

# MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

## Genetikai, fejlődési rendellenességek vizsgálata a reprodukció, a terhesség során

Dr. Beke Artúr



Budapest, 2026

## TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS.....	4
2.	CÉLKITŰZÉSEK.....	7
2.1.	Prenatális ultrahangvizsgálattal kimutatott major és minor magzati anomáliák és genetikai vizsgálatuk.....	7
2.2.	Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén.....	8
2.3.	Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata és új statisztikai módszer bevezetése .....	8
2.4.	Polyhydramnion és oligohydramnion vizsgálata és új statisztikai módszer bevezetése	8
2.5.	Magzati fejlődési rendellenességeket okozó teratogén kórokozók vizsgálata.....	9
2.6.	Primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata .....	9
2.7.	A környezeti faktorként szereplő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában .....	10
3.	MÓDSZEREK.....	10
3.1.	Major és minor magzati anomáliák genetikai vizsgálata .....	10
3.1.1.	Subcutan oedema vizsgálata .....	11
3.1.2.	Plexus chorioideus cysta citogenetikai vizsgálata.....	12
3.2.	Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén.....	13
3.3.	Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata - új statisztikai módszer alkalmazása.....	15
3.4.	Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal – új statisztikai módszer kidolgozása .....	16
3.5.	Teratogén hatású méhen belüli infekciók prenatális vizsgálata.....	17
3.5.1.	Méhen belüli magzati infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén végzett szerológiai vizsgálatok .....	17
3.5.2.	Toxoplasma friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése.....	18
3.5.3.	Cytomegalovirus friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése.....	19
3.6.	Primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata .....	19
3.6.1.	Primer petefészek-elégtelenségben (POI) az FMR1 gén premutáció vizsgálata és a CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározása .....	21
3.6.2.	FMR1 premutáció maternális és paternális öröklődésmenetének vizsgálata, a szülők vizsgálatával.....	22

3.6.3.	Az Xq kritikus régióinak molekuláris citogenetikai elemzése primer petefészek-elégtelenségben kromoszomális mikroarray-analízissel (CMA).....	22
3.6.4.	Primer petefészek-elégtelenséggel összefüggő gének vizsgálata újgenerációs szekvenálással (NGS).....	23
3.7.	A környezeti faktorként szereplő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában .....	24
4.	EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS .....	24
4.1.	Prenatális ultrahangvizsgálattal kimutatott major és minor magzati anomáliák és genetikai vizsgálatuk.....	24
4.1.1.	Subcutan oedema esetén a különböző entitások citogenetikai vizsgálata.....	24
4.1.2.	Plexus chorioideus cysta vizsgálata - figyelembe véve az egyoldali vagy kétoldali eltérést és a cysta méretét .....	26
4.2.	Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén.....	27
4.3.	Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata.....	29
4.4.	Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal .....	32
4.5.	Magzati fejlődési rendellenességet okozó méhen belüli infekciók prenatális vizsgálata .....	34
4.5.1.	Magzati infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén szerológiai vizsgálattal kimutatott friss toxoplasma és CMV fertőzések.....	34
4.5.2.	Toxoplasma friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése.....	36
4.5.3.	Cytomegalovirus friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése.....	38
4.6.	A reprodukciót befolyásoló primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata ....	40
4.6.1.	Primer petefészek-elégtelenség (POI) és az FMR1 gén CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározása.....	40
4.6.2.	FMR1 gén maternális és paternális premutáció öröklődésmenetének vizsgálata 41	
4.6.3.	Az Xq kritikus régióinak molekuláris citogenetikai elemzése primer petefészek-elégtelenségben kromoszomális mikroarray-analízissel (CMA).....	42
4.6.4.	Primer petefészek-elégtelenséggel összefüggő gének vizsgálata újgenerációs szekvenálással (NGS).....	43
4.7.	A környezeti faktorként szereplő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában .....	44
5.	EREDETI MEGFIGYELÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	45
6.	Köszönetnyilvánítás .....	49
7.	Saját közlemények.....	50
	Tudománymetriai adatok.....	55

## 1. BEVEZETÉS

A prenatalis diagnosztika rohamosan fejlődő tudományág, mely magában foglalja a szülészetet, a genetikát, a képalkotó eljárásokat, a neonatológiát, a patológiát, fetopatológiát, valamint molekuláris biológia és ritka betegségek mellett a multidiszciplináris konzíliumok során az egyéb társszakmák gyermekgyógyászati ágainak tudományterületét is: így a gyermeksebészetet, gyermekkardiológiát, szívsebészetet, a gyermeknefrológiát, az ortopédiát, a neurológiát, az idegsebészetet. A szülészet fejlődésével az asszisztált reprodukciós eljárások is egyre nagyobb szerephez jutnak, ezáltal hatással vannak a szülészeti ellátásra és a prenatalis diagnosztikára is.

A szülészetben a klasszikus értelmezésben beszélünk orvosi genetikáról, ugyanis a fejlődő magzat nemcsak a szülőktől örökölheti a fejlődési rendellenességet, vagy új mutáció révén alakulhat ki benne rendellenesség. Tehát nem csak genomikai oka lehet a fejlődési rendellenességeknek, hanem okozhatják teratogén ártalmak, noxák is. A különböző ártalmak, amelyek fejlődési rendellenességet okozhatnak, valamilyen szinten beavatkoznak, hatással vannak az adott szerv fejlődésére, és okoznak fejlődési rendellenességet. Az adott rendellenességgel akkor is foglalkoznunk kell a szülészetben, gyermekgyógyászatban, szülészeti genetikai szakterületen, ha nem ismert a kórereditet vagy multifaktoriális kórereditről van szó. A szülészeti genetikai ellátás körét bővítik a napjainkban rendelkezésre álló különböző genetikai szűrések, tesztek, amelyek alkalmazása szintén genetikai tanácsadás keretében kell, hogy történjen. Ezért ebben a tágabb értelemben foglalkozunk a genetikával, prenatalis diagnosztikával.

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán működő szülészeti genetikai, prenatalis diagnosztikai központ számos esetben országos terciér centrumként látja el a várandósokat. Az egészségügyi ellátás fontos részét képezi a fejlődési rendellenességek prenatalis szűrése, felismerése, előfordulásuk lehetséges csökkentése. Az intrauterin szűrő és diagnosztikus eljárások, a terhesség alatti ultrahang-szűrések, a prenatalis diagnosztikai centrumban rendelkezésre álló citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatok lehetővé teszik a genetikai rendellenességek jelentős részének korai, méhen belüli felismerését. A Magyarországon működő terhesgondozási rendszer és a ráépülő genetikai tanácsadási rendszer hatékonyságának egyik fontos fokmérője, hogy szűrés nélkül 4%-ban fordulnának elő a megszületéskor rendellenességek. Ez az arány az eredményes prenatalis gondozás következtében csak 0,9%.

A méhen belüli magzat rendellenességeinek magas hányadát képezik a kromoszóma-rendellenességek. Az autoszomális triszómiák és a kiegyensúlyozatlan átrendeződések súlyos multiplex malformációs szindrómákat és szellemi fogyatékoságot okozhatnak. Magas a méhen belüli elhalás aránya is. A kromoszóma-rendellenességek által okozott betegségek többnyire súlyosak, az esetek egy részében a posztnatális élettel összeegyeztethetetlen elváltozásokkal társulnak. A nemi kromoszómák számbeli eltérése (aneuploidiája) esetén nem emelkedik számottevően a perinatális mortalitás, kivéve az X-monoszómia esetén. A korai vetélések esetén a kromoszóma-rendellenességek aránya 60%, a közepidős vetélések esetén 6%, míg a halvaszülések esetén 4-5%.

A subcutan oedemával járó elváltozások (tarkótáji oedema, cysticus hygroma, non-immun hydrops) növelik a kromoszóma-rendellenességek kockázatát, ugyanakkor felhívhatják a figyelmet intrauterin infekció gyanújára, magzati anaemiával járó kórképekre, a magzati keringés, a magzati szív anatómiai eltéréseire. A subcutan oedema esetén a kromoszóma-rendellenességek vonatkozásában az irodalmi adatok ellentmondóak voltak, és széles határok között mozogtak az eredmények. Egyes közleményekben a határértéket meghaladó tarkóredő esetén a kromoszóma-rendellenesség aránya 20% fölötti volt, ennek oka az volt, hogy nem különítették el a különböző entitásokat, összevontan kezelték a cysticus hygromával. Az irodalmi adatok alapján non-immun hydrops esetén a szerzők egy része nem különítette el egyértelműen azon eseteket, amikor a non-immun hydrops cysticus hygromával vagy cysticus hygroma nélkül fordult elő, ezért az eredmények – bár magas értékek mentén – de széles határok között mozognak. A dolgozatban célul tűztem ki, hogy a különböző entitások esetén pontos kockázatbecslést adunk a kromoszóma-rendellenességek vonatkozásában, lehetővé téve a házaspár pontos felvilágosítását.

A koponya és agy ultrahangeltérései közül a plexus chorioideus cysta szerepének vizsgálata került előtérbe. Plexus chorioideus cysta esetén ellentmondásosak voltak irodalmi adatok, és megoszlottak a vélemények annak vonatkozásában, hogy a plexus chorioideus cysta jelenléte önmagában indokolja-e a magzati kromoszóma-vizsgálatot. A dolgozatban fontosnak tartottam annak a meghatározását, hogy a különböző méretű plexus chorioideus cysták esetén mely kromoszóma-rendellenességek kockázata emelkedik.

A leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség a 21-es triszómia az értelmi fogyatékoság fő genetikai oka. A kórkép gyakran társul veleszületett szívfejlődési rendellenességgel. Tekintettel arra, hogy a szívfejlődési rendellenességek a morbiditás és a mortalitás jelentős részéért felelősek 21-es triszómia esetén is, kimutatásuk pre- és posztnatálisan is alapvető. Ráadásul, a prenatális ultrahangvizsgálat során felismert magzati szívfejlődési rendellenességek önmagukban is segíthetik a triszómia méhen belüli diagnózisát és egyben befolyásolják a méhen

belüli és a posztnatális prognózist, befolyásolhatják a házaspárt döntését is várandósságról. Fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogy a 21-es triszómia milyen arányban társul szívfejlődési rendellenességgel, annak tükrében, hogy a korábbi vizsgálatok nem tartalmazták a fetopatológiai vizsgálatok eredményeit.

A prenatális diagnosztikában, a magzati rendellenességek felismerésében nagy szerepe van az ultrahangvizsgálatnak, azonban minden prenatális diagnosztikai vizsgálatnak vannak korlátai. Fontos annak ismerete, hogy melyek azok a fejlődési rendellenességek, amelyek nagy bizonyossággal kimutathatóak már prenatálisan is az ultrahangvizsgálattal, és melyek azok, amelyeknek kimutatása csak részben vagy esetleg egyáltalán nem lehetséges a szülést megelőzően. A várandósok, házaspárok megfelelő tájékoztatásához fontos annak az ismerete, hogy az adott rendellenesség milyen hatékonysággal vizsgálható. Fontosnak tartottuk, hogy megvizsgáljuk, hogy a megszületés utáni vizsgálatok vagy a patológiai, fetopatológiai vizsgálatok alapján igazolt fejlődési rendellenességek milyen arányban kerülnek felismerésre a prenatális ultrahang során. A hatékonyság vizsgálatára új statisztikai módszert alkalmaztunk.

Számos magzati rendellenesség felismerését segíti, hogy együtt járhat a magzatvíz mennyiségének változásával, akár átlagosnál kevesebb, akár több magzatvíz formájában. A dolgozatban célul tűztem ki annak vizsgálatát, hogy a neonatológiai, patológiai és fetopatológiai vizsgálatok során igazolt magzati rendellenességek milyen arányban társulnak polyhydramnionnal vagy oligohydramnionnal. A társulás gyakoriságának vizsgálatra új statisztikai módszert vezettünk be.

A várandósgondozás során fontos mindazon anyai infekciók ismerete, amelyek esetén a kórokozó átjuthat a lepényen keresztül és az intrauterin magzat infekcióját idézheti elő. Különösen azon teratogén infekcióknak van jelentősége, ahol a méhen belüli magzat maradandó károsodása, fejlődési rendellenessége jöhet létre. Ilyen kórokozó a *Cytomegalovirus* és *Toxoplasma gondii*. A két kórokozó vizsgálata a klasszikus TORCH panel része. A korábbi irodalmi adatok alapján nem egyértelmű, hogy egyes infekcióra utaló ultrahangeltérés esetén milyen arányban mutatható ki a háttérben anyai szerológiai vizsgálattal friss CMV vagy *Toxoplasma* fertőzés. Ezért célul tűztük ki, hogy az infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén szerológiai vizsgálatot végzünk. Anyai friss fertőzés esetén magzatvíz-mintavétel történt és a kórokozó DNS kimutatásra PCR vizsgálatot végeztünk. Az anyai friss fertőzés esetén neonatológiai utánkövetés is történt.

Hazánkban és a nyugat-európai államokban is demográfiai gondot jelent a népesség fogyása, a korfa előregedése. Csökken a gyermekvállalás, a szülési/születési statisztikák romló eredményekről számolnak be. Az egyre idősebb anyai életkorban vállalt várandósságok mellett szembesülnünk kell azon esetekkel, amikor a petefészek korai kimerülése várható. Ilyen

esetekben már a petefészek leállása előtt fontos kimutatni ezt a kockázati tényezőt. A petefészek korai kimerülésének előjelzésével a nő és a gondozását végző egészségügyi személyzet már idejében felkészülhet, és amennyiben indokolt egyéb beavatkozásokkal segíthető elő a kívánt terhesség létrejöttét, mielőtt a petefészek működés leállna. Ezért olyan új vizsgálati módszereket vezettünk be, amellyel a POF/POI betegségek kockázatának molekuláris diagnózisa gyors és megbízható módon valósul meg.

Napjainkban a környezeti hatások vizsgálata előtérbe került. Magyarország ismételt bekapcsolódása az űrhajózásba felerősítette az érdeklődést az egészségügy területén is a tágabb értelemben vett környezeti hatások, így a kozmikus háttérsugárzás szerepének vizsgálata iránt. Ezen vizsgálatok azért is fontosak, mert meghatározhatják a jövőbeni űrhajósok egészségére veszélyt jelentő tényezőket, és a károsító hatások feltérképezése segíthet a lehetőség szerinti védelem kidolgozásában. A Magyar Tudományos Akadémia (újabb nevén HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontjával együttműködve egy lehetséges etiológiai faktorként vizsgáltuk a kozmikus háttérsugárzás összefüggését az X-monoszómiák előfordulásával.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

### **2.1. Prenatális ultrahangvizsgálattal kimutatott major és minor magzati anomáliák és genetikai vizsgálatuk**

Az irodalmi adatok számos ultrahangeltérés esetén ellentmondásosak, az eredmények széles határok között mozogtak azzal kapcsolatban, hogy bizonyos ultrahangeltérések esetén milyen arányban mutatható ki magzati kromoszóma-rendellenesség.

1. Célul tűztem ki annak vizsgálatát, hogy a subcutan oedemával járó elváltozásoknál különböző entitásainál hogyan változik a kromoszóma-rendellenesség kockázata, ha külön vizsgáljuk a tarkótáji oedemát, cysticus hygromát, non-immun hydrops eseteit, valamint azon eseteket, amelyeknél a non-immun hydrops a cysticus hygromával társulva fordult elő.

2. A koponya és az agy eltérései közül a célul tűztem ki a plexus chorioideus cysta vizsgálatát: milyen genetikai kockázatot jelent, hogyan befolyásolja a kromoszóma-rendellenességek előfordulását, ha az elváltozás egyoldali vagy kétoldali, illetve milyen méretű cysta növeli a kromoszóma-rendellenesség kockázatát. A cysta mérete kihatással van-e a kromoszóma-rendellenességek típusára és megoszlására.

## **2.2. Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén**

Két egymást követő 10 éves időszak összehasonlításával elemeztük a prenatális eredmények trendjeit, vizsgáltuk a 21-triszómiával társult szívfejlődési rendellenességek összefüggéseit. Célunk volt, hogy megvizsgáljuk a következőket:

1. Milyen gyakorisággal fordulnak elő a 21-triszómiához társult strukturális és nem-strukturális szívrendellenességek?
2. A 21-triszómiához társuló cardiovascularis rendellenességeket a prenatális ultrahangvizsgálat és a fetopatológiai feldolgozás hogyan képes felismerni?
3. Hogyan változott a vizsgált 20 éves periódusban a 21-triszómiához társuló szíveltérések prenatális felismerése?

## **2.3. Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata és új statisztikai módszer bevezetése**

Célunk a prenatális ultrahang-diagnosztika hatékonyságának vizsgálata volt az újszülöttkorban felismert, illetve patológiai, fetopatológiai vizsgálattal kimutatott fejlődési rendellenességek kimutatásában.

A vizsgálat során célul tűztük ki a következők vizsgálatát:

1. Milyen hatékonysággal sikerült kimutatni a rendellenességeket ultrahangvizsgálattal?
2. Mennyiben társultak az egyes szervrendszerek eltérései kromoszóma rendellenességgel?
3. Milyen gyakran fordultak elő az egyes rendellenességek multiplex malformáció részeként?
4. Mennyire jellemezte jól az általunk bevezetett Bizonytalansági faktor  $F(B)$  és Nehézségi faktor  $F(N)$  a rendellenességek felismerésének nehézségeit?

## **2.4. Polyhydramnion és oligohydramnion vizsgálata és új statisztikai módszer bevezetése**

Az irodalmi adatokban a szervcsoporton belüli rendellenességek közül néhány szerepel a polyhydramnionnal vagy oligohydramnionnal társuló rendellenességek között, azonban a szervcsoportokon belül nem minden rendellenességet vizsgáltak meg ilyen szempontból.

1. Annak jellemzésére, hogy az adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion mennyire jellemzően társul, a statisztikai számításokhoz kidolgoztuk a „Társulási faktor”-t (TF).

2. Célul tűztük ki, annak vizsgálatát, hogy a magzatvíz mennyiségi rendellenességei hogyan befolyásolják a magzati rendellenesség felismerhetőségét.

## **2.5. Magzati fejlődési rendellenességeket okozó teratogén kórokozók vizsgálata**

A várandósság alatt toxoplasma és CMV friss fertőzés esetén a korábbi irodalmi adatok alapján nem volt egyértelmű, hogy egyes infekcióra utaló ultrahangeltérés esetén milyen arányban mutatható ki a háttérben anyai szerológiai vizsgálattal friss CMV vagy toxoplasma fertőzés.

