ishikawa H, Endo A. (1995) Combined effects of maternal age and delayed fertilization on the frequency of chromosome anomalies in mice. *Hum Reprod*, 10:883-886.

Iwarsson E, Kvist U, Hulten MA.(2015) Disomy 21 in spermatozoa and the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet*, 8: 67.

Jagiello GM, Fang JS, NogawaT, Sung WK, Ducayen MB, Bowne W. (1987) Chromosome 21 behavior during fetal oogenesis in Down's syndrome. *Obstet Gynecol* 70:878-883.

Jones KT. (2008) Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update*, 14:143-158.

Källén K. (1997) Down's syndrome and maternal smoking in early pregnancy. *Genet Epidemiol*, 14:77-84.

Kaunitz AM. (1992) Oral contraceptives and gynecologic cancer: an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*, 167:1171-1176.

Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. (2000) Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet*, 67:395-404.

Kline J, Levin B. (1992) Trisomy and age at menopause: predicted associations given a link with rate of oocyte atresia. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 6:225-239.

Kline J, Levin B, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D. (1983) Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions. *Am J Hum Genet*, 35:421-431.

Li L, Zhong Y, Zhang H, Yu H, Huang Y, Li Z. (2017) Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 7:76-80.

Lidegaard Ø. (1993) Oral Contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case control study. *BMJ*, 306:956-963.

Liu J, Chen G, Meng XY, Liu ZH, Dong S. (2014) Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms, *Pathol Res Pract*, 210:830-835.

Lopez LM, Chen M, Mullins Long S, Curtis KM, Helmerhorst FM. (2015) Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies: *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD009849.

Magyar Országos Levéltár, 288. f. 5/421. ő. e.

Marks MA, Gupta S, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, Phongnarisorn C, Wootipoom V, Yuenyao P, Vipupinyo C, Rugpao S, Sriplienchan S, Gravitt PE, Celentano DD. (2015) Prevalence and correlates of HPV among women attending family- planning clinics in Thailand. *BMC Infect Dis*, 15:159.

Martin RH, Spriggs E, Ko E, Rademaker AW. (1995) The relationship between paternal age, sex ratios, and aneuploidy frequencies in human sperm, as assessed by multicolor FISH. *Am J Hum Genet*, 57:1395–1399.

Martin-DeLeon PA, Williams MB. (1987) Sexual behavior and Down syndrome: the biological mechanism. *Am J Med Genet*, 27:693-70.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. (2001) Periconceptual exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *J Perinat*, 21:288–292.

Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B, Risinger JI, Dainty L, Marchbanks PA, Berchuck A, Barrett JC, Rodriguez GC. (2006) Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial risk. *Gynecol Oncol*, 103:535-540.

McAuliffe ME, Williams PL, Korrick SA, Altshul LM, Perry MJ. (2012) Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p, p'-DDE and sperm sex-chromosome disomy. *Environ Health Perspect*, 120:535–540.

Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. (1980) Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30- microgram oestrogen preparations. *Br Med J*, 280:1157-1161.

Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S.(1999) Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case control study. *Lancet*, 353:1481-1484.

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. (2002) International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 359: 1085–1092.

Nagy GR, Gyórfy B, Nagy B, Rigó J Jr. (2013) Lower risk for Down syndrome associated with longer oral contraceptive use: a case-control study of women of advanced maternal age presenting for prenatal diagnosis. *Contraception*, 4:455-458.

Papp Z, Hajdu J. Congenitalis anomaliák, intrauterin (connatalis) infectiók. In: Papp Z. (szerk.) *A szülészeti-nőgyógyászati tankönyv*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009:429–430.

Papp Z, Tóth Z. Fogamzás és élettani terhesség. In: Papp Z. (szerk.) *A szülészeti-nőgyógyászati tankönyv*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009: 130-131

Pásztor N, Hegyi BE, Badó A, Németh G. (2017) Férfi hormonális fogamzásgátlás: múlt, jelen, jövő. *Orv Hetil*, 46: 1819–1830.

Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD. (2018) Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *J Assist Reprod Genet*, 35:265-271.

Ray A, Hong CS, Feingold E, Ghosh P, Ghosh P, Bhaumik P, Dey S, Ghosh. (2016) Maternal telomere length and risk of Down syndrome: Epidemiological impact of smokeless chewing tobacco and oral contraceptive on segregation of chromosome 21. *Public Health Genomics*, 19: 11–18.