1. Célul tűztük ki, hogy magzati infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén megvizsgáljuk, hogy az elvégzett szerológiai vizsgálatok milyen arányban utalnak friss CMV vagy toxoplasma fertőzésre.

2. Célul tűztük ki, hogy amennyiben az anyai szerológiai vizsgálat friss fertőzést igazol magzatvíz-mintavétellel és PCR technikán alapuló kórokozó DNS kimutatásával megvizsgáljuk, hogy milyen arányban mutatható ki a toxoplasma és CMV a magzatvízben.

3. További célunk volt annak elemzése, hogy amennyiben nem mutatható ki a magzatvízből a kórokozó, milyen arányban döntenek a házaspárok a terhesség kiviselése mellett.

4. Amennyiben egyéb okból vagy ultrahangeltérés miatt végzett szerológia során friss CMV vagy toxoplasma fertőzés igazolódik, vizsgáltuk, hogy milyen az ultrahangeltérések előfordulási aránya.

5. Továbbá célul tűztük ki a várandósság kimenetelének vizsgálatát, valamint a neonatológiai utánkövetés eredményeinek elemzését.

## **2.6. Primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata**

A nők családtervezési szándékait jelentősen befolyásolja, ha a petefészek korai kimerülése következik be. Ezért a fontos népegészségügyi kérdésként szerepet játszó primer petefészek-elégtelenség (POI) vizsgálata során a következő célokat határoztuk meg:

1. Célunk volt, hogy magyarországi nőgyógyászati POI betegek mintáiban elsőként megvizsgáljuk az FMR1 gén promoter régiójában található (CGG)<sub>n</sub> ismétlődések (repeat) szám

növekedésének kimutatása, a premutációs állapot igazolása és a trinukleotid ismétlődés számának meghatározása.

2- Célul tűztük ki, hogy az FMR1 premutációs betegek családtagjainak vizsgálatával feltérképezzük az apai (paternally inherited premutation - PIP) és az anyai (maternally inherited premutation - MIP) eredetet.

3. Célul tűztük ki, hogy az X-kromoszómán a deléciók töréspontjának meghatározására POI betegeknél Magyarországon első alkalommal kromoszomális mikroarray-analízist (CMA) vizsgálatot végzünk.

4. Célul tűztük ki, hogy a negatív citogenetikai, FMR1 gén vizsgálattal rendelkező POI betegeknél újgenerációs szekvenálással (NGS) vizsgálatot végzünk, melynek során az X- és az autoszomális kromoszómákon található POI-kandidáns gének potenciális szerepét vizsgáljuk a kórkép etiológiájában, hozzájárulva a hatékonyabb diagnosztikához.

## **2.7. A környezeti faktorként szereplő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában**

A Magyar Tudományos Akadémia (újabb nevén HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontjával együttműködve végzett kutatásunk során a következő célokat tűztük ki:

1. Célul tűztük ki, hogy a nemi kromoszómák számbeli rendellenességei közül az X-monoszómia előfordulását vizsgáljuk a környezeti faktorként szerepet játszó kozmikus háttérsugárzás függvényében.

2. A célunk volt, hogy a feltételezésünket alátámasztandó, korrelációt mutassunk ki az X-monoszómiák aránya és a környezeti faktorként szerepet játszó kozmikus háttérsugárzás mértéke között.

## **3. MÓDSZEREK**

### **3.1. Major és minor magzati anomáliák genetikai vizsgálata**

Az **ultrahangvizsgálatok** a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, később Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai részlegének Ultrahang Laboratóriumában történtek a Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság által kidolgozott szakmai protokollok alapján és az érvényes szakmai irányelveknek, valamint a

Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság (ISUOG) irányelveknek megfelelően.

**Statisztikai módszerek.** A statisztikai elemzéseket a SPSS és SAS 9.4 szoftver segítségével végeztük. A bináris kategorikus adatok esetében a szignifikancia számításánál a Khi-négyzet próbát ( $\chi^2$ ) és a Fisher-féle exact tesztet alkalmaztuk.  $P < 0,05$  esetén statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat kategorikus adatok esetében arányok és százalékok, folyamatos változók esetében pedig átlagok és 95%-os konfidenciaintervallumok formájában mutattuk be. A dolgozatban alkalmazott egyéb statisztikai módszereket az alábbiakban bemutatott módszereknél írjuk le.

### ***3.1.1. Subcutan oedema vizsgálata***

A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti Klinikáján 10 év alatt ultrahangeltérések miatt végzett kromoszóma-vizsgálatok eredményeit dolgoztuk fel. Az ultrahangeltérések közül vizsgáltuk a subcutan oedemával járó elváltozásokat (tarkótáji oedema, cysticus hygroma, non-immun hydrops) vizsgáltuk.

Az első trimeszterben a tarkóredő mérése során a mediansagittalis síkban a nyaki gerinc feletti lágyrészek és a bőr belső felszíne közötti távolságot mértük, 3 mm-es határtéktől felajánlottuk a kromoszóma-vizsgálatot. A második trimeszterben a mérés a transversalis síkban történt a kisagy magasságában, a cysterna magnát magában foglaló metszeten, a bőr külső felszínétől a csont külső felszínéig terjedő lágy szövetek vastagságát mértük, 5 mm-es határértéktől ajánlottuk fel a kromoszóma-vizsgálatot. Hygroma colli cysticumnak (cysticus hygromának) tekintettük az elváltozást, amennyiben a nyak magasságában egyértelműen elkülönülő folyadékgyülem kiegészült a típusos középvonali sővényezettséggel (septatio). Non-immun hydrops-nak tekintettük a kórképet, ha a magzati subcutan réteg vastagsága meghaladta az 5 mm-t, a magzat testüregeiben folyadékgyülem volt látható, és nem volt kimutatható az anyai ellenanyag vizsgálat során magzati vörösvértest elleni antitest.

Ultrahangeltérések esetén a genetikai tanácsadás keretében a házaspárt részletesen felvilágosítottuk a kromoszóma-rendellenességek kockázatáról, és a felvilágosítás után - az invazív beavatkozás kockázatának ismeretében – a házaspár döntött a vizsgálat igénybevételéről.

A kromoszóma-vizsgálat céljából végzett invazív beavatkozások többsége **genetikai amniocentézis (GAC)** volt, melyet a várandósság 15-21. hete között végeztünk. A beavatkozás előtt részletes ultrahangvizsgálatot végeztünk. Meghatároztuk a pontos terhességi kort, a menstruáció első napjához és a mért biometriai adatokhoz viszonyítva. A lepény

elhelyezkedését, a magzatvíz mennyiségét is vizsgálva kijelöltük a behatolás pontos helyét. A műtéti terület dezinficiálását követően folyamatos ultrahangkontroll mellett végeztük az amnionúr punctióját. Minden esetben kb. 8-10 ml magzatvizet nyertünk.

A kromoszóma-vizsgálatok kisebb hányada **chorionboholy-mintavétellel (CVS)** történt, melyet az első trimeszterben végeztünk a várandósság 10-13. hetében. A vizsgálatok az amniocentézishez hasonlóan valamennyi esetben transabdominalis behatolásból történtek.

**Citogenetikai vizsgálat G-sávozással.** A magzatvíz- és chorionboholy-mintákból az I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Citogenetikai Laboratóriumában citogenetikai feldolgozás történt. A magzatvízből nyert mintákat előzetes sejtenyésztes után, a chorionboholy-mintákat tenyésztés nélkül (a közvetlen mitotikus aktivitást kihasználva) vagy tenyésztés után vizsgáltuk. Legalább 2 tenyészetből származó minimum 10 metafázis elemeztünk G-sávozással. Az esetek nagyrésztében a számbeli kromoszóma-rendellenességek kimutatása molekuláris genetikai vizsgálattal, kvantitatív fluoreszcens polimeráz láncreakció (QF-PCR) technikával is megerősítést nyert a Klinikánk Molekuláris Genetikai Laboratóriumában.

**Quantitatív fluoreszcens-PCR (QF-PCR).** QF-PCR technikával a leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenességeket vizsgáltuk magzatvíz, chorionboholy mintákban, valamint meghatároztuk a magzat nemét (13, 18, 21, X, Y). A genomiális DNS mennyisége 6-12 ng, a PCR reakcióhoz 4ml DNS-t használtunk fel, mely koncentráció intervalluma 1.5-3 ng/ml. A multiplex PCR reakció tartalmazza a gyártó által meghatározott mennyiségben a Reaction Mix-et és az Activator Mix-et (ChromoQuant STaR Optima 1, CyberGene Inc.). A keletkezett PCR termékből 1 ml-nyi mennyiséget Hi-Di formamid és LIZ 500 méret marker hozzáadásával denaturáltuk majd DNS fragment analízist SeqStudio (ThermoFisher, MA, USA) négy kapillárisos analizátoron végeztük. Az egy-egy STR markerre kapott eredményeknél, a 3 db egyforma csúcs, valamint a 2:1 aránnyal mutatózó csúcs triszómia jelenlétét mutatja. A nemet az Amel génre keletkezett termékek alapján határoztuk meg. A statisztikai feldolgozásokat és a kiértékeléseket a GeneMapper™ (ThermoFisher, MA, USA) software-rel végeztük.

### ***3.1.2. Plexus chorioideus cysta citogenetikai vizsgálata***

A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti Klinikáján 10 év alatt ultrahangeltérések miatt végzett kromoszóma-vizsgálatok eredményeit dolgoztuk fel. A tanulmányban a plexus chorioideus cysta esetén vizsgáltuk a kromoszóma-rendellenességek előfordulását. A tanulmány során 390 esetben végeztünk kromoszóma-vizsgálatot ultrahanggal észlelt plexus chorioideus cysta miatt.

Ultrahangeltérések esetén a genetikai tanácsadás keretében a házaspárt részletesen felvilágosítottuk a kromoszóma-rendellenességek kockázatáról, és a felvilágosítás után - az invazív beavatkozás kockázatának ismeretében – a házaspár döntött a vizsgálat igénybevételéről.

A kromoszóma-vizsgálat céljából végzett invazív beavatkozások többsége ultrahangvezérelt transzabdominalis genetikai amniocentézis (GAC) volt, melyet a terhesség 15-21. hete között végeztünk. A magzatvíz-mintákból citogenetikai feldolgozás történt. Az esetek egy részében a számbeli kromoszóma-rendellenességek kimutatása molekuláris genetikai vizsgálatokkal, kvantitatív fluoreszcens-PCR (QF-PCR) technikával is megerősítést nyert..

### **3.2. Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén**

Tanulmányunk során 20 év adatait elemeztük. A magzati ultrahangeltéréseket, genetikai eredményeket és a fetopatológiai vizsgálatokat 1999 és 2018 között vizsgáltuk. Azon eseteket vontuk be a vizsgálatba, ahol a magzatnál 21-triszómia igazolódott. Az adatokat két intervallumra osztottuk: 1999-2008 és 2009-2018, és a két 10 éves időszak eredményeit hasonlítottuk össze. A vizsgálati évek kiválasztásának oka az volt, hogy 2009-ben Magyarországon bevezették az első trimeszteri tarkóredő (nuchal translucency, NT) mérését a rutinszerű első trimeszteri szűrés során a Fetal Medicine Foundation (FMF) protokollja szerint.

A magzati echokardiográfiás vizsgálat a következő esetekben történt: 1. ultrahangvizsgálat során felmerült a szívfejlődési rendellenesség gyanúja, 2. magzati echokardiográfia lelet alapján javasoltuk kariotipizálást, 3. néhány esetben a szülők azért döntöttek a magzati echokardiográfiás vizsgálat mellett, hogy segítsék döntésüket a diagnosztizált 21-triszómia esetén.

A genetikai vizsgálatok indikációi az anyai életkor, az anyai szérumbiológiai faktorok alapján magas kockázat, az ultrahangvizsgálat során észlelt minor és major anomáliák vagy a non-invazív prenatális teszt (NIPT) eredménye voltak. Nagyon kevés esetben jelentette a beutalás elsődleges indikációját a szívfejlődési rendellenesség gyanúja.

Magyarországon 1999 és 2009 között a 21-triszómia szűrésére az egyetlen mért szérumbiológiai paraméter az alfa-fetoprotein (AFP) volt. A kombinált teszt (ahol a tarkóredő mérést kombináljuk a PAPP-A és HCG értékekkel), mint 21-triszómia szűrési módszer 2009 óta, míg az újgenerációs szekvenáláson alapuló NIPT 2014 óta áll rendelkezésre hazánkban, de egyik eljárás sem közfinanszírozott. Az NT vastagságának mérése az első trimeszteri szűrés során az FMF protokoll szerint 2009 óta kötelező Magyarországon, a korábbi NT mérések, ha történtek is, nem követtek ilyen szigorú kritériumokat. A ductus venosus (DV) áramlásának, a

tricuspidalis regurgitációnak (TR) és az orrcsont (NB) jelenlétének első trimeszteri vizsgálata a vizsgált időszakban nem képezte a rutinszerű terhesgondozás szerves részét Magyarországon.

Az ultrahangos vizsgálatok során valamennyi szerv minden rendellenességét rögzítettük az adatbázisban. Minden ultrahangos rendellenességet vagy minor rendellenességnek (soft markerek) vagy major (strukturális) rendellenességnek minősítettük. A második trimeszterben a minor rendellenességek a következők voltak: tarkóredő vastagsága (nuchal fold, NF > 6 mm), plexus chorioideus cysta (CPC), enyhe ventriculomegalia, rövidebb combcsont és felkarcsont (<10. percentilis), pyelectasis (>4 mm, antero-posterior), hyperechogén papillaris izom, echodenz belek és arteria umbilicalis singularis (SUA). A vizsgálati időszakban még nem volt rutinszerű vizsgálata az rendellenes lefutású jobb arteria subclaviának (ARSA) mint második trimeszteri markernek. A főbb strukturális rendellenességek közül különös figyelmet fordítottunk a szív rendellenességekre. A vizsgálat céljából a szív rendellenességeit 2 fő kategóriába soroltuk: strukturális szívhibák és nem strukturális rendellenességek. A szívfejlődési rendellenességeket a következőképpen osztályoztuk: (1) shunt-hibák: kamrai septum defectus (VSD), pitvari septum defectus (ASD), (2) komplex defectusok: pitvar-kamrai septum defectus (AVSD), Fallot-tetralógia (TOF), aortaív-rendellenességek, conotruncalis anomáliák, és (3) egyéb rendellenességek. Azokban az esetekben, amikor rendellenes 4 kamrai képet észleltünk anélkül, hogy az ultrahang, a magzati echokardiográfia vagy az fetopatológia vizsgálat strukturális szívfejlődési rendellenességre utaló jeleket mutatott volna, az anomáliát nem strukturális (funkcionális) rendellenességnek minősítettük: (1) izolált kamrai aránytalanság (RV>LV), (2) izolált szívtengely-eltérés (a szívtengely vagy a szívcsúcs balra/jobbra forgása vagy eltérése a normális orientációtól, azaz a középvonaltól kb. 40-45°-kal elől és balra), (3) pericardialis folyadékgyülem (pericardial effusion, PE, 2 mm-nél nagyobb átmérőjű), (4) billentyűelégtelenség/regurgitáció (mitralis vagy tricuspidalis billentyű, enyhe vagy közepes mértékű) a második trimeszterben.

A citogenetikai értékelést vagy genetikai amniocentézissel (GAC) vagy chorionboholy mintavétellel (CVS) végeztük az előző részben (3.1.1) leírt módszerek szerint.

A szülőket a genetikai tanácsadás során részletesen felvilágosítottuk a kórképről, a rendelkezésre álló támogatási, alapítványi, örökbeadási lehetőségekről. Felvilágosítottuk arról, hogy a jogszabályok lehetővé teszik, hogy a vetélésindukciót (termination of pregnancy, TOP) kérje. Amennyiben a terhesség kiviselése mellett döntött a házaspár, abban az esetben rendszeres UH kontroll történt. Szülés után az újszülött neonatológiai kivizsgálása történt. Amennyiben kérte a vetélésindukciót, vetélés után fetopatológiai vizsgálat történt. Minden fetopatológiai vizsgálatot perinatális patológiában képzett patológusok végeztek, és a magzati boncolás standard protokollját követték [Keeling 1993].

### **3.3. Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata - új statisztikai módszer alkalmazása**

Tanulmányunk során 12 év adatait (2005-2016) elemeztük. A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika azon eseteit dolgoztuk fel, ahol a posztnatális vizsgálat során vagy a fetopatológiai leletben anatómiai strukturális rendellenesség fordult elő. A prenatális ultrahang leleteket, a posztnatális klinikai adatokat, valamint a fetopatológiai leleteket dolgoztuk fel.

A betegeket három csoportra osztottuk, az első csoportba (I.) soroltuk azon betegeket, akiknél a prenatális ultrahangvizsgálat és a posztnatális/fetopatológiai vizsgálati eredmények teljes egyezést mutattak (tehát teljeseb felismerésre került a rendellenesség), a második csoportba (II.) kerültek azon betegek, akiknél az anatómiai rendellenesség csak részben került felismerésre (szürke zóna). A harmadik csoport (III.) betegeinél nem került felismerésre a rendellenesség (valódi álnegatív esetek).

Külön megvizsgáltuk a kromoszóma-rendellenességhez társult, a multiplex malformáció részeként előfordult eltéréseket, illetve azokat az eseteket, amelyekben a rendellenesség nem társult más szervrendszer malformációjával. Az irodalmi adatokkal való összehasonlíthatóság érdekében a rendellenességeket az EUROCAT tanulmány szempontjait figyelembe véve csoportosítottuk.

A magzati ultrahangdiagnosztika hatékonyságának értékelése során a nemzetközi közlemények a felismert és a nem felismert kategóriát használják. Azonban gyakran találkozhatunk olyan esetekkel, amikor az ultrahangvizsgálat felismeri az adott szervrendszer rendellenességét, nem ad végleges diagnózist, és a terhesség után posztnatálisan vagy vetélés után elvégzett vizsgálatok eltérő diagnózist adnak. Ezen esetekben nem mondhatjuk azt, hogy az ultrahang nem ismerte fel, hogy eltérés van, csak nem volt azonos a diagnózis a prenatális ultrahang és a neonatológia /patológiai /fetopatológiai vizsgálat során. Ezen szürke zónába tartozó esetek jellemzésére vezettük be a „Részben felismert” kategóriát.

Részben felismertnek tekintettük azon eseteket, ahol az ultrahangvizsgálat során felismerésre került az adott szervnek a rendellenessége, azonban a megszületés/vetélés után elvégzett vizsgálatok alapján - a feltételezett diagnózishoz képest - a végleges diagnózis eltérő volt. Példaként hozhatjuk fel az agyi eltérések között, ha az ultrahangvizsgálatok során oldalkamra tágulatot vagy az agykamra alaki eltérését írta le az ultrahang, de a posztnatális vizsgálatok corpus callosum agenesiát/dysgenesiát igazoltak. Hasonlóan előfordult, például végtag és csontosodás rendellenességeinél, hogy az ultrahangvizsgálat alapján dongaláb gyanúja

merült fel, azonban a megszületés/vetelés után elvégzett kivizsgálás során arthrogryposis igazolódott.

A rendellenességek egy részénél, bár felismerésre kerül, hogy az adott szervrendszerben van elváltozás, azonban **magasabb arányban csak részben kerül felismerésre** a prenatális ultrahangvizsgálat során. Ezen rendellenességek jellemzésére dolgoztuk ki a Bizonytalansági faktor paramétert. A **Bizonytalansági faktor – F(B)** esetén a „Részben felismert” esetek számát osztottuk a „Teljesen felismert” és a „Részben felismert” esetek számának összegével. Tehát ezzel a paraméterrel azt vizsgáltuk, hogy a felismert esetek hány százaléka volt „csak” „Részben felismert”.

$$F(B) = \frac{P \text{ (Parciálisan felismert)}}{P \text{ (Parciálisan felismert)} + T \text{ (Teljesen felismert)}}$$

A rendellenességek egy része **magasabb arányban nem kerül felismerésre** a prenatális ultrahangvizsgálatok során, és csak posztpartum vagy vetelés utáni vizsgálatok során derül fény a rendellenességre. Ezen esetek jellemzésére vezettük be a Nehézségi faktor paramétert. A **Nehézségi faktor – F(N)** esetén a „Nem felismert” esetek számát osztottuk a „Teljesen felismert” és a „Részben felismert” esetek számának összegével. Ezzel a második paraméterrel azt vizsgáltuk, hogy a nem felismert esetek száma hogyan aránylott a felismert esetek számához.

$$F(N) = \frac{N \text{ (Nem felismert)}}{P \text{ (Parciálisan felismert)} + T \text{ (Teljesen felismert)}}$$

A Bizonytalansági és a Nehézségi Faktor számításánál alacsonynak tekintettük az értéket ha 0,25 alatt volt, közepesnek tekintettük az értéket, ha nagyobb vagy egyenlő volt 0,25-el de kisebb volt 0,5-nél, magasnak tekintettük az értéket, ha nagyobb vagy egyenlő volt 0,5-el de kisebb volt 1-nél, nagyon magasnak vettük az értéket, ha több volt vagy egyenlő 1-gyel.

### **3.4. Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal – új statisztikai módszer kidolgozása**

Tanulmányunk során 12 év adatait (2005-2016) elemeztük. A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika azon eseteit dolgoztuk fel, ahol fejlődési rendellenességet diagnosztizáltunk a fetopatológiai vizsgálat vagy a szülés utáni vizsgálatok során. Feldolgoztuk a prenatális ultrahang leleteket, a szülés utáni klinikai adatokat és a fetopatológiai leleteket.

Megvizsgáltuk a különböző magzati anatómiai rendellenességek arányát a polyhydramnion vagy oligohydramnion esetében a prenatális ultrahang szűrések során.

A polyhydramnion és oligohydramnion meghatározása az ultrahangvizsgálatok során mért AFI értékek alapján történt, 5 percentilis alatti értéknél oligohydramnion, 95 percentilis érték fölött polyhydramnionnak kategorizáltuk. Ha nem állt rendelkezésre AFI érték, akkor a legnagyobb magzatvízszint értékét alkalmaztuk.

Annak érdekében, hogy a Yule-együtthatónál pontosabb és érzékenyebb jellemzőt találjunk, amely jobban leírja egy adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion közötti összefüggést, kifejlesztettünk egy új statisztikai paramétert, az „Társulási Faktort” (TF).

A továbbiakban, a statisztikai számításoknál F és P vagy O halmazok metszetének ( $F \cap P$ ) jellemzésére (ahol F: fejlődési rendellenesség, P: polyhydramnion, O: oligohydramnion) az általunk bevezetett új „Társulási faktor”-t (TF) alkalmaztuk.

Társulási faktor számítása polyhydramnion esetén:

$$TF = \left( \frac{\text{polyhydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes rendellenesség}} \right) \times \left( \frac{\text{polyhydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes polyhydramnion}} \right) \times 100$$

Társulási faktor számítása oligohydramnion esetén:

$$TF = \left( \frac{\text{oligohydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes rendellenesség}} \right) \times \left( \frac{\text{oligohydramnionnal társult rendellenesség}}{\text{összes oligohydramnion}} \right) \times 100$$

Az értékelésnél a következő kategóriákat határoztuk meg:

$TF < 0,5$  - alacsony

$0,5 \leq TF < 2,5$  - közepes

$2,5 \leq TF < 5$  - magas

$TF \geq 5$  - nagyon magas

### **3.5. Teratogén hatású méhen belüli infekciók prenatális vizsgálata**

#### ***3.5.1. Méhen belüli magzati infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén végzett szerológiai vizsgálatok***

Összesen 655 toxoplasma- és CMV fertőzésre gyanús második trimeszteri ultrahangeltérés esetén végeztünk *Toxoplasma gondii* és *Cytomegalovirus* irányában szerológiai vizsgálatot.

**Toxoplasma és CMV fertőzésre gyanús ultrahangeltérések vizsgálata.** Az ultrahangeltérések közül vizsgáltuk az agykaponya eltéréseit, köztük a magzati agykamra tágulatát (>10 mm), az agyi calcificatióra utaló echogenitás fokozódást, valamint a III és IV. agykamra tágulatát (>5mm), a cysterna magna tágulatát, illetve a microcephaliát (közéérték -2 SD alatt). A hasi eltérések közül külön vizsgáltuk a máj és a belek eltéréseit. A máj eltérései közül vizsgáltuk a máj megnagyobbodását (közéérték +2 SD felett), a máj gyulladására utaló calcificatiót. A belek eltérései közül a béltágulatot (a vékonybél kacsok átmérője >7 mm vagy a vastagbél átmérője >15 mm) és az echodens beleket vizsgáltuk külön. A lepény eltérései közül vizsgáltuk, ha a lepény megvastagodott (>40mm), cysticus felritkulások voltak kimutathatók és a lepény meszesedése a terhességi korhoz képest előrehaladott volt.

Az infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén genetikai tanácsadás történt. A genetikai tanácsadás keretében a házaspárt részletesen felvilágosítottuk az infekció kockázatáról, és a felvilágosítás után szerológiai vizsgálatot végeztünk. A kromoszóma-rendellenességeket és a multiplex malformációs szindrómák eseteit kizártuk a vizsgálatból.

**Szerológiai vizsgálatok toxoplasma és CMV fertőzés gyanúja esetén.** A szerológiai vizsgálatok (IgG, IgM meghatározás) a terhesek szérumból ELISA eljárással (Bio-Rad, Sanofi) történt a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően. Friss fertőzést igazolt, ha a CMV IgG >0,5 IU/ml és IgM >1,1 IU/ml és Toxoplasma IgG >9 IU/ml, IgA és IgM >1.0 IU/ml.

A szerológiai vizsgálat során felmerült friss fertőzések esetén genetikai tanácsadás történt, ahol a házaspárt részletesen felvilágosítottuk, szükség esetén további vizsgálatok történtek, a magzati érintettség kimutatására amniocentézist ajánlottunk fel. Amennyiben előzetes felvilágosítás után a terhes kérte a magzati kromoszóma-vizsgálatot, magzatvízből polimeráz láncreakcióval (PCR) Toxoplasma-DNS vagy CMV-DNS vizsgálat történt.

A vizsgálatokkal kapcsolatos eredményeket elemezve az egyes ultrahangeltérések és a szerológiai eredmények összefüggését vizsgáltuk.

### ***3.5.2. Toxoplasma friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése***

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai részlegén 1996 és 2020 között szerológiai vizsgálattal igazolt anyai friss toxoplasma fertőzések eseteit dolgoztuk fel. A szerológiai vizsgálat során felmerült friss fertőzések esetén genetikai tanácsadás történt, ahol a házaspárt részletesen felvilágosítottuk, szükség esetén további ultrahangvizsgálatok történtek, a magzati érintettség kimutatására amniocentézist ajánlottunk fel.

**Magzatvíz-mintából végzett Toxoplasma PCR vizsgálat.** A DNS izolálást amniocitákból végeztük a szilika-gél adszorpciós technikával (High Pure PCR Template Isolation Kit, Roche, Mannheim, Germany). A pozitív kontrollhoz T. gondii (RH törzs) DNS-t használtunk. Tízszeres hígításokat készítettünk desztillált vízzel, hogy a DNS koncentrációk megfeleljenek 108-102 parazitaénak. Fluoreszcens PCR-t és DNS-fragmens analízist használtunk a vizsgálathoz. Az eredményeket GeneScan Analysis szoftver (PE) segítségével analizáltuk.

### ***3.5.3. Cytomegalovirus friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése***

Vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai részlegén 2001 és 2023 között szerológiai vizsgálattal igazolt anyai friss CMV fertőzések eseteit dolgoztuk fel. A várandósság során szerológiai vizsgálattal igazolt friss CMV fertőzés esetén, a házaspár részletes felvilágosítása után, a genetikai tanácsadáson felajánlottuk az amniocentézis lehetőségét, melyet a várandósság 20-21. héten végeztünk.

**Magzatvíz-mintából végzett CMV PCR vizsgálat.** A levett magzatvíz mintákat a feldolgozásig -20 °C-on tároltuk. A magzatvízből történő DNS izolálását fenol/kloroformos extrakcióval vagy QIAamp DNA Mini Kit készlettel végeztük. Beágyazott PCR-t végeztünk limfotropikus herpeszvírusok DNS polimeráz génjeire specifikus primerekkel. A nemzetközi eredmények alapján a beágyazott PCR vizsgálat érzékenysége 200-300 kópiaszám/ml közé tehető. A Herpeszvírusok elkülönítésére alkalmas multiplex PCR-t végeztünk, melyet a HSV-1 és 2, CMV és VZV DNS amplifikációjára terveztek. Artus CMV LC PCR Kit (QIAGEN, katalógusszám 4503063) segítségével kvantitatív CMV PCR-t is végeztünk.

**Neonatológiai utánkövetések.** A megszületés után neonatológiai utánkövetés történt Klinikánk Neonatológiai Utángondozó Részlegén. Neonatológiai utánkövetés során a várandósságok kimenetelének vizsgálatakor feldolgoztuk a neurológiai, szemészeti és egyéb szövődmények előfordulását az újszülötteknél.

### **3.6. Primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata**

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika beteganyagában előforduló primer petefészek-elégtelenség (POI) gyanúja miatt vizsgált betegeket vontuk be a tanulmányba, előzetes felvilágosítás és beleegyezés után. A vizsgálatba bevonás kritériumai a

következők voltak: secunder amenorrhoea, a petefészek működés leállása a 40. életévig, FSH szint  $\geq 40$  IU/l két különböző mérés során és alacsony ösztrogén szint. Kizárás kritériumai voltak, ha a betegnél korábban mindkét petefészek állományát jelentősen érintő műtét történt, a petefészek működést károsító gyógyszeres kezelést alkalmaztak (citosztatikus kezelés). Az endokrinológiai laboratóriumi vizsgálatok mellett AMH (anti-Müller hormon) meghatározás is történt. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) engedélyezte (szám: 4288-0/2011-EKU). Minden beteg írásos beleegyezését adta a részvételhez.

A 151 vizsgált betegnél hagyományos kariotipizálást, és eltérés esetén FISH vizsgálatot is végeztünk. A kariotípusokat és a FISH eredményeket a International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) szerint írtuk le.

**Lymphocyta tenyésztés és G-sávozás.** A citogenetikai diagnosztika első lépéseként alkalmaztuk a G-sávozást (G-banding). A módszer során a Na heparinos perifériás vért speciális médiummal stimuláltuk, mely alaptáptalajt, előtesztelt fetalis bovine szérumot (FBS), mitogénként fitohemagglutinint (PHA), L-glutamint, antibiotikumként penicillint/sztreptomicint és pH-indikátorként fenolvöröset tartalmaz (LymphoGrow, CYTOGEN, UK). A mintákat 5% CO<sub>2</sub> termosztátban 37 °C-on 72 órán át tenyésztettük, majd kolchicinnel metafázisban blokkoltuk a mitózist. Hipotonizáló KCl oldattal segítettük a kromoszómák szétterülését, majd metanol/ecetsav (3:1) segítségével fixáltunk. Cseppentés után a preparátumokat tripszinnel kezeltük és Giemsa-oldattal festettük.

**FISH vizsgálat.** A fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) analízist metanol/ecetsavval fixált szuszpenziókon végeztük. A FISH-hez szükséges tárgylemezek előkészítése standard technikák szerint történt. A genotípus és az esetleges rejtett szerkezeti rendellenességek értékeléséhez X és Y centromer specifikus próbákat, valamint X Painting próbát (Cytocell, UK) használtunk. Az X kromoszóma kópiaszámának, illetve az SRY gén jelenlétének kimutatására az Y kromoszómán Spectrum Green CEP X és Spectrum Red SRY gén specifikus próbákat (ABBOT, Németország) használtunk. Az eredmények kiértékeléséhez fluoreszcens mikroszkópot (Axioskop 2 Mot Plus, Carl Zeiss MicroImaging GmbH Heidelberg, Németország) használtunk, amely Hamamatsu C 4800 CCD kamerával és PSI Cytovision 3.6 (Scientific Systems, UK) számítógépes elemző rendszerekkel volt felszerelve.

### **3.6.1. Primer petefészek-elégtelenségben (POI) az FMR1 gén premutáció vizsgálata és a CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározása**

A vizsgálat 151 POI betegnél az első 50 esetben az *FMR1* gén molekuláris genetikai vizsgálatát két módszerrel végeztük. Első lépésben Southern blot technikával az *FMR1* génre specifikus Stb12.3 radioaktívan jelölt DNS próbával történő hibridizálást végeztük el, amely módszerrel jól detektálható a premutációs és fullmutációs állapot. Második lépésben alkalmaztuk a Triplet Repeat Primed PCR (TP-PCR) vagy Repeat Primed PCR (RP-PCR) technikát, amely alkalmas repeat szám meghatározására a normális és premutációs állapotokban, valamint detektálja a fullmutációs állapotot (Amplidex, Asuragene). A módszer sikeres bevezetése után a további betegeknek RP-PCR módszert alkalmaztuk.

Összesen 40 kontroll betegnél is elvégeztük az *FMR1* gén esetében a CGG repeat szám meghatározást TP-PCR eljárással. Azon 45 év feletti nőbeteget vontuk be a kontroll csoportba, akiknél a menopauza a 45 éves koruk felett következett be, és nem szerepel primer petefészek-elégtelenség vagy tremor/ataxia szindróma a családi anamnézisben.

**Southern blot analízis.** A betegektől nyert vérmintából DNS-t izoláltuk, majd a genomiális DNS-t EcoRI és EagI restriktív endonukleázokkal emésztettük. Emésztést követően Southern blot analízist végeztünk, a mintákat 0.5% agaróz gélen futtattuk, amellyel a restriktív endonukleázokkal emésztett DNS mintánkat méret szerint szétválasztottuk. Packard Instant Imager készülékkel elvégeztük a fragmentumok radioaktív jeleinek mérését; előzetes értékelését, majd a membránra Kodak XOMAT röntgen filmet tettünk és exponáltunk. Az értékelésnél a normális fragment méretek a kontroll egészséges nőknél az aktív X kromoszóma esetében 2,8 kb-nál és az inaktív X kromoszómának megfelelően 5,2 kb-nél detektálhatóak. Premutációs esetben a fragment hosszát 2,9-3,3 kb és 5,3-5,7 között mértük, amely az *FMR1* gén expandált CGG számának a következménye.

**Triplet Repeat Primed PCR (TP-PCR)** technikával határoztuk meg a pontos CGG repeat számot. A genomiális DNS minta koncentráció intervalluma 10-50 ng/μl, míg az összes bevitt DNS mennyiségének 20-100 ng közötti, majd a PCR reakcióhoz 2μl használtunk fel. A PCR reakció tartalmazza még a gyártó által meghatározott mennyiségben az *FMR1*-Primer mix-et, a Polimeráz Mix-et, a GC-Rich Amp puffert valamint a desztillált vizet (LabGScan FRAXA PCR kit, Pentagen Inc.). A keletkezett PCR termékből 1 μl-nyi mennyiséget Hi-Di formamid és ROX 500 méret marker hozzáadásával denaturáltuk majd kapilláris elektroforézissel szétválasztottuk méret szerint. A fluoreszcens jel, azaz a kapott fragmentek meghatározott méretének ismeretében kiszámoljuk az allélok CGG repeat számát, a SeqStudio (ThermoFisher, MA, USA) 36 cm kapillárisára megadott képlete alapján ( $(\text{leolvasott érték}-229,5)/2,97$ ). A

módszer alkalmas továbbá a CGG ismétlődések között beékelődő AGG szekvenciák detektálására is, amely stabilizálja a CGG ismétlődést tartalmazó szekvenciákat, azaz minél több az AGG megszakítások száma, annál kisebb valószínűséggel fog növekedni az utód nemzedékben a CGG ismétlődések száma. A statisztikai feldolgozásokat és a kiértékeléseket az GeneMapper™ (ThermoFisher, MA, USA) software-rel végeztük.