Remoue F, Jacobs N, Miot V, Boniver J, Delvenne P. (2003) High intraepithelial expression estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 189:1660–1665.

Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemeister FB, Weier HU, Cassel MJ, Wilson G, Eskenazi B, Wyrobek AJ. (1997b) Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet*, 16:74–78.

Robbins WA, Vine MF, Truong KY, Everson RB. (1997a) Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to assess effects of smoking, caffeine, and alcohol on aneuploidy load in sperm of healthy men. *Environ Mol Mutagen*, 30:175–183.

Rodrigo L, Rubio C, Mateu E, Simón C, Remohí J, Pellicer A, Gil-Salom M. (2004) Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*, 19:118–123.

Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. (1995) Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception*, 51:283–8.

Sadler TW. Gametogenesis: A csírasejtek átalakulása férfi és női ivarsejtekké in: Orvosi embriológia. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2018:35-50.

Salihoğlu KN, Dilbaz B, Cırık DA, Ozelci R, Ozkaya E, Mollamahmutoğlu L. (2016) Short-term impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve tests in bilateral and unilateral endometriotic and nonendometriotic cysts. *J Minim Invasive Gynecol*, 23: 719–725.

Samson ME, Adams SA, Mulatya CM, Zhang J, Bennett CL, Hebert J, Steck SE. (2017) Types of oral contraceptives and breast cancer survival among women in Medicaid: a competing-risk model. *Maturitas*, 95:42-45.

Shimada TG, Watanabe G, Ingalls TN. (1980) Trisomies and triploidies in hamster embryos: induction by low-pressure hypoxia and pH imbalances. *Arch Environ Health*, 35:101-105.

Tease C, Fisher G. (1991) The influence of maternal age on radiation-induced chromosome aberrations in mouse oocytes. *Mutat Res*, 262:57-62.

Tease C, Fisher G. (1989) Further examination of the production-line hypothesis in mouse foetal oocytes. II. T(14;15)6Ca heterozygotes. *Chromosoma*, 93:447-45.

Tempaldo C, Vidal F, Estop A. (2011) Aneuploidy in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res*, 133:91-99.

Tischler J. (2006) Az Infecundin-sztori, 1967. <http://beszelo.c3.hu/cikkek/az-infecundin-sztori-1967>

Torfs CP, Christianson RE. (2000) Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. *Am J Epidemiol*, 152:1185-1191.

Uchida IA, Lee CPV, Byrnes EM. (1975) Chromosome aberrations induced in vitro by low doses of radiation: nondisjunction in lymphocytes of young adults. *Am J Hum Genet*, 27:419-429.

Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, Liebaers I, Van Steirteghem A. (2000) Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod*, 15:351–365.

Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, Allran K, Taft L, Pettay D, Khoury MJ, Erickson JD, Freeman SB. (1999) Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population- based case–control study. *Genet Med*, 1:80–88.

11. Saját publikációs jegyzék

11.1 Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

Horányi D, Babay LÉ, Györffy B, Nagy GR. (2018) A terhességet megelőzően alkalmazott hosszabb távú orális fogamzásgátlás mint a magzati 21-es triszómia lehetséges kockázatsökkentő tényezője idős anyai életkorban vállalt terhességben. *Orv Hetil*, 25:1008–1014.

IF: 0,564

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J, Györffy B, Nagy GR. (2017) Extended oral contraceptive application suppresses trisomy prevalence in women over 35 years of age. *Int J Gynaecol Obstet*, 138:261-266.

IF:2,072

Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, Györffy B, Nagy GR. (2018) Erratum to "Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years": [*Int J Gynecol Obstet* 138(2017) 261-266]. *Int J Gynaecol Obstet*, 140:258.

Babay LÉ, Horányi D, Györffy B, Nagy GR. (2019) On the origin of trisomy 13 Patau syndrome: evidence for the Oocyte Mosaicism Selection. *Acta Obstet Gynecol Scand*, elfogadva.

IF: 2,741

11.2. Az értekezés témájában megjelent előadások

Horányi D, Nagy GR. (2019) A fogamzásgátló tabletták előnyös mellékhatásairól. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanfolyama és XIV. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok 21. old.