### ***3.6.2. FMR1 premutáció maternális és paternális öröklődésmenetének vizsgálata, a szülők vizsgálatával***

Az igazolt premutációs és szürke zónás eseteknél 15 betegnél elvégeztük a szülők és indokolt esetben a további családtagok FMR1 gén CGG ismétlődés szám meghatározását és megvizsgáltuk a maternális-paternális öröklődés menetét. Vizsgáltuk a családokban Fragilis X betegséggel járó full mutációs forma előfordulását. A családtagok CGG repeat számának elemzésével vizsgáltuk a repeat szám expanziót. Vizsgáltuk a repeat szám expanzióban szerepet játszó AGG interrupciók jelenlétét. A 15 esetből, ahol 13 esetben az apától (vagy az apától is) örökölte a beteg a premutációs allélt, az apák neurológiai vizsgálata mellett kiegészítő vizsgálatként a 13 nőbetegnél is történt neurológiai vizsgálat tremor irányában, 11 nőbetegnél a szubklinikai neurológiai tünetek vizsgálatára a neurológiai munkacsoport elektrookulográfiai (EOG) rendszer használt a szemmozgások kvalitatív és kvantitatív elemzéséhez. A neuropszichológiai vizsgálatot komplex tesztsomaggal végezték, amely magában foglalta a Montreal Cognitív értékelést, a Rey auditív verbális tanulási tesztet, a Rey komplex alakzatesztet és a Wisconsin kártyaválogatási tesztet.

### ***3.6.3. Az Xq kritikus régióinak molekuláris citogenetikai elemzése primer petefészek-élettelenységben kromoszomális mikroarray-analízissel (CMA)***

**Kromoszomális mikroarray-analízis (CMA) - Array komparatív genomiális hibridizáció (array-CGH).** Az array-CGH analízist a gyártó utasításai szerint hajtottuk végre a genomiális DNS-en, ISCA plusz NimbleGen Roche design array, 1,4 M próba per subarray. Ez a mikroarray körülbelül 15-20 Kb közepes felbontást biztosít a teljes genomban. A CGH protokoll magában foglalja a páciens (vizsgálati DNS) és a referencia genomiális DNS (humán genomiális DNS, Promega Madison, WI USA) független jelölését Cy3 és Cy5 festéssel, NimbleGen kétszínű DNA Labelling Kit (Roche NimbleGen Inc.) használatával. Az array-CGH-t a NimbleGen MS 200 mikroarray szkennelével vizsgáltuk, és az adatokat a NimbleScan, SignalMap és Deva 1.1 szoftverek segítségével (Roche NimbleGen Inc.) elemeztük. A DNS

CNV-k hiány vagy többletként azonosíthatók, és a CNV méretét megabázis (Mb) vagy kilobázis (KB) adják meg.

**SNP mikroarray-analízis.** A vizsgálati időszak második felében bevezetett módszer SNP mikroarray-analízis. A vizsgálatot a ThermoFisher Scientific CytoScan rendszerrel (CytoScan Optima) végeztük; Affymetrix Hybridization System; Affymetrix Genechip Scanner (>99% szenzitivitás és specifitás >400 kb kópiaszám variációkra). Az adatok kiértékelése Chromosome Analysis Suite programmal történt a human genom GRCh38/hg38 verzió alapján.

#### **3.6.4. Primer petefészek-elégtelenséggel összefüggő gének vizsgálata újgenerációs szekvenálással (NGS)**

Célzott panel szekvenálást végeztünk 48 betegnél (P01~P48), akiknél POI-t diagnosztizáltunk és megfeleltek a POI nemzetközi kritériumainak. Minden beteg 46,XX kariotípussal rendelkezett, és kizártuk az FMR1 premutációt.

**Célzott panel szekvenálás.** Célunk az összes jól ismert POI kockázati lókuszt lefedése volt. A 27 vizsgált gén listáját irodalmi adatok alapján állítottuk össze:

- 1) Ovarium fejlődése, oogenezis és folliculogenezis: BMP15, BMPR1A, DAZL, EIF2B1-5, FIGLA, FOXL2, FSHR, GDF9, INHA, LHCGR, NOBOX, PGRMC1, POF1B, RBMX.
- 2) Meiózis és DNS hibajavítás: ATM, DBX, GNAS1
- 3) Egyéb X-kromoszóma gének: DACH2, DIAPH2, FMR1, FMR2, HS6ST2, XPNPEP2, USP9X
- 4) Metabolizmus és autoimmun asszociáció: GALT, POLG, AIRE

Az amplicon könyvtárat az Ion AmpliSeq Library Kit Plus (ThermoFisher, MA, USA) kombinálásával állítottuk elő. A szekvenálási futtatásokat az Ion S5 Sequencing kit (ThermoFisher, MA, USA) segítségével végeztük 500 áramlással. Az Ion Torrent futtatásból származó szekvenciaadatokat a platformspecifikus Torrent Suite v5.10 pipeline szoftverrel elemeztük bázisazonosító, adapter vágó és primer szekvenciák segítségével, kiszűrve a rossz minőségű leolvasásokat, és a vonalkód szekvenciák szerinti demultiplexelve a leolvasásokat. TMAP algoritmust használtunk a leolvasások hg19 humán referencia genomhoz való igazításához, majd a variáns hívó plugint futtattuk a csírvonal-variánsok keresésére a célzott régiókban. Az Integrative Genomics Viewer (IGV) programot használtuk a leképezett leolvasások vizualizálására. A variánsokat az Ion Reporter (ThermoFisher, MA, USA) és a Varsome szoftverrel annotáltuk. A variánsok osztályozása a legújabb ACMG irányelvet követte.

### **3.7. A környezeti faktorként szerepelő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában**

A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 26 év alatt (1990-2015) elvégzett prenatális kromoszóma-vizsgálatok eredményeit dolgoztuk fel, ezen belül jelen tanulmányunkban a nemi kromoszóma-rendellenességek előfordulását vizsgáltuk. A nemi kromoszóma-eltéréseken belül vizsgáltuk a mozaik és a nem mozaik formák előfordulását.

Vizsgáltuk a kozmikus háttérsugárzás mértéke és az X-monoszómia előfordulásának összefüggését. A Magyar Tudományos Akadémia (újabb nevén HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontjával együttműködve a napciklusokat a teljes havi átlagos napfolt szám és a kiegyenlített havi teljes napfolt szám alapján vizsgáltuk, a SILSO adatok/képek, a Brüsszeli Királyi Obszervatórium (<http://www.sidc.be/silso/datafiles>) adatai alapján. Az éves átlagot használtuk az X-monoszómia előfordulása és a napciklusok közötti korreláció elemzéséhez.

A kozmikus háttérsugárzás intenzitását is vizsgáltuk az IZMIRAN Nap-Föld Osztálya által üzemeltetett Neutronmonitor adatai alapján (<http://cr0.izmiran.ru/common/links.htm>). Az X-monoszómia előfordulása és a kozmikus háttérsugárzás közötti korreláció elemzéséhez az éves átlagot használtuk.

## **4. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS**

### **4.1. Prenatális ultrahangvizsgálattal kimutatott major és minor magzati anomáliák és genetikai vizsgálatuk**

#### ***4.1.1. Subcutan oedema esetén a különböző entitások citogenetikai vizsgálata***

A subcutan oedemával járó elváltozások esetén megállapítottuk, hogy fontos a megfelelő definíciók alapján elkülöníteni az egyes ultrahangeltéréseket. Megfigyelhető volt, hogy az irodalmi adatokban egyes tanulmányok összevontan kezelte a tarkótáji oedema és a cysticus hygroma képét, részben ezzel volt magyarázható az általuk kimutatott jóval magasabb kóros kariotípus arány.

A vizsgált időszakban 434 esetben végeztünk intrauterin kariotipizálást magzati subcutan oedema miatt, a kromoszóma-vizsgálat 333 esetben amniocentézis (GAC), 101 esetben chorionboholy-mintavétel (CVS) során nyert mintából történt. A 434 esetből 374 esetben tarkótáji oedema miatt történt a kromoszóma-vizsgálat. A 374 esetből 120 esetben az

első trimeszterben mért tarkótáji oedema miatt, 254 esetben a második trimeszterben észlelt tarkótáji oedema miatt végeztünk magzati kromoszóma-vizsgálatot.

Az általunk meghatározott kromoszóma-rendellenesség kockázat az első trimeszterben mért  $\geq 3$  mm tarkótáji oedema (nuchal translucency, NT) esetén 8,3%, a második trimeszterben mért  $\geq 6$  mm tarkótáji oedema (nuchal fold, NF) esetén 5,5%. A kockázat mértékének megadása fontos a házaspár számára. A kockázat mértéke indokoltá teszi a magzati kromoszóma-vizsgálatot, de szemben a túlzott kockázat megadásával, elkerülhető az indokolatlan aggodalomkeltés a genetikai tanácsadás során.

Az irodalmi adatok alapján a kromoszóma-eltérések kockázata széles határok között mozgott non-immun hydroptest és cysticus hygroma esetén. Non-immun hydroptest esetén a szerzők többsége nem különítette el egyértelműen azon eseteket, amikor a non-immun hydroptest cysticus hygromával vagy cysticus hygroma nélkül fordult elő.

Saját vizsgálatunk során a non-immun hydroptest eseteit külön kategóriaként értékeltük, ha cysticus hygromával vagy cysticus hygroma nélkül fordult elő az elváltozás. Külön vizsgáltuk a cysticus hygroma eseteit (27 eset), a non-immun hydroptest eseteit (20 eset) és azon eseteket, amelyeknél a non-immun hydroptest cysticus hygromával együtt fordult elő.

Megállapítottuk, hogy a tarkótáji oedemától fontos elkülöníteni a cysticus hygromát. A cysticus hygroma ultrahangképének definíciójában fontos szempont a középvonali sővényezettség (septatio). A definíciónak megfelelően végezve a vizsgálatokat saját anyagunkban cysticus hygroma esetén 48,15%-ban találtunk kóros kariotípust.

Megállapítottuk, hogy non-immun hydroptest esetén fontos külön vizsgálni a cysticus hygromával társult és cysticus hygromával nem társult eseteket. A cysticus hygroma és non-immun hydroptest eseteiben magasabb arányban mutattunk ki kóros kariotípust. Cysticus hygroma esetén 48,15%-ban, non-immun hydroptest esetén 20%-ban, cysticus hygroma és non-immun hydroptest együttes előfordulása esetén 53,85%-ban találtunk kromoszóma-rendellenességet.

A magas kockázat valamennyi esetben indokoltá teszi a magzati kromoszóma-vizsgálatot. Triszómiák és más kromoszóma-rendellenességek megoszlását vizsgálva megállapítottuk, hogy a subcutan oedemával járó elváltozások közül a tarkótáji oedema és a cysticus hygroma az X-monoszómia mellett növeli a 21-es triszómia és a 18-as triszómia kockázatát. Non-immun hydroptest esetén csak X-monoszómiát mutattunk ki, míg non-immun hydroptest és cysticus hygroma együttes előfordulása esetén 18-as triszómia mellett X-monoszómia volt kimutatható.

A kromoszóma-rendellenességek lényegesen különböző kockázata alapján megállapítottuk, hogy fontos a subcutan oedema típusainak entitásainak elkülönítése a genetikai tanácsadás során. Megállapítottuk, hogy amennyiben pontosan definiáljuk az

ultrahangeltéréseket, tarkótáji oedema esetén az első és második trimeszterben egyes irodalmi adatokkal szemben alacsonyabb kockázat adható meg. Az elváltozás pontos definíciója és az ebből következő kockázat mértékének megadása a főleg aggodalom elkerülése érdekében fontos a genetikai tanácsadás során.

#### ***4.1.2. Plexus chorioideus cysta vizsgálata - figyelembe véve az egyoldali vagy kétoldali eltérést és a cysta méretét***

Az irodalmi adatok alapján megoszlanak a vélemények a tekintetben, hogy a plexus chorioideus cysta jelenléte önmagában indokolja-e a magzati kromoszóma-vizsgálatot. Egyes közlemények alapján a plexus chorioideus cysta előfordulása növeli a 18-triszómia és kisebb mértékben a 21-triszómia előfordulását.

Vizsgálva a különböző magzati ultrahangeltéréseket, plexus chorioideus cysta esetén összesen 390 esetben végeztünk kariotipizálást, 212 esetben egyoldali elváltozásról volt szó, 178 esetben kétoldali volt az eltérés. A plexus cysták átmérőjének átlaga egyoldali eltérés esetén  $5,8 \pm 2,5$  mm volt, kétoldali cysta esetén a nagyobb cysta méretével számolva végeztünk számításokat, és az átlagérték  $7,3 \pm 3,4$  mm volt ( $p < 0,001$ ). A vizsgáltuk a kétoldali plexus chorioideus cysta előfordulásának gyakoriságát a cysta méretének függvényében. A plexus cysta méretének növekedésével nagyobb arányban fordultak elő kétoldali elváltozások.

Plexus chorioideus cysta esetén összességében 3,59%-ban mutattunk ki kóros kariotípust. Egyoldali eltérés esetén 3,3%-ban, kétoldali eltérés esetén 3,93%-ban találtunk kóros kariotípust. Triszómiák és más kromoszóma-rendellenességek megoszlását vizsgálva megállapítottuk, hogy plexus chorioideus cysta esetén elsősorban a 18-as triszómia, valamint az X-monoszómia kockázata növekedett. Plexus chorioideus cysta esetén a kromoszóma-rendellenességek 42,86%-a 18-as triszómia és 21,43%-a X-monoszómia volt.

Kariotípusonként vizsgálva, a kromoszómaeltérések nem azonos arányban fordultak elő egyoldali és kétoldali eltérés esetén, és eltérő volt az előfordulás a különböző méretű plexus cysták esetén is. Valamennyi 18-triszómia középpérték feletti ( $\geq 7$  mm) plexus chorioideus cysta esetén fordult elő. A 18-triszómiák 83,33%-a  $\geq 10$  mm cysta méret esetén volt kimutatható, és ezen esetekben a plexus cysta kétoldali volt. Ezzel szemben X-monoszómia mellett a plexus chorioideus cysta valamennyi esetben egyoldali volt, és a mérete 10 mm-en belül volt. A 18-triszómiát nem számítva valamennyi egyéb kromoszóma-rendellenesség 10 mm alatti plexus cysta esetén fordult elő.

A plexus chorioideus cysta esetén vizsgáltuk az egyéb ultrahangeltérésekkel társult és nem társult eseteket, 112 terhességben egyéb magzati eltéréssel társult a plexus chorioideus

cysta, 66 terhességben csak polyhydramnion vagy oligohydramnion társult a plexus cystához, és 212 esetben nem társult más ultrahangeltéréssel. Vizsgálatainkban nem találtunk szignifikáns eltérést, amennyiben az elváltozás más eltéréssel társult és amennyiben nem járt együtt más ultrahangeltéréssel. Egyoldali és kétoldali elváltozás mellett szintén nem volt szignifikáns különbség kimutatható (3,3% és 3,93%).

Az eredmények alapján megállapítható, hogy egyoldali és kétoldali esetekben is, és egyéb eltéréssel nem társult esetekben is javasolt a kromoszóma-vizsgálat. Az elvégzett vizsgálatok alapján a plexus chorioideus cysta olyan minor anomália, mely markerként fontos szerepet játszhat a kromoszóma-rendellenességek prenatális szűrésében, és indokolhatja a prenatális diagnosztikát. A genetikai tanácsadás során fontos szempont a házaspár megfelelő tájékoztatása és annak hangsúlyozása, hogy a plexus chorioideus cysta normál terhességekben is előforduló eltérés, és amennyiben nem mutatható ki kóros kariotípus, az eltérés önmagában nem ad okot az aggodalomra.

#### **4.2. Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén**

A 21-triszómiás magzatoknál az ultrahangos és fetopatológiai vizsgálatokkal kimutatott szív- és érrendszeri rendellenességeket kétszer 10 éves periódusban vizsgáltuk. A tercier referencia központként működve a két egymást követő 10 éves időszakban (1999-2008 és 2009-2018) elemeztük a szívfejlődési rendellenességek prenatális spektrumát és annak más rendellenességekkel való összefüggését.

A társuló szívfejlődési rendellenesség 21-triszómia esetén interdiszciplináris konzultációt tehet szükségessé – amennyiben kéri a házaspár - gyermekardiológussal, szívsebészsel, és a konzultáció befolyásolhatja a szülők döntését a terhességről. Amennyiben a terhesség kiviselése mellett döntenek, a szívfejlődési rendellenesség befolyásolja a peripartális kezelést.

A vizsgált 20 éves időszakban 462 magzatnál diagnosztizáltunk kariotipizálással 21-triszómiát. A vizsgált két periódusban, 1999-2008 között 202 magzatot, 2009-2018 között pedig 260 magzatot azonosítottunk.

A 1999-2008 közötti időszakban a szívanomália nélkül diagnosztizált 21-triszómiás eseteknél az átlagos anyai életkora 35,7 év volt, míg a strukturális szívfejlődési rendellenességgel diagnosztizált betegeknek szignifikánsan alacsonyabb (33,8 év). 2009-2018 között a szívfejlődési rendellenesség nélküli 21-triszómia esetén az anyák átlagos életkora 1,6 évvel nőtt az előző időszakhoz képest (37,3 év). A strukturális szívfejlődési rendellenességgel rendelkező 21-triszómiás eseteknél az anya életkora szignifikánsan alacsonyabb volt a

szívfejlődési rendellenesség nélküli esetekhez képest (35,0). Az anyai életkor a nem strukturális szívrendellenességben szenvedők esetében nem különbözött szignifikánsan a nem szívfejlődési rendellenességes csoporttól.

A szív- és érrendszeri rendellenességek gyakorisága a két időszakban 27,7% és 26,5% volt, a strukturális veleszületett szívrendellenességeket 19,8%-ban és 19,2%-ban azonosítottuk ultrahang-és fetopatológia segítségével, míg a nem strukturális szívanomáliákat ultrahang segítségével mutattuk ki 7,9%-ban és 7,3%-ban. Az ultrahangvizsgálat önmagában a strukturális szívfejlődési rendellenességek 70%-át és 62%-át azonosította a két időszakban.

A szívfejlődési rendellenesség leggyakoribb típusa a kamrai sövényhiány (ventricularis septum defectus, VSD) volt ultrahang-és fetopatológia alapján (9,4%-10,8%), A trendelemzés a VSD-ben 2009 után stabil gyakoriságra, a szívfejlődési rendellenességek változó eloszlására és a társuló szívleletek számának növekedésére utal. A trendelemzés nem mutatott szignifikáns különbséget a strukturális szívfejlődési rendellenességek gyakoriságában a két tízéves időszak között, azonban az eloszlás megváltozott. A legmarkánsabb különbséget a szívfejlődési rendellenességek diagnosztikai spektrumának kiszélesedése (atrialis septum defectus, egyéb anomáliák) és a társuló nem strukturális szívrendellenességek gyakoriságának növekedése mutatta az idők folyamán.

Az első trimeszterben megnövekedett NT elsősorban ventricularis septum defectus (VSD), Fallot-tetralógia (TOF) és nem strukturális szívanomáliákhoz társult az FMF (Fetal Medicine Foundation) protokoll 2009 óta történő bevezetése óta. Adataink arra utalnak, hogy az első és második trimeszteri ultrahangos markerek előfordulása megkönnyítheti az olyan kevésbé kimutatható rendellenességek, mint a VSD diagnózisát 21-triszómiás magzatokban, azonban a standardizált NT mérés 2009-es alkalmazása nem eredményezte a szívfejlődési rendellenességek prenatális felismerési arányának növekedését a kiválasztott kohorszunkban.

A nem strukturális szívanomáliák tekintetében magas asszociációt találtunk az első és második trimeszteri ultrahangos anomáliák és az egyéb nagyobb strukturális, nem cardiovascularis rendellenességek előfordulása között. Az izolált második trimeszteri nem strukturális szívanomáliák (kamrai aránytalanság, szívtengely-eltérés, tricuspiduali regurgitatio vagy pericardialis folyadék) észlelése esetén fontos a strukturális szívfejlődési rendellenességek, valamint a kromoszóma-rendellenességek vizsgálata.

Feltételeztük, hogy az ultrahang-technológia fejlődésével nő a szívfejlődési rendellenesség felismerési aránya, azonban a diagnosztizált strukturális szívfejlődési rendellenességek aránya változatlan volt a két 10 éves periódusban. Ennek oka lehet a korai szűrési módszerek (NIPT, kombinált teszt) jobb elérhetősége és a 2009 után megnövekedett korai diagnosztikai beavatkozások száma (megduplázott CVS-arány). A 21-triszómia korábbi

felismerése növelte a korábbi terhességbefejezések számát, és csökkentette a magzati szív diagnosztikai pontosságát mind az ultrahang, mind a fetopatológiai feldolgozás során.

### **4.3. Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata**

Az ultrahangvizsgálat nehézségét és bizonytalanságát leíró új statisztikai módszert dolgoztunk ki. Az elvégzett ultrahangvizsgálatok nehézségeit és bizonytalansági tényezői jól jellemzik, hogy az egyes rendellenességek felismerhetősége, a pontos diagnózis felállítása gyakran nehézségekbe ütközik, és a csak a megszületés vagy vetélés után elvégzett fetopatológiai vizsgálat során állítható fel a megfelelő diagnózis.

A 12 év alatt összesen 2622 magzat adatait dolgoztuk fel, ahol anatómiai strukturális eltérést igazoltunk, ebből 1256 szülés és 1366 vetélés történt, 67 esetben spontán vetélés, míg 1299 esetben a vetélés indukált volt. Craniospinalis rendellenességek 530 magzatnál, arc- és nyaki rendellenességek 218 esetben fordultak elő. A legtöbb esetben szív- és nagyér-rendellenességeket diagnosztizáltunk (818 eset). 156 esetben egyéb mellkasi rendellenességeket figyeltünk meg, 404 eset tartozott a hasi és hasfal rendellenességek közé, 432 eset az urogenitalis rendellenességek csoportjába, míg 255 esetet a végtag és csontosodási rendellenességek közé soroltuk. Subcutan oedémával járó rendellenességek 243 magzatnál fordultak elő. Nem minden rendellenesség kerül felismerésre a várandósság alatt, és bizonyos esetekben a fejlődési rendellenességet csak a születés után vagy a vetélést követő fetopatológiai vizsgálat során észlelték.

Magzati anatómiai fejlődési rendellenességek társulhatnak citogenetikai, molekuláris genetikai rendellenességgel, és társulhatnak egyéb anatómiai rendellenességekkel, u.n. multiplex anomáliákkal.

**Magzati kromoszóma-rendellenességek előfordulása.** Tíz százalék fölött volt a kromoszóma-rendellenesség aránya a craniofacialis (33/218, 15,1%), a cardiovascularis (112/818, 13,7%), a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok (26/255, 10,2%) és valamint subcutan oedémával járó rendellenességek esetén (42/243, 17,3%). Tíz százalék alatt volt a társuló kromoszóma-rendellenességek aránya craniospinalis (43/530, 8,1%), a mellkasi (6/156, 3,8%), a hasi és hasfali (29/404, 7,2%) és az urogenitalis rendellenességeknél (25/432, 5,8%).

**Az egyéb multiplex rendellenességek** közé soroltuk azon eseteket, ahol kettő vagy több szervrendszert érintett az anatómiai rendellenesség, és nem találtunk a kórkép hátterében kromoszóma-rendellenességet. A craniospinalis rendellenességek 33%-át, a craniofacialis rendellenességek 49%-át, a cardiovascularis rendellenességek 28%-át, a mellkasi

rendellenességek 67%-át, a hasi és hasfal rendellenességek 39%-át, az urogenitalis rendellenességek 37%-át, a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok 49%-át, és a subcutan oedemával járó rendellenességek 36%-át soroltuk a multiplex malformációs kórképekhez.

Az általunk bevezetett **Bizonytalansági faktor F(B)** és **Nehézségi faktor F(N)** alkalmazása akkor jön szóba, ha az adott diagnosztikus képalkotó eljárás nem egyértelműen tudja diagnosztizálni az adott eltérést az adott szervrendszerben, de felismerésre kerül, hogy van eltérés az adott szervrendszerben. Ilyenkor alkalmaztuk a „Részben felismert” kategóriát. A kategória bevezetése azért javasolt, mert a képalkotó vizsgáló-eljárások során, így a szülészeti prenatális ultrahangvizsgálatok során, gyakran találkozunk olyan esetekkel, hogy az ultrahangvizsgálatot végző szakember - bár látja, hogy az adott szervrendszerben van eltérés -, de a vizsgálat „nehézsége” és „bizonytalansága” miatt nem kerül felismerésre egyértelműen az adott fejlődési rendellenesség. Csak a posztnatálisan vagy a vetélés után elvégzett további vizsgálatok, patológiai, fetopatológiai vizsgálatok derítik ki a pontos diagnózist. Ezzel a problémával gyakran találkozunk a szülészeti gyakorlatban.

A Bizonytalansági faktor bevezetésével arra volt módunk, hogy vizsgáljuk annak az arányát, hogyan viszonyul a csak részben felismertek száma a valamilyen mértékben (részben vagy teljesen) felismertekhez képest.

A Nehézségi faktor (NF) bevezetésével arra volt módunk, hogy vizsgáljuk annak az arányát, hogyan viszonyul a nem felismertek száma a valamilyen mértékben (részben vagy teljesen) felismertekhez képest.

A craniospinalis rendellenességek közül az Arnold-Chiari malformatio, a microcephalia, és az egyéb craniospinalis rendellenességeknél találtunk magas Bizonytalansági faktort (0,67, 0,67 és 0,64). A Nehézségi faktor csak a microcephalia, agyi cysta és egyéb craniospinalis rendellenességek esetén volt közepes (0,33, 0,32 és 0,26). A spina bifida a liquor cerebrospinalis áramlási zavarai miatt gyakran társul hydrocephalussal, ezért külön vizsgáltuk a két eltérés együttes előfordulását is.

Az arc- és nyak rendellenességeit vizsgálva a rendellenességek többségénél magas, illetve nagyon magas volt a Nehézségi faktor (kivéve az egyéb nyaki rendellenességeknél és craniofacialis tumoroknál, ahol közepes volt), az összesített értéke 1,28-nek adódott. A choanalis atresia/stenosis és a fülkagyló rendellenességei esetén nagyon magas volt mind a Bizonytalansági faktor (1,0), mind a Nehézségi faktor (12,0 illetve 8,0). Nagyon magas volt a Nehézségi faktor a micrognathia csoportban (1,23), a microphthalmus/anophthalmus eseteknél (1,75), illetve exophthalmusnál (1,0) és egyéb orbita rendellenességeknél (3,0). Magas

Nehézségi faktor értéket az ajak- és szájjadhasadék csoportban találtunk és az egyéb orr-orracsont rendellenességek esetén (0,75).

A cardiovascularis rendellenességeknél az atrialis septum defectus (1,18), a balra rotált szívénél (1,0), a myocardialis fibrosisnál (1,0) és a vena cava superior sinistra persistens esetében (1,8) volt nagyon magas a nehézségi faktor. Míg az Ebstein malformatio (0,67), tüdővéna malpositiója (0,5), a sclerosis tuberosa (0,5), a cardiomegalia (0,71) és a vena azygos continuitas (0,5) volt magas a Nehézségi faktor. A Bizonytalansági faktor esetében a sclerosis tuberosát emelném ki, ahol magas értéket kaptunk (0,5).

Mellkasi eltérések esetén a tüdő hypoplasia és az egyéb mellkasi eltérések esetén volt nagyon magas a Nehézségi faktor (1,14, 1,41).

A hasi- és hasfali eltérések csoportban magas volt a Bizonytalansági faktor az anus atresia (0,64), illetve az oesophagus atresia (0,60) eseteiben. A fent említett rendellenességeknél nagyon magas volt a Nehézségi faktor értéke is: anus atresiánál 1,5, oesophagus atresiánál pedig 1,47. Magas Nehézségi faktort találtunk továbbá az egyéb hasi- és hasfali rendellenességek esetében (0,52).

Az urogenitalis rendellenességek esetén magas volt a Bizonytalansági faktor patkóvese (0,63) és a férfi genitális rendellenességeknél (0,53). Ugyanezen két csoportban a Nehézségi faktor szintén nagyon magas volt, patkóvese esetén 1,13, míg a férfi genitális rendellenességek esetén 3,47.

A végtagi- és csontosodási rendellenességek csoportban magas volt a Bizonytalansági faktor értéke polydactylia (0,57) és az ujjak egyéb rendellenessége esetén (0,56). Nagyon magas volt a Nehézségi faktor az ujj rendellenességeinél: syndactyliánál (1,4) és az egyéb ujj rendellenességek csoportban (1,31), míg magas volt polydactyliánál (0,57) és az egyéb végtag rendellenesség csoportban (0,56).

A nagyon nehezen vizsgálható magzati eltérések esetén magas nehézségi faktor és magas bizonytalansági faktor volt kimutatható. Ennek ismerete fontos az ultrahangvizsgálatot végző szakemberek, a genetikai tanácsadáson dolgozó és a terhesgondozást végzők számára, de hasonlóan fontos ezen adatok ismerete az újszülöttet ellátó neonatológus, gyermekgyógyász számára. A prenatális vizsgálatok során a várandóst megfelelően fel kell világosítani a vizsgálatok hatékonyságáról, illetve a posztnatálisan kimutatott magzati rendellenességek esetén is tájékoztatni kell a házaspárt arról, hogy milyen arányban lehet az adott rendellenességet kimutatni a prenatális ultrahangvizsgálatok során.

#### 4.4. Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal

A különböző szervrendszerek anatómiai strukturális rendellenessége esetén számos közlemény leírta, hogy gyakrabban társul polyhydramnionnal vagy oligohydramnionnal, de konkrét százalékos arány ritkán szerepel az irodalmi adatokban, ezért a következő tanulmányunkban 2622 anatómiai strukturális rendellenességgel diagnosztizált magzat esetében vizsgáltuk a strukturális rendellenességek társulását polyhydramnionnal és oligohydramnionnal. Külön vizsgáltuk a craniospinalis, cardiovascularis, mellkasi, hasi és hasfali rendellenességeket, az urogenitalis, a végtag rendellenességeket és csontosodási zavarokat, valamint subcutan oedemával járó rendellenességeket.

A **magzatvíz mennyiségi eltérései** az urogenitalis, valamint a hasi és hasfali rendellenességek esetén voltak leggyakrabban kimutathatók (**50% és 40% felett**). Az urogenitalis rendellenességek esetén a legtöbb esetben oligohydramnion, 34,72%-ban, míg polyhydramnion 20,14%-ban fordult elő. A hasi és hasfali rendellenességeknél a legtöbb esetben polyhydramnion, 31,44%-ban, míg oligohydramnion 12,38%-ban fordult elő.

Összességében **több mint 30%-ban volt jelen a magzatvíz térfogatának rendellenessége** craniospinalis, mellkasi és tüdőrendellenességek, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén. Minden esetben a polyhydramnion magasabb előfordulását figyeltük meg, körülbelül 20%-ban: A craniospinalis rendellenességek esetén a legtöbb esetben, 22,08%-ban polyhydramniont, és 9,06%-ban oligohydramniont mutattunk ki. A mellkas és tüdő rendellenességek esetén 19,23%-ban fordult elő polyhydramnion, és 15,38%-ban fordult elő oligohydramnion. A végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén 21,96%-ban fordult elő polyhydramnion, és 11,76%-ban oligohydramnion.

Az előzetes várakozásokkal ellentétben a craniofacialis és cardiovascularis rendellenességek esetében csak körülbelül **20%-ban észleltük a magzatvíz mennyiségi rendellenességét**. Minden esetben magasabb volt a polyhydramnion előfordulása: A craniofacialis rendellenességek esetén polyhydramnion a magzatok 12,39%-nál, oligohydramnion pedig 8,72%-nál jelentkezett a terhesség során. A szív és érrendszeri rendellenességek esetén 14,67%-ban fordult elő polyhydramnion, és 7,46%-ban oligohydramnion.

**Yule-együttható vizsgálata.** A magzati anatómiai rendellenességek és a magzatvíz mennyiségi rendellenességek együttes előfordulásának jellemzésére kiindulásként a kapcsoltsági vizsgálatot alkalmaztunk. A nemzetközi statisztikai módszerek közül az Asszociációs együttható számításánál a Yule-együtthatót használtuk.

A polyhydramnion Yule-együtthatójának kiszámításakor erős összefüggést ( $Y > 0,7$ ) találtunk craniospinalis, hasi és hasfali, urogenitalis rendellenességeknél, valamint végtag rendellenességeknél és csontosodási zavaroknál. Közepes összefüggést ( $0,3 \leq Y \leq 0,7$ ) találtunk craniofacialis, cardiovascularis, egyéb mellkasi és subcutan oedemával járó rendellenességeknél.

Az oligohydramnion Yule-együtthatójának kiszámításakor erős összefüggést ( $Y > 0,7$ ) találtunk mellkasi, hasi és hasfali, valamint urogenitalis rendellenességeknél. Közepes összefüggést ( $0,3 \leq Y \leq 0,7$ ) találtunk craniospinalis, craniofacialis, cardiovascularis és végtag rendellenességeknél, valamint csontosodási zavaroknál.

**Társulási faktor (TF) vizsgálata.** Tekintettel arra, hogy a Yule-együttható kiszámításakor mind a polyhydramnion, mind az oligohydramnion esetében homogén közepes és erős összefüggéseket észleltünk minden szervrendszeri rendellenesség esetében, egy új, differenciáltabb statisztikai módszert dolgoztunk ki, amely pontosabban leírja az adott rendellenesség és a polyhydramnion vagy oligohydramnion közötti összefüggést, kifejlesztettünk egy új statisztikai paramétert, a Társulási Faktort (TF).

A TF esetén a következő értékeket használtuk:  $TF < 0,5$  – alacsony;  $0,5 \leq TF < 2,5$  – közepes;  $2,5 \leq TF < 5$  – magas;  $TF \geq 5$  – nagyon magas arány.

A Társulási Faktor (TF) a polyhydramnion esetében nagyon magas értéket mutatott a craniospinalis, hasi és hasfali anomáliák esetén ( $TF \geq 5$ ). A Társulási Faktor magas volt a cardiovascularis rendellenességeknél, urogenitalis rendellenességeknél, végtag rendellenességeknél és csontosodási zavaroknál ( $2,5 \leq TF < 5$ ), míg közepes volt a craniofacialis, mellkasi rendellenességeknél és subcutan oedemával járó magzati rendellenességeknél ( $0,5 \leq TF < 2,5$ ).

Az oligohydramnion esetében a Társulási Faktor (TF) nagyon magas értéket mutatott kizárólag az urogenitalis rendellenességek esetén ( $TF \geq 5$ ). Közepes TF értéket találtunk a craniospinalis, craniofacialis, cardiovascularis, egyéb mellkasi, hasi és hasfali rendellenességek, valamint a végtag és csontosodási rendellenességek esetén ( $0,5 \leq TF < 2,5$ ).

**A magzati rendellenességek intrauterin felismerhetősége és a magzatvíz mennyiségének összefüggése.** Megvizsgáltuk, hogy a magzatvíz térfogatának rendellenességei hogyan befolyásolják a magzati anatómiai anomáliák méhen belüli kimutathatóságát az ultrahangvizsgálat során. A magzatvíz térfogatának változásai önmagukban is felhívhatják a figyelmet egy mögöttes magzati rendellenességre. Gyakran megfigyelhető, hogy a magzatvíz mennyiségének rendellenessége az oka annak, hogy a várandós anyát genetikai tanácsadásra küldik, és az ezt követő ultrahangvizsgálatok és magzati echokardiográfia további magzati anatómiai rendellenességeket tárnak fel.

Polyhydramnion esetén a magzat, így a magzati anatómiai rendellenességek is könnyebben láthatók az ultrahangvizsgálat során, míg oligohydramnion esetén az ultrahangvizsgálat nehezebb. Ez magyarázza, hogy polyhydramnion esetén minden szervrendszer esetében növekvő trendet figyeltünk meg a rendellenességek kimutatásában. Így polyhydramnionnal társulva a magzati anatómiai rendellenességek nagyobb arányban és hatékonyabban voltak kimutathatók. A különbség szignifikáns volt a craniofacialis, cardiovascularis és mellkasi rendellenességek esetében, ahol a méhen belüli kimutatási arány 32,57%-ról 51,85%-ra, a cardiovascularis rendellenességek esetében 62,1%-ról 79,69%-ra, és a mellkasi rendellenességek esetében 56,41%-ról 74,19%-ra nőtt.

Bár az oligohydramnion is felhívhatja a figyelmet a magzati rendellenességekre, az ultrahangvizsgálatot is megnehezítheti, ami magyarázza, hogy csak a cardiovascularis, urogenitalis, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok, valamint subcutan oedemával járó rendellenességek esetében mutattunk ki nem szignifikáns növekedési trendet a rendellenességek kimutatásában, míg minden más szervrendszer esetében csökkenő trendet figyeltünk meg. Ez a csökkenő trend minden esetben szignifikáns volt, azaz a craniospinalis, craniofacialis, mellkasi, hasi és hasfali rendellenességek esetében.