Horányi D, Nagy GR (2017) A fogamzásgátló tabletták előnyös mellékhatásairól. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanfolyama és XIII. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 22. old.

Horányi D, Nagy GR. (2016) A petefészek mozaicizmus modell. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanfolyama és XII. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 28. old.

Nagy GR, Györffy B, Horányi D, Babay LÉ, Nagy B, Rigó J Jr. (2015) Longer oral contraceptive use might be associated with lower risk for Down syndrome. The 22nd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), All About Women's Health. Congress Program p.101.

Horányi D, Nagy GR. (2015) A petefészek mozaicizmus modell. Fiatal Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanfolyama és XI. Kongresszusa, Kecskemét. Absztraktok: 27. old.

11.3. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent közlemények

Vass T, Zaránd A, Horányi D, Harsányi L. (2018) Diverticulosis and diverticulitis of the vermiform appendix. Report of a case and review of the literature. *Orv Hetil*, 159:768-772.

IF: 0,564

Horányi D, Várkonyi A, Nagy GyR, Bodó I, Masszi T. (2016) Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuriával szövődött várandósság ritka esete. *Orv Hetil*, 157:916-918

IF: 0,349

Babay EL, Horányi D, Rigó J, Nagy GyR. (2015) Új generációs szekvenálás és használata az aneuploidiák nem invazív praenatalis vizsgálatában. *Orv Hetil*, 156: 1041-1048.

IF:0,291

Koiss R, Babarcsi E, Jenei C, Göcze P, Horányi D, Siklós P. (2012) Repeat conisation or HPV test? What should be done if histology of the primary conisation requires a second conisation? *Eur J Gynaecol Oncol*, 33:134-137.

IF:0,577

Ungár L, Pálfalvi L, Tarnai L, Horányi D, Novák Z. (2011) Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: experience with a 5 year follow-up. *Gynecol Oncol*, 123:337-41.

IF:3,888

Horányi D, Koronka G, Siklós P. (2010) Jóindulatú méhizomdaganat okozta fájdalom csillapítása a várandósságban” esettanulmány. Magyar Noorv Lapja, 73:61-62.

Horányi D, Koiss R, Babarczi E, Siklós P. (2011) A szeméremtest rosszindulatú daganatának kezelésében alkalmazott őrszem nyirokcsomó eltávolítással szerzett tapasztalataink. Magyar Noorv Lapja, 74:34-38.

Horányi D, Koiss R, Babarczi E, Siklós P. (2011) A petefészek ivarléc-stroma eredetű daganatainak kezelésével szerzett tapasztalataink. Nőgyógyászati Onkológia, 16:40-44.

Horányi D, Koiss R, Nagy GyR, Babarczi E, Siklós P. (2015) Szükséges-e a hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása emlőrákban, ha az őrszemnyirokcsomó bármilyen áttéte észlelhető? Nőgyógyászati Onkológia, 20:4-6.

Könyvfejezet:

Pálfalvi L, Horányi D, Ungár L. Korszerű technológia és karbantartott indikációs kör a méhtestrák endoszkópos sebészetében. in: Gerő Gy és Molnár-G. B (szerk.), Nőgyógyászati laparoszkópia és hiszteroszkópia, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017: 289-293.

Összesített impact factor - IF: 10,191

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik a doktori munkám során személyes támogatásukkal a segítségemre voltak:

- témavezetőmnek Dr. med habil. Nagy Gyula Richárdnak, akinek irányításával a doktori munkám elkészülhetett, mérhetetlen türelmével és motiváló személyiségével állandó támaszt jelentett
- programvezetőmnek Prof. Dr. Rigó János egyetemi tanárnak, aki munkám során végig támogatott
- Dr. Magyar Zoltán osztályvezető főorvosnak, aki lehetőséget adott a doktori munkám kivitelezésére
- a Péterfy Sándor utcai Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályának munkatársainak, akiknek olykor a hiánnyal kellett számolni, amikor visszavonultam az értekezést elkészíteni

Végül, de nem utolsósorban köszönöm barátaimnak, családomnak a támogatást, különösen fiamnak, Ádámnak, aki türelemmel X-boxozott amíg tudományos munkámmal voltam elfoglalva.

Köszönettel tartozom korábbi munkahelyem összes dolgozójának is a korábbi Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán (ma Dél-Pesti Centrum Kórház).