Eredményeink azt mutatják, hogy ha az ultrahangvizsgálat során a magzatvíz mennyisége kisebb vagy nagyobb az átlagnál, fokozott figyelmet kell fordítani a magzat urogenitalis rendszerének, hasi szerveinek, koponyájának és gerincének, valamint végtagjainak és csontvázrendszerének ultrahangvizsgálatára. Polyhydramnion esetén magzati echokardiográfia javasolt. A neonatológus gyermekorvos figyelmét is fel kell hívni a magzatvíz térfogatának rendellenességeire a szüléskor, mivel ezekben az esetekben további vizsgálatok lehetnek indokoltak az újszülöttnél.

#### **4.5. Magzati fejlődési rendellenességet okozó méhen belüli infekciók prenatális vizsgálata**

##### ***4.5.1. Magzati infekcióra gyanús ultrahangeltérések esetén szerológiai vizsgálattal kimutatott friss toxoplasma és CMV fertőzések***

Első alkalommal vizsgáltuk párhuzamosan és hasonlítottuk össze a méhen belüli fertőzésre gyanús ultrahangeltérések esetén a szerológiai vizsgálattal kimutatható *Toxoplasma gondii* és *Cytomegalovirus* friss fertőzések arányát. Mivel a terhesség alatti toxoplasmosis és CMV infekció általában tünetmentes lefolyású és Magyarországon nem kötelező a szűrés, célzott vizsgálatra általában csak a kóros magzati ultrahang eredményt követően kerül sor. Összesen

655 esetben történt szerológiai vizsgálat fertőzésre gyanús ultrahangeltérés miatt, ebből 612 esetben egy ultrahangeltérés, 43 esetben kettő vagy több ultrahangeltérés fordult elől.

**Magzati agyi eltérés** miatt 377 terhességben történt szerológiai vizsgálat, és 52 gravidánál tudtunk merült fel friss toxoplasma és 46 esetben friss CMV infekció gyanúja (13,8% illetve 12,2%), a különbség a két infekció arányában nem volt szignifikáns.

Eredményeink alátámasztják, hogy az egyes agyi ultrahangeltérések esetén magas arányban merült fel friss toxoplasma vagy CMV fertőzés, ilyen eltérés a magzati agykamrák tágulata, 9,8%-ban friss toxoplasma és 12,6%-ban friss CMV fertőzés merült fel. Agyi calcificatio esetén az arány még magasabb volt, friss toxoplasmosis lehetősége merült fel 30%-ban, míg friss CMV 15%-ban. Ezen eredményeink alapján megállapítható, hogy a fenti magzati agyi ultrahangeltérések esetén indokolt az anya szerológiai vizsgálata.

Microcephalia esetén elvégzett vizsgálatok során – bár a kisebb esetszám miatt csak korlátozottan értékelhetően – csak toxoplasma fertőzést találtunk. Ha összesítve vizsgáljuk a III., IV. agykamra tágulatát, microcephaliát és az egyéb agyi eltéréseket (cysterna magna tágulata, fossa posterior cysta), összességében 31 esetben történt vizsgálat, és szignifikánsan magasabb arányban találtunk friss toxoplasma fertőzésre gyanút, mint CMV fertőzésre utaló leletet (14 eset szemben a 2 esettel) ( $p < 0,01$ ).

A vizsgálatunk során cerebialis calcificatio ritkábban fordult elő friss CMV infekció gyanúja esetén, csak 3 terhességben mutattunk ki agyi calcificatiót a 75 friss CMV fertőzésre gyanús esetből (4%). Vizsgálatunk során a ventriculomegalia volt a leggyakoribb klinikai tünete az intrauterin CMV infekciónak, 41 esetben volt kimutatható (54,6%) és ebből 16 esetben volt kétoldali az elváltozás.

**Magzati hasi ultrahangeltérés** miatt 188 terhességben végeztünk szerológiai vizsgálatot. Ezen esetek közül összességében 45 esetben tudtunk kimutatni friss toxoplasma fertőzés gyanújára utaló eredményt (23,9%), friss CMV fertőzésre ezzel szemben csak 22 esetben volt igazható (11,7%). A két infekció típus előfordulási aránya közötti különbség szignifikáns volt ( $p < 0,01$ ). Külön vizsgáltuk a hasi eltéréseket, ezen belül a máj és a belek ultrahangeltéréseit.

Szignifikáns eltérést találtunk a toxoplasma és CMV előfordulása között akkor is, ha a hasi magzati ultrahangeltéréseknél a májat érintő eltéréseket vizsgáltuk. A máj eltérései közül gyakorlatilag csak friss toxoplasmosis volt kimutatható, és csak egy esetben találtunk CMV infekcióra utaló leletet.

A has egyéb eltérései közül magasabb esetszámot képviseltek a magzati belek calcifikációjával járó esetek és nem volt szignifikáns különbség a két fertőzés típus között. Kisebb esetszámban került sor szerológiai vizsgálatra a magzati belek tágulata, dilatációja miatt

(összesen 15 esetben), ezen ultrahangeltérést követő szerológiai vizsgálatok alapján csak *CMV* fertőzés gyanúja merült fel, toxoplasmosis nem volt kimutatható.

**Lepényi eltérések** miatt 47 terhesnél végeztünk vizsgálatot, 10 vizsgálat során merült fel toxoplasma (21,3%), 7 vizsgálat során pedig *CMV* fertőzés gyanúja (NS). A leggyakoribb lepényi eltérés a lepényi cysticus felritkulás volt, összességében 32 esetben történt szerológiai vizsgálat a fenti eltérés miatt. A vizsgált 32 esetből 5 terhességben utalt az eredmény friss toxoplasmosisra (15,6%), 6 terhességben pedig friss *CMV* infekcióra (18,8%).

Eredményeink alapján a fertőzésre gyanús magzati ultrahang eltérések esetén magas arányban kimutatott friss fertőzések miatt megállapítható volt, hogy ilyen esetekben mindenképpen indokolt a terhesek szerológiai vizsgálata, friss fertőzés igazolódása esetén genetikai tanácsadás szükséges a további vizsgálatok elbírálása céljából.

#### ***4.5.2. Toxoplasma friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánpótlása***

Amennyiben szerológiailag igazolt új fertőzést diagnosztizálunk, az érintett párnak amniocentézist kell felajánlani az esetleges intrauterin transzmisszió kimutatására. Megállapítottuk, hogy a magzatvíz minták molekuláris mikrobiológiai vizsgálatával a magzati érintettségről szerzett információk, nagymértékben befolyásolták az érintett várandós döntését a terhesség kiviselésével kapcsolatban. Korábban magasabb számban történt terhességmegszakítás a fertőzések eredetű ultrahangeltérések felismerését követően, amely mára a pontosabb DNS szintű PCR vizsgálatoknak köszönhetően lecsökkent. A vizsgálataink alapján kimutattam, hogy a negatív lelet birtokában sokkal nagyobb arányban dönt a házaspár a várandósság kiviselése mellett, így a középidős vetélésindukciók száma jelentősen lecsökkent.

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai részlegén 1996 és 2020 között 238 esetet dolgoztunk fel, ahol toxoplasma friss fertőzöttség szerológiai vizsgálattal igazolható volt és magzatvíz *Toxoplasma* PCR vizsgálat történt.

**Ultrahang eredmények feldolgoása.** Az ultrahangeltérések arányát az összes esetszám (238) alapján elemeztük. A magzatvíz eltérések közül a polyhydramnion dominált, amely 41 esetben volt jelen (17,23%). Oligohydramnion hét esetben volt detektálható (2,97%). Az intrauterin növekedési lemaradás (IUGR) szintén két esetben volt nyomon követhető (1%).

A leggyakrabban érintett szervrendszer a craniospinalis volt a vizsgálatunk alapján. Összesítve 58 idegrendszert érintő eltérés került leírásra. Ezek közül a leggyakoribb a ventriculomegalia (22 eset, 9,24%) és a plexus chorioideus cysta (21 eset, 8,82%), illetve volt. Idegrendszeri calcificatio 8 esetben jelentkezett (3,36%). IV. agykamrát érintő eltérés 2 esetben

került leírásra (0,84%). A vizsgált mintában a III. agykamra tágulata 1 esetben volt megfigyelhető (0,42%). A fossa posterior, illetve a cisterna magna egy esetben sem volt érintett.

Vizsgáltuk a mellkasi szervekben kimutatható elváltozásokat. Összesítve 23 esetben volt kimutatható ultrahangeltérés (9,66%). A mellkasi szervek közül leggyakrabban a szív volt érintett. 22 esetben. Egy esetben került leírásra mellkasi folyadék.

A gastrointestinalis rendszer eltérései szintén gyakoriak (összesítve 99 eset, 41,6%). Legtöbbször echogenitás fokozódás hívhatja fel a figyelmet az esetleges toxoplasma fertőzésre, 13 esetben echodensebb máj (5,46%), 62 esetben echodensebb belek jelentkeztek (26,05%). Egyéb májat érintő elváltozások 4 esetben, egyéb bélrendszert érintő elváltozások szintén 3 esetben voltak kimutathatóak (1,68-1,26%). Az urogenitalis szerveket érintő eltérések 15 esetben fordultak elő (6,3%), valamennyi esetben pyelectasia volt megfigyelhető.

Magzati oedemával járó eltérések közül két esetben jelentkezett magzati hydrops (0,84%), illetve egy esetben subcutan oedema (0,42%). Vastagabb nyaki redő egy esetben volt megfigyelhető.

A placentát érintő eltérések ritkábban jelentkeztek, összesítve 15 esetben mutattunk ki a lepényét érintő ultrahangeltérést (6,3%). Egy esetben megvastagodott placenta (0,42%), 9 esetben cysticus lepényi felritkulások (3,78%), illetve 5 esetben meszes lepény jelentkezett (2,1%).

**PCR eredmények feldolgozása.** A 238 esetből magzatvíz-mintavétel során magzatvízből 8 esetben került toxoplasma kimutatásra PCR módszerrel, 230 esetben negatív eredményt adott. A pozitív PCR minták közül 5 esetben került megszakításra a várandósság, 3 esetben kiviselésre. Mind a három esetben érett újszülött született. Bár a pozitív magzatvíz PCR arány jelentősen alacsonyabb, azonban látható, hogy ha a magzatvíz mintavétellel negatív eredmény született, a várandós nagyobb arányban döntött a kiviselés mellett. Az eredményeink azt mutatták, hogy a negatív magzatvíz PCR lelet birtokában sokkal nagyobb arányban döntött a házaspár a terhesség kiviselése mellett.

**Neonatólogiai utánpótlás** 139 esetben történt, és 117 esetben nem volt az utánpótlás során eltérés, 22 esetben volt kimutatható szövődmény a toxoplasma fertőzéssel valószínűsíthető összefüggésben. Mind a 22 esetben a magzatvíz PCR toxoplasma vizsgálat negatív eredményt adott. A 22 esetből 9 esetben volt neurológiai szövődmény (41%). A vizsgált utánpótlásos esetekben 5 esetben fordult elő szemészeti szövődmény (23%). A 4 (18%) otológiai szövődmény közül a következőket emelhetjük ki: 3 esetben gyakori fülgyulladás, 1 gyermek nem hall a bal fülére. A 22-ből 4 gyermeknél a születés után icterus alakult ki (18%), azonban kéfénykezelésre gyógyult, maradandó következménye nem volt. Posztnatális exitus egyik esetben sem következett be.

#### ***4.5.3. Cytomegalovirus friss fertőzés ultrahang diagnosztikája, PCR vizsgálata magzatvízből és neonatológiai utánkövetése***

A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Baross utcai részlegén 2001 és 2023 között 130 esetben végeztünk magzatvíz-mintavételt CMV PCR vizsgálat céljából olyan esetekben, ahol a szerológiai vizsgálat friss fertőzést igazolt. A 123 általunk ismert kimenettel végződő terhességből (94,61%) 116 újszülött született.

**Ultrahang eredményeink feldolgoása.** Az ultrahangeltérések arányát az összes esetszám (130) alapján elemeztük, és szervrendszerenként csoportosítottuk. Az ultrahang vizsgálat során a normálistól eltérő magzatvíz mennyiség figyelemfelkeltő lehet. Összesítve a 130 esetből 17 esetben (13,08%) jelentkezett polyhydramnion, míg oligohydramnion csupán 6 esetben (4,62%) fordult elő. Intrauterin növekedési lemaradás (IUGR) 4 esetben (3,08%) volt kimutatható.

A CMV fertőzés ultrahang diagnosztikájában a koponya rendellenességei figyelemfelkeltő jeleknek tekintendők. A 130 esetből összesítve 38 esetben (29,23%) fordult elő cranialis eltérés. Meghatározó elváltozásnak bizonyult az agykamratágulat, melyet 14 esetben (10,76%) tudunk kimutatni, ebből 6 esetben volt kétoldal az elváltozás. III. agykamra tágulatát 2 esetben (1,54%) észleltünk, azonban a microcephalia és a IV. agykamra dilatációja csupán 1-1 esetben (0,77%) fordult elő. Az agyi calcificatio 2 esetben volt kimutatható (1,54%). Fossa posterior cista, cisterna magna tágulat egyszer sem mutatkozott.

A 130 esetből 15 esetben (11,53%) mutattunk ki szívvel kapcsolatos elváltozást, míg mellkas, tüdő eltérés az esetek kisebb hányadában, mindössze 3 esetben (2,3%) fordult elő. Tágult szívüreg és egyéb szerkezeti eltérés 4 esetben (3,08%) került diagnosztizálásra, azonban pericardialis folyadékgyülem csupán 1 magzatnál (0,77%) jelentkezett. A mellkasi eltérések közül szűk mellkas 2 esetben (1,54%), míg mellkasi folyadékgyülem mindössze 1 esetben (0,77%) volt látható.

Összesítve 58 esetben (44,62%) jelentkeztek abdominalis eltérések. Vese érintettség viszonylag gyakran fordult elő, 8 esetben (6,15%) igazolódott pyelectasia. Máj eltérést ritkábban detektáltunk, mindössze 7 esetben (5,38%). Ebből 2 magzatnál (1,53%) inhomogén májszerkezet, míg 3 magzatnál (2,31%) echodens máj került megállapításra. Hepatomegaliát, perihepaticus folyadékot 1-1 esetben (0,77%) diagnosztizáltunk. Különös figyelmet érdemes fordítanunk a beleket érintő elváltozásokra, mely 39 esetben (30%) jelentkezett. Teljes beteganyagunk 26,92%-ában, 35 esetben mutattunk ki echodens belet, így a legnagyobb arányban előforduló rendellenességként szerepel táblázatunkban. Ascitist 4 esetben (3,07%),

tágult bélkacsokat 3 esetben (2,31%) észleltünk, és nem volt látható gyomortelődést 1 esetben (0,77%).

A subcutan oedema nem bizonyult jellegzetes elváltozásnak, a tarkóredő ödémája (NT) 4 esetben (3,08%) került leírásra. Ezzel ellentétben hydrops, anasarca és hygroma egy magzatnál sem jelentkezett.

A lepényi anomáliák utalhatnak az esetleges fertőzésre. Vizsgált eseteinknél 9 alkalommal (6,92%) talákoztunk lepényi eltéréssel, leggyakrabban cysticus felritkulást 7 esetben (5,38%) mutattunk ki. Placenta meszesedésből, valamint megvastagodott placentából 1-1 eset (0,77%) igazolódott. Egyéb eltérések között amnion szalagot 2 esetben (1,54%) észleltünk.

**PCR eredményeink feldolgozása.** A friss anyai CMV fertőzés gyanúja miatt 130 esetben történt magzatvíz-mintavétel. A 130 esetből összesen 11 esetben (8,46%) tudtuk kimutatni a magzatvízből is a CMV DNS-ét. Az elvégzett vizsgálatok eredményeit és a felmerülő kockázatok megvitatását követően, mindezek tudatában döntött az érintett várandós vagy házaspár a terhesség további sorsáról. A 11 esetből, ahol a magzatvíz PCR pozitívnak bizonyult, a házaspárok 7 esetben (63,63%) a szülést választották, ezzel szemben 4 esetben (36,36%) a terhesség megszakítása mellett döntöttek. Amennyiben a magzatvíz PCR lelet negatív eredménnyel zárult, a 119 terhességből jelentősen nagyobb arányban, 109 esetben (91,59%) döntöttek a párok a terhesség kiviselése mellett. Vetélés indukcióra csupán 3 esetben (2,52%) került sor. Hét terhesség kimeneteléről nincs ismeretünk, ugyanakkor spontán vetélés az eseteink között nem fordult elő. Az eredményeink azt mutatták, hogy a negatív magzatvíz PCR lelet birtokában sokkal nagyobb arányban döntött a házaspár a terhesség kiviselése mellett.

**Neonatólogiai utánkövetés.** A neonatólogiai utánvizsgálatok alapján a 116 szüléssel végződött esetből 18 esetben volt kimutatható szövődmény (15,52%), azonban néhány esethez többféle szövődmény is társult, így összesen 33 szövődmény került felismerésre (28,45%). Feldolgoztuk a neurológiai, szemészeti és egyéb szövődmények előfordulását az újszülötteknél. A 11 neurológiai komplikáció (9,48%) közül 1-1 esetet (0,86%) találtunk súlyos, inoperábilis intracranialis térfoglalást, hydrocephalust, egyensúlyzavart, valamint beszédfejlődési rendellenességet. Kettő-kettő esetben (1,72%) fordult elő fokozott izomtónus, epilepszia, illetve hypotoniás izmok (izomgyengeség). Szemészeti szövődmény 5 alkalommal (4,31%) jelentkezett. Enophthalmust, retinopathia prematurorumot (ROP) és cataractát 1-1 esetben (0,86%), míg strabismust 2 esetben (1,72%) észleltünk. Egyéb szövődmény 17 esetben volt kimutatható (14,66%). Egy-egy esetben (3,03%) fordult elő, gerincferdülés, autoimmun betegség, cardiomegalia, elégtelen súlygyarapodás, halmozott ételallergia, tüdőgyulladás, valamint krónikus peritonitis. Magasabb arányban, 2-2 esetben (1,72%) jelentkezett icterus,

multiplax malformáció, hyperinsulinemiás hypoglikemia, tüdőoedema, valamint alvási apnoe, alvászavar. Sajnálatos módon a súlyos neonatális állapot következtében 2 esetben (1,72%) postpartum exitus következett be.

Amennyiben szerológiailag igazolt új fertőzést diagnosztizálunk, az érintett párnak amniocentézist kell felajánlani az esetleges intrauterin transzmisszió kimutatására. Megállapítottuk, hogy a magzatvíz minták molekuláris mikrobiológiai vizsgálatával a magzati érintettségről szerzett információk, nagymértékben befolyásolták az érintett várandós döntését a terhesség kiviselésével kapcsolatban. Korábban magasabb számban történt terhességmegszakítás a fertőzéses eredetű ultrahangeltérések felismerését követően, amely mára a pontosabb DNS szintű PCR vizsgálatoknak köszönhetően lecsökkent. A vizsgálataink alapján kimutattam, hogy a negatív lelet birtokában sokkal nagyobb arányban dönt a házaspár a várandósság kiviselése mellett, így a középidős vetélésindukciók száma jelentősen lecsökkent.

#### **4.6. A reprodukciót befolyásoló primer petefészek-elégtelenség genetikai vizsgálata**

##### ***4.6.1. Primer petefészek-elégtelenség (POI) és az FMR1 gén CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározása***

Első alkalommal végeztünk magyarországi nőgyógyászati POI betegeknél FMR1 gén vonatkozásában triplet repeat primed PCR (TP-PCR) vizsgálatot. A Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján összesen 151 betegnél végeztünk genetikai vizsgálatot POI miatt. A 151 POI beteg genetikai vizsgálata során 13 esetben (8,61%) tudtunk kimutatni citogenetikai eltérést. A deléciók esetén fontos diagnosztikai eszköz a kromoszomális mikroarray-analízis (CMA) a pontos töréspontok és a deléció által érintett gének meghatározására.

Az FMR1 gén molekuláris genetikai vizsgálata során 19/151 esetben (12,58%-) mutattunk ki premutációt vagy szürke zónában lévő CGG repeat számot. Ez összesen a betegek 12,58%-át jelenti. A 19 esetből 6 esetben a CGG ismétlődés szám az ún. szürke zónába esett (41-54 CGG repeat), 4 esetben fordult elő, hogy mindkét allélban találtunk eltérést, az egyik allél premutációs volt (55-200 CGG repeat), míg a másik allél szürke zónába tartozó repeat számot mutatott. (Tehát összesen 10 szürke zónába tartozó allélt mutattunk ki.).

#### 4.6.2. *FMRI* gén maternális és paternális premutáció öröklődésmenetének vizsgálata

Amennyiben *FMRI* gén premutáció igazolódik a POI háttérben, tehát **fragilis X-hez társult primer petefészek-elégtelenség (FXPOI)** kerül kimutatásra, a családtagok vizsgálata is fontos. Az igazolt premutációs és szürke zónás esetekben 15 esetben elvégeztük a családtagok *FMRI* gén CGG ismétlődés szám meghatározását és megvizsgáltuk a maternális-paternális öröklődés menetét. Egyrészt a családfa alapján az érintett női családtagoknál a POI kockázata miatt már előzetesen, preszimptomásan tervezni lehet az esetleges asszisztált reprodukciós kivizsgálást, kezelést (pl. még a petefészek végleges kimerülése előtt a petesejt fagyasztást), másrészt a családfa alapján az érintett férfi családtagoknál javasolható neurológiai kivizsgálás a **fragilis X-hez társult tremor/ataxia szindróma (FXTAS)** irányában. A vizsgálataink alapján a női *FMRI* premutáció hordozók fiatalabb korban is szubklinikai neurológiai tüneteket mutathatnak, ez első alkalommal került kimutatásra.

A családtagok genetikai vizsgálatával kimutattunk, hogy a POI betegeknél a premutációs *FMRI* allél jóval magasabb arányban apai eredetű. A 15 esetből két esetben volt kimutatható csak anyai öröklődés (paternally inherited premutation - MIP), itt egy esetben premutációs allél (91 CGG repeat szám), míg egy esetben szürke zónába tartozó allél (41 CGG repeat szám) öröklődött a beteg édesanyjától. Az öröklődés során ezen esetekben expanszió (CGG repeat szám növekedés) nem volt megfigyelhető.

A 15 esetből 10 esetben csak az apától örökölte a beteg a premutációs vagy szürke zónába tartozó allélt (paternally inherited premutation - PIP). A 10 esetből 5 esetben (50%) premutációs allél öröklődött az apától, és a repeat szám (55-133 között változott). Repeat szám expansziót ezen esetekből 4 esetben is megfigyelhettünk az öröklődés során (75→79, 88→90, 70→74, 87→89 CGG repeat szám expanszió). További 5 esetben szürke zónába tartozó repeat számot mutató allélt örökölt a beteg az édesapjától (50%). A repeat szám 41 és 46 között változott. Érdekes módon egy esetben a még normál tartományba tartozó apai 40 CGG allél mozaik expansziót mutatott, a POI betegnél 22/42/52 repeat szám volt kimutatható mozaik formában, tehát nagy valószínűséggel 40→42 és 40→52 repeat szám expanszió történt az apai allél öröklődése során.

Az *FMRI* gén premutáció kimutatása továbbá azért is fontos, mert a premutációs allélok meiotikusan instabilak és expandálhatnak a következő generációban. Stabilitásuk függ a CGG expanszió méretétől és pontos szekvenciájától. Minél nagyobb a premutációs allél mérete és minél kevesebb AGG megszakítást tartalmaz szekvenciája, annál nagyobb az esélye a teljes mutációs allél kialakulásának, mely felelős a **fragilis X-szindróma (FXS)** kialakulásáért.

Összesen három családban volt megfigyelhető a CGG repeatszám expanziójának olyan mértéke, hogy meghaladta a 200-at és így full mutáció jött létre.

A vizsgált 13 férfi hozzátartozó közül a premutációs allél vagy szürke zónába tartozó allél megléte esetén a hagyományos neurológiai vizsgálatokkal 3 esetben igazolódott tremor/ataxia, mindhárom esetben az apa premutációs allélt hordozott.

Fragilis X-hez társult primer petefészek-elégtelenség (FXPOI) esetén a CGG repeat szám mellett fontos szereppel bír az AGG megszakítások számának meghatározása. Ha az AGG megszakítások (interrupciók) száma 1 vagy 0, akkor számolni lehet az utódokban bekövetkező CGG ismétlődés szám növekedésével (repeat expanzió), amely növeli a fullmutációval járó fragilis X-szindróma (FXS) kockázatát.

A klinikai genetikusnak mindig figyelembe kell venni a pontos CGG ismétlődés számot, valamint az AGG megszakítások számát is ahhoz, hogy megbízható eredményt adjon a személyre szabott kockázatbecslésre vonatkozóan. A TP-PCR technika alkalmazásával ezek a megszakítások is kimutathatóak és számszerűsíthetőek, amellyel predikció adható az esetleges további nemzedékekben bekövetkező a CGG expanzió kockázatára. Ezért az emelkedett CGG repeat számot hordozó premutációs esetekben mindenképpen indokolt prenatálisan a CGG repeat szám meghatározás az esetleges fullmutáció diagnosztizálása céljából.

#### ***4.6.3. Az Xq kritikus régióinak molekuláris citogenetikai elemzése primer petefészek-elégtelenségben kromoszomális mikroarray-analízissel (CMA)***

Amennyiben a POI betegeknél hagyományos kariotipizálással X-kromoszóma delécióját állapítottuk meg, kromoszomális mikroarray-analízissel (CMA) meghatároztuk a pontos töréspontokat. A CMA vizsgálat kezdetben array komparatív genomiális hibridizációval (array-CGH), majd SNP-array eljárással történt. A bemutatott esetben a 30 metafázison alapuló G-sávós elemzés két sejtvonalat tárt fel, egy nagyobb sejtvonalban, 25 mitózisban strukturális eltérést (Xq deléció), egy kisebb sejtvonalban, 5 mitózisban numerikus (X monoszómia) kromoszóma rendellenességet találtunk. A mozaik kariotípus a következő volt: mos46,X, del(X)(q21)[25]/45,X[5]. A FISH vizsgálat az X centroméra - 200 interfázisos sejten alapuló - specifikus próba két X-kromoszómát detektált a sejtek 90%-ban, illetve X-monoszómiát a sejtek 10%-ban. A teljes X-kromoszóma festéses FISH próba nem fedett fel X-kromoszóma kiegyensúlyozott transzlokációt sem, és azonosított egy normál és egy kisebb méretű X-kromoszómát a sejtek 88%-ban, és egy normál méretű X-kromoszómát a sejtek 12%-ban. Az array-CGH analízis során azonosítottunk egy deléciót az X kromoszómán (méret: 67,355 Mb) és a töréspontok pontos helye: ChrX:87842016-155255380 (ChrX q21.31-q28).

Ebben a régióban összesen 780 gén található, eddig 10 gént azonosítottak, melyek a POI-hoz kapcsolódnak: *POFIB*, *DACH2*, *DIAPH2*, *GPRASP3* (korábbi nevén: *BHLHB9*), *CENPI*, *PGRMC1*, *BCORL1*, *XPNPEP2*, *FMRI*, *AFF2* (korábbi nevén: *FMR2*). Ezen gének gyakorisága a POI esetében eltérő, a legmagasabb érték 3-15% az *FMRI* premutációjánál [Marozzi 2000, Wittenberger 2007, Persani 2010, Sullivan 2011], ezt követik a *PGRMC1* variánsai 1-5%-os előfordulási gyakorisággal [Mansouri 2008], azonban a további gének előfordulási gyakorisága még nem ismert a POI-nál.

#### **4.6.4. Primer petefészek-elégtelenséggel összefüggő gének vizsgálata újgenerációs szekvenálással (NGS)**

Vizsgálatunk az első olyan genetikai epidemiológiai vizsgálat Magyarországon, amely a POI betegség génjeit célozza meg, és amelyben számos genetikai variánst azonosítottunk a POI-val összefüggő génekben.

A nagy átírási képességű szekvenáló módszerek kulcsfontosságúak az új variánsok feltárásában mind az újonnan vizsgált génekben, mind a POI-val korábban már összefüggésbe hozott génekben. A kódolt fehérjék elsősorban a gonádok fejlődésében (oogenezis és folliculogenezis), a meiózisban, a DNS-hibajavításban, a hormonális jelátvitelben, az immunfunkcióban és az anyagcserében játszanak szerepet.

Vizsgálatunkba 48 magyar beteget vontunk be, akiknél klinikailag POI-t diagnosztizáltunk, és az *FMR1* patogén expanzióját kizártuk. Célzott panel szekvenálást végeztünk potenciálisan POI-t okozó gének patogén variánsainak azonosítására.

A betegek 16,7%-ánál (48-ból 8) összesen két patogén és 6 feltételezhetően patogén variánst azonosítottunk, ami a POI molekuláris genetikai diagnózisának tekinthető. A betegek 29,2%-ánál (48-ból 14) potenciális genetikai rizikófaktort, 12,5%-ánál (48-ból 6) pedig két különböző génben volt kimutatatható rizikófaktort, ami potenciális oligogén hatásra utalt. Az összes azonosított variáns heterozigóta volt. Az azonosított variánsok többsége missense (22-ből 20, 90,9%), egy frameshift (22-ből 1, 4,5%) és egy splicing variáns (22-ből 1, 4,5%) volt. A POI-val összefüggésbe hozott 15 gén mindegyike szerepet játszik olyan kulcsfontosságú biológiai mechanizmusokban, mint az autoimmun folyamatok, a meiózis, a DNS-javítás, a nemi kromoszóma átrendeződése és a petefészek fejlődése, anyagcseréje.

A POI genetikai hátterének további tisztázása érdekében erőfeszítéseket kell tenni a komplex mechanizmusok megértésére, integrált adatbázisok és megközelítések alkalmazásával, hogy előre jelezhessük a betegséggel összefüggő variánsok kombinációit. Ezért a jövőben

elengedhetetlen a POI-betegekre specializálódott számos NGS-vizsgálatból gyűjtött adatok integrálása, szisztematikus kezelése és ellenőrzése.

#### **4.7. A környezeti faktorként szereplő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában**

A Magyar Tudományos Akadémia (újabban HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontjával együttműködve nemzetközileg is először vetettük fel, hogy környezeti hatásként a kozmikus háttérsugárzás szerepet játszhat az X-monoszómia kialakulásában.

26 év alatt (1990-2015) a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 43272 magzati kromoszóma-vizsgálatot végeztünk. A 26 év alatt összesen 230 esetben mutattuk ki nemi kromoszómák számbeli rendellenességét (0,53%). Ebből 92 esetben X-monoszómiát (0,21%) találtunk. Vizsgáltuk a mozaik formák előfordulását. Az X-monoszómia esetén a mozaik formák aránya magasabb volt, összesen a 92 esetből 58 esetben találtunk mozaik formát (63,04%), 34 esetben az X-monoszómia nem mozaik formában fordult elő (36,96%).

A kromoszóma-rendellenességek egy része az anyai életkor előrehaladtával gyakrabban fordul elő. Ilyenek a 21-triszómia, 18-triszómia és a 13-triszómia, tehát az autoszomális kromoszómák számbeli rendellenességei (aneuploidiai). X-monoszómia esetén ez az összefüggés nem állapítható meg. Tekintettel arra, hogy az X-monoszómia egy részéért a spermiogenezis felelős, ezért felmerül valamilyen környezeti hatás lehetősége. Olyan környezeti hatás jön szóba, ami a fogantatás előtti időszakban éri a spermiogenezist. Az esetek egy részében az X-monoszómia mozaik formáját észleljük, ezekben az esetekben az X-kromoszóma hiánya a mitózisok során, már a megtermékenyült petesejt további osztódásakor keletkezik. Itt is az esetleges mutagén hatásnak már a fogantatás után kell érvényesülnie.

Az X-monoszómia éves előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk, megkülönböztetve a mozaik és non-mozaik formák előfordulását. A környező évekhez képest 1997-ben volt megfigyelhető a csúcs (17 eset), míg az előző és a következő évben öt, illetve hét eset fordult elő. Hasonló, de valamivel kisebb csúcsot, hat esetet figyeltünk meg 2002-ben (négy eset egy évvel korábban, 2001-ben, és két eset 2003-ban, azaz egy évvel a mini-csúcs után). Hasonlóképpen, 2008-ban újabb kis csúcsot figyeltünk meg öt esettel (ezeket négy eset előzte meg 2007-ben, és két eset követte 2009-ben).

A Wigner Fizikai Kutatóközponttal együttműködve, a fentiek alapján olyan mutagén hatást kerestünk, ahol a hatás valamilyen formában 1997 magasságában fokozottabban jelen lehetett, és esetleg összefüggésbe hozható az X-monoszómia gyakoribb előfordulásával ebben a

periódusban ezért az X-monoszómia előfordulásával párhuzamosan tanulmányoztuk az adott időszakban a napciklust a teljes havi átlagos napfolt számot és a kiegyenlített havi teljes napfolt számot és a kozmikus háttérsugárzás intenzitására vonatkozó adatokat.

Feltételeztük, hogy ok-okozati összefüggés lehet a galaktikus kozmikus sugárzás fluxusának növekedése és az X-monoszómia magasabb előfordulási aránya között 1997, 2002 és 2008 körül, ezért korrelációanalízist alkalmaztunk az X-monoszómia előfordulása és a kozmikus háttérsugárzás, valamint a napfolt-események közötti összefüggés vizsgálatára. A számításokhoz az éves átlagot használtuk. Mérsékelt pozitív korrelációt találtunk a kozmikus háttérsugárzás tekintetében, és mérsékelt negatív korrelációt a napfolt-események tekintetében. Eredményeink alátámaszthatják elméletünket, mivel pozitív korrelációt mutattak az X-monoszómia aránya és a kozmikus háttérsugárzás mértéke között, valamint negatív korrelációt az X-monoszómia aránya és a napfolt-események között. Ez alapján eredményeink alátámaszthatják elméletünket. Az X-monoszómiák előfordulását vizsgálva, arra a következtetésre jutottunk, hogy gyakrabban fordulnak elő magasabb kozmikus háttérsugárzás mellett. Mivel negatív korrelációt mutattunk az X-monoszómiák vonatkozásában a napfolt-események tekintetében, véleményünk szerint a naptevékenység védelmet nyújthat a kozmikus sugárzás mutagén hatása ellen. A Föld nagyobb mértékű kozmikus sugárzásnak van kitéve a kevésbé intenzív naptevékenység időszakában, azaz a Nap védelmet nyújthat a kozmikus sugárzás ellen.

## **5. EREDETI MEGFIGYELÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK**

### **Prenatális ultrahangvizsgálattal kimutatott major és minor magzati anomáliák és genetikai vizsgálatok**

- A subcutan oedemával járó elváltozások esetén megállapítottam, hogy fontos a megfelelő definíciók alapján elkülöníteni az egyes ultrahangeltéréseket. Az általunk meghatározott kromoszóma-rendellenesség kockázat az első trimeszterben mért  $\geq 3$  mm tarkótáji oedema esetén 8,3%, a második trimeszterben mért  $\geq 6$  mm tarkótáji oedema esetén 5,5%. A kockázat mértéke indokoltá teszi a magzati kromoszóma-vizsgálatot, de szemben a túlzott kockázat megadásával, elkerülhető az indokolatlan aggodalomkeltés a genetikai tanácsadás során.
- Megállapítottuk, hogy a tarkótáji oedemától fontos elkülöníteni a cysticus hygromát. Megállapítottuk, hogy non-immun hydrops esetén fontos külön vizsgálni a cysticus hygromával társult és cysticus hygromával nem társult eseteket.
- A cysticus hygroma és non-immun hydrops eseteiben magasabb arányban mutattunk ki kóros kariotípust. Cysticus hygroma esetén 48,15%-ban, non-immun hydrops esetén 20%-ban, cysticus hygroma és non-immun hydrops együttes előfordulása esetén 53,85%-ban találtam kromoszóma-rendellenességet.

- Triszómiák és más kromoszóma-rendellenességek megoszlását vizsgálva megállapítottuk, hogy plexus chorioideus cysta esetén elsősorban a 18-as triszómia, valamint az X-monoszómia kockázata növekedett. Összességében az elvégzett vizsgálatok során plexus chorioideus cysta esetén 3,59%-ban mutattunk ki kóros kariotípust.
- A vizsgálataink alapján egyoldali és kétoldali plexus chorioideus cysta esetén is javasolható a kariotipizálás, egyoldali eltérés esetén 3,3%-ban, kétoldali eltérés esetén 3,93%-ban mutattunk ki kóros kariotípust. Megállapítható volt, hogy plexus chorioideus cysta esetén izolált és egyéb eltéréssel társult esetekben is kimutatható volt kromoszóma-rendellenesség.
- Első alkalommal mutattuk ki, hogy 18-triszómia esetén a plexus chorioideus cysta mérete középérték feletti ( $\geq 7$  mm), és az esetek 83,33%-ában a cysta mérete  $\geq 10$  mm, és valamennyi esetben a plexus cysta kétoldali volt. Ezzel szemben X-monoszómia mellett a plexus chorioideus cysta valamennyi esetben egyoldali volt, és a mérete 10 mm-en belül volt.

### **Magzati szívrendellenességek vizsgálata 21-triszómia esetén**

- Megállapítottuk, hogy a 21-triszómiás magzatok több, mint egy negyedében volt igazolható szívfejlődési rendellenesség. A leggyakoribb kimutatott szívrendellenesség a kamrai septum defectus (VSD) és a pitvar-kamrai septum defectus (AVSD) volt.
- A szívrendellenességek felismerhetősége a 21-triszómia esetén függ a szívrendellenesség típusától, a társult major és minor ultrahangeltérésektől. Bizonyos ultrahangeltérések segíthetik a szívrendellenességek méhen belüli felismerését, de a szíveltérések egy része csak fetopatológiai vizsgálatokkal igazolható.
- A 21-triszómiához társult szíveltérések felismerési aránya változatlan maradt, miközben a rendellenességek spektruma szélesedett. Feltételezhetően, az ultrahang és a diagnosztikai módszerek fejlődéséből adódó magasabb felismerési lehetőséget ellensúlyozta a szíveltérések korai terhességmegszakításból adódó alacsonyabb detekciója.

### **Magzati ultrahangvizsgálatok hatékonyságának vizsgálata**

- Az eredményeink igazolták, hogy az ultrahangvizsgálat a congenitalis malformációk diagnosztikájában bár fontos szerepet játszik, azonban valamennyi fejlődési rendellenesség kimutatását nem teszi lehetővé. A vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy a legtöbb szervrendszer vonatkozásában az ultrahangvizsgálatok közel 50-65%-ában egyezett meg a posztnatálisan/fetopatológiai vizsgálat során diagnosztizált fejlődési rendellenesség a prenatalisan diagnosztizált magzati malformációval. Ettől eltért a craniofacialis rendellenességek kimutathatósága (33%), míg subcutan oedema esetén ez az arány 79% volt.
- Fontos annak ismerete, hogy mely fejlődési rendellenességek társulnak leggyakrabban bizonyos magzati kromoszóma-rendellenességek, aneuploidiákkal és amennyiben ezek a rendellenességek prenatalisan felismerésre kerülnek, szükséges a magzatok szorosabb ellenőrzése.
- A multiplex malformációk esetén a gyakran társuló rendellenességek ismerete fontos, hiszen az egyik rendellenesség jelenléte felhívhatja a figyelmet egy esetleges súlyosabb, de nehezebben diagnosztizálható rendellenesség jelenlétére

- Klinikánkon a fejlődési rendellenességek születési prevalenciája magasabbnak mutatkozott, mint a nemzetközi irodalomban szereplő adatok. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy az I.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tercier ellátó centrum, így több fejlődési rendellenességgel találkozunk.
- A vizsgálati eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben az ultrahangvizsgálat során a magzat méhen belüli növekedési lemaradását észleljük, fokozott figyelmet kell fordítani az urogenitalis rendszer ultrahangos vizsgálatára a méhen belüli magzatnál. Fel kell hívni továbbá a neonatológus, gyermekgyógyász figyelmét is a méhen belüli növekedés elmaradására, mivel az újszülött specifikus vizsgálata is indokolt lehet ezen esetekben.
- Az általunk bevezetett új statisztikai paraméterek, a Bizonytalansági faktor F(B) és Nehézségi faktor F(N) jól jellemezték a prenatális ultrahangvizsgálat nehézségeit.
- Megállapítottuk, hogy a szervrendszerek egy részénél csökkent vagy jelentősen csökkent a rendellenesség felismerési aránya, ha a rendellenesség kromoszóma-rendellenesség vagy multiplex rendellenesség részeként fordul elő (ilyenek voltak a craniospinalis, hasi és hasfali, urogenitalis, végtag rendellenességek és csontosodási zavarok, valamint a subcutan oedemával társuló esetek).

#### **Magzati fejlődési rendellenességek társulása polyhydramnionnal és oligohydramnionnal**

- Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az urogenitalis rendellenességek, valamint a has és hasfal rendellenességei mellett a craniospinalis, a mellkas és tüdő, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavarok esetén is jellemző a magzatvíz mennyiségi rendellenessége.
- Várakozásainkkal ellentétben a craniofacialis, valamint a szív és érrendszeri rendellenességek esetén a magzatvíz mennyiségi rendellenességei alacsonyabb, csak 20% körüli értékben voltak kimutathatóak. Mindkét szervrendszerrel a polyhydramnion volt jellemző.
- Polyhydramnion vonatkozásában az általunk kidolgozott Társulási faktor (TF) nagyon magas értéket mutatott a craniospinalis, valamint a hasi és hasfali rendellenességek esetén ( $TF \geq 5$ ), és magas volt a TF érték cardiovascularis rendellenességek, urogenitalis rendellenességek, végtag rendellenességek, valamint csontosodási zavarok esetén ( $2,5 \leq TF < 5$ ), míg közepes volt craniofacialis, mellkasi és subcutan oedemával járó magzati rendellenességek esetén.
- Az általunk kidolgozott Társulási faktor (TF) nagyon magas értéket mutatott az oligohydramnion vonatkozásában az urogenitalis rendellenességek esetén ( $TF \geq 5$ ), míg közepes volt a TF értéke a craniospinalis, a craniofacialis, a cardiovascularis, az egyéb mellkasi, a hasi és hasfali rendellenességek, valamint a végtag rendellenességek és csontosodási zavaroknál ( $0,5 \leq TF < 2,5$ ).
- Eredményeink alapján kimutattuk, hogy amennyiben a magzati anatómiai strukturális rendellenesség több magzatvízzel társul, valamennyi szervrendszer esetén emelkedő tendencia volt megfigyelhető felismerhetőségben, és ez az emelkedés a craniofacialis, a cardiovascularis és a mellkasi rendellenességek esetén volt szignifikáns.

- Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az oligohydramnion, bár felhívhatja a figyelmet a magzati rendellenességre, ugyanakkor nehezebb is az ultrahangvizsgálatot. Szignifikánsa csökkenő tendencia volt megfigyelhető a felismerhetőségben a craniospinalis, craniofacialis, mellkasi, hasi és hasfali rendellenességek esetén.

#### **Magzati fejlődési rendellenességet okozó méhen belüli infekciók prenatalis vizsgálata**

- Első alkalommal vizsgáltuk párhuzamosan és hasonlítottuk össze a méhen belüli fertőzésre gyanús ultrahangeltérések esetén a szerológiai vizsgálattal kimutatható *Toxoplasma gondii* és *Cytomegalovirus* friss fertőzések arányát.
- Eredményeink alátámasztották, hogy az egyes agyi ultrahangeltérések esetén magas arányban mutatható ki friss toxoplasma vagy CMV fertőzés, ilyen eltérés a magzati agykamrák tágulata, 9,8%-ban igazoltunk friss toxoplasma és 12,6%-ban friss CMV fertőzést. Agyi kalcifikáció esetén az arány még magasabb volt, friss toxoplasmosis igazolódott 30%-ban, míg friss CMV 15%-ban volt kimutatható.
- Megállapítottam, hogy az amniocentézis során nyert minták mikrobiológiai molekuláris genetikai vizsgálatának eredménye befolyásolta a terhes döntését a terhesség továbbviseléséről. Ezért szerológiai vizsgálattal igazolt friss toxoplasma és CMV fertőzés esetén, részletes felvilágosítás után, fel kell ajánlani a terhes számára az invazív beavatkozás lehetőségét. Megállapítottam, hogy negatív eredmény esetén a vetélésindukciót kérők aránya tizedére csökkent.

#### **A primer petefészek-elégtelenség (POI) genetikai vizsgálata az *FMR1* gén CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározásával, kromoszomális mikroarray-analízis (CMA) alkalmazásával és újgenerációs szekvenálással (NGS)**

- Magyarországon első alkalommal vizsgáltuk a nőgyógyászati POI betegeket az *FMR1* gén vizsgálatánál Triplet Repeat Primed-PCR (TP-PCR) módszerrel, mely módszerrel pontosan meghatározható a CGG repeatek száma.
- Magyarországon első alkalommal határoztuk meg POI betegeknél a X-kromoszóma deléciója esetén array-CGH módszerrel a pontos töréspontokat.
- Első alkalommal végeztünk Magyarországon olyan genetikai epidemiológiai vizsgálatot, amely a POI betegség génjeit célozza meg, és amelyben számos genetikai variánst azonosítottunk a POI-val összefüggő génekben.

#### **A környezeti faktorként szerepelő kozmikus háttérsugárzás, mint lehetséges etiológiai faktor az X-monoszómia kialakulásában**

- A Magyar Tudományos Akadémia (újabb nevén HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontjával együttműködve nemzetközileg is először vetettük fel, és statisztikai számításokkal támasztottuk alá elméletünket, hogy környezeti hatásként a kozmikus háttérsugárzás szerepet játszhat az X-monoszómia kialakulásában. Először vetettük fel, hogy a naptevékenység védelmet nyújthat a kozmikus sugárzás mutagén hatása ellen.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Papp Zoltán Professzor Úrnak, a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika korábbi igazgatójának, aki a pályámon elindított, a tudományos munkám témáját meghatározta, rengeteg tanácsával és odafigyelésével irányította pályafutásomat, orientálta érdeklődésemet, inspirálta klinikai és tudományos munkámat, aki példát mutatott tudományos felkészültségéből, szakmai elhivatottságából, munkabírásból, s akinek tudományos témavezetői ösztönzése, türelme, segítőkészsége nélkül ez a munka nem jött volna létre.

Köszönöm Dr. Rigó János Professzor Úrnak és Dr. Ács Nándor Professzor Úrnak, hogy intézetvezetőként lehetővé tették tudományos tevékenységemet a Semmelweis Egyetem Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikája Baross utcai részlegén.

Köszönetet mondok valamennyi korábbi, már végzett PhD hallgatónak, Dr. Jankovics-Erős Fanni Rebekának, Dr. Tidrenczel Zsoltnak és Dr. Simonyi Aténé Szandrának, valamint a jelenlegi PhD hallgatóimnak, Dr. Bartek Virágnak, Dr. Donka Veronikának, volt és jelenleg TDK hallgatóimnak, köztük Szepesi Olivianak, akik a kutatómunkában segítettek.

Szeretnék köszönetet mondani korábbi munkatársaimnak, Dr. Papp Csaba és Dr. Tóth-Pál Ernő egyetemi docenseknek, akik tanácsaikkal, személyes példamutatásukkal segítettek a munkában.

Köszönetet mondok az Ultrahang Laboratórium valamennyi munkatársának, személyesen Dr. Szabó István egyetemi docensnek és volt kollégámnak, Dr. Csabay László egyetemi adjunktusnak, az Ultrahang Laboratórium vezetőinek, Dr. Belics Zorán osztályvezetőnek, Siposné Radványi Zsuzsa vezető szonográfusnak, és valamennyi orvos és szonográfus kollégának, akik az ultrahangvizsgálatokat végezték. Külön kiemelném Dr. Hajdú Júlia Professzor Asszonyt, aki az echocardiographiás vizsgálatokat végezte.

Szeretném köszönetemet kifejezni a Genetikai Laboratórium valamennyi munkatársának, és személyesen Oroszné Nagy Juditnak a Citogenetikai Labor vezető asszisztensének, aki a hosszú évek során a rendkívül nagyszámú citogenetikai vizsgálatot és a minták értékelését végezte. Köszönetet mondanék Dr. Nagy Bálint Professzor Úrnak, a Molekuláris Genetikai Labor korábbi vezetőjének, és korábbi munkatársamnak Dr. Bán Zoltán főorvosnak, akik a molekuláris genetikai vizsgálatokban segítettek.

Szeretném megköszönni a Belgyógyászati és Onkológiai Klinika Genetikai Labor valamennyi munkatársának, Dr. Lakatos Péter Professzornak, Dr. Kósa János laborvezetőnek, Dr. Pikó Henriettnek, akikkel együttműködve megalapítottuk a Prenatális és Preimplantációs Genetikai Munkacsoportot, továbbá Dr. Illés Anettnek, Dr. Balla Bernadettnek és Dr. Tóbiás Bálintnak, akik a molekuláris genetikai vizsgálatok egy részében közreműködtek.

Megköszönöm a Genetikai Tanácsadó valamennyi munkatársának, kollégáimnak, Dr. Nagy Gyula Richárd egyetemi docensnek, Dr. Csaba Ákos főorvosnak, Dr. Tóth Tamásnak, Dr. Gomány Zsuzsannának, akik a Genetikai Tanácsadás munkájában közreműködtek.

Külön köszönöm Dr. Erdős Gézának, aki a Magyar Tudományos Akadémia (újabb nevén HUN-REN) Wigner Fizikai Kutatóközpontja részéről közreműködött a kutatásban.

## 7. Saját közlemények

### Az értekezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények

#### Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Bartek V., Csire M, Kiss G., Hodula R., **Beke A.** (2025)  
Associations Between Fetal Symptoms During Pregnancy and Neonatal Clinical Complications with Cytomegalovirus Infection  
Children, 12, 1690: 1-15. <https://doi.org/10.3390/children12121690>  
**(IF:2,1)**
2. **Beke A.**, Simonyi A. (2025)  
Association of neonatal and fetal malformations with polyhydramnios and oligohydramnios - introduction of a new "association factor".  
BMC Pregnancy Childbirth. 3, 25:707. 1-14. doi: 10.1186/s12884-025-07797-5.  
**(IF:2,7)**
3. Bartek V., **Beke A.** (2025)  
Investigation of Pre- and Postnatal Abnormalities Caused by Prenatal CMV Infection—  
Systematic Review.  
Children, 12, 607: 1-16. <https://doi.org/10.3390/children12050607>  
**(IF:2,1)**
4. Tűzkő N., Bartek V., Simonyi A., Harmath Á, Szabó I., Virok D.P., **Beke A.** (2024)  
Associations between fetal symptoms during pregnancy and neonatal clinical complications with toxoplasmosis.  
Children. 11, 1111, 1-13.  
**(IF:2,1)**
5. Illés A., Pikó H., Árvai K., Donka V., Szepesi O., Kósa J., Lakatos P., **Beke A.** (2024)  
Screening of premature ovarian insufficiency associated genes in Hungarian patients with next generation sequencing  
BMC Medical Genomics 17, 98, 1-11.  
**(IF:2,0)**
6. **Beke A.**, Erős F.R. (2023)  
Biostatistical evaluation of the effectiveness of fetal ultrasound diagnostics with application of new uncertainty factor and difficulty factor in cases of craniofacial malformations—gray zone in biostatistics for imaging procedures.  
Quant. Imag. Med. Surg. 13, 3388-3399.  
**(IF:2,9)**
7. Simonyi A., Erős F.R., Hajdu J., **Beke A.** (2021)  
Effectiveness of fetal ultrasound diagnostics in cardiac malformations and association with polyhydramnios and oligohydramnios

- Quant. Imag. Med. Surg. 11, 2994-3004.  
**(IF:4,63)**
8. Tidrenczel Zs., Hajdu J., Simonyi A., Szabó I., Ács N., Demeter J., **Beke A.** (2021)  
Trends in the prenatal diagnosis of trisomy 21 show younger maternal age and shift in the distribution of congenital heart disease over a 20-year period.  
Am. J. Med. Genet. A. 185, 1732-1742.  
**(IF:2,578)**
  9. **Beke A.**, Erdős G. (2021)  
Correlation between incidence of X-monosomy and cosmic background radiation.  
Aerospace and environmental medicine. 55, 28-33.
  10. Simonyi A., Erős F.R., Bíró N., Szabó I., **Beke A.** (2020)  
Occurrence of polyhydramnios and oligohydramnios during prenatal ultrasonography in cases of detected fetal and neonatal developmental abnormalities  
J. Reprod. Med. 65, 57-66.  
**(IF:0,142)**
  11. **Beke A.**, Piko H., Haltrich I., Karcagi V., Rigo J.Jr., Molnar M.J., Fekete Gy. (2018)  
Study of patterns of inheritance of premature ovarian failure syndrome carrying maternal and paternal premutations  
BMC Medical Genetics 19, 113, 1-9.  
**(IF:1,74)**
  12. Erős F.R., Simonyi A., Tidrenczel Zs., Szabó I., Rigó J.Jr., **Beke A.** (2018)  
Efficacy of prenatal ultrasound in craniospinal malformations according to fetopathological and postnatal neonatological, pathological results  
Fetal Pediatr. Pathol. 37:166-176.  
**(IF:0,626)**
  13. Erős F.R., Tidrenczel Zs., Szabó I., Harmath Á., Rigó J.Jr., **Beke A.** (2018)  
Efficacy of prenatal ultrasonographic examinations in diagnosing abdominal developmental disorders  
J. Reprod. Med. 63, 39-45.  
**(IF:0,307)**
  14. **Beke A.**, Erős F.R., Pete B., Szabó I., Görbe É., Rigó J.Jr. (2014)  
Efficacy of prenatal ultrasonography in diagnosing urogenital developmental anomalies in newborns  
BMC Pregnancy Childbirth. 14, 82, 1-6.  
**(IF:2,19)**
  15. **Beke A.**, Piko H., Haltrich I., Csomor J., Matolcsy A., Fekete Gy., Rigo J.Jr, Karcagi V. (2013)  
Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure  
Mol. Cytogenet. 6, 62, 1-8.  
**(IF:2,662)**
  16. **Beke A.**, Latkóczy K., Nagy Gy.R., Dudnyikova A., Csaba Á., Szabó I., Papp Cs., Rigó J.Jr. (2011)

Comparison of Prevalence of Toxoplasma and Cytomegalovirus Infection in Cases with Fetal Ultrasound Markers in the Second Trimester of Pregnancy  
Prenat. Diagn. 31, 945-948.

**(IF:2,106)**

17. **Beke A.**, Joó J.G., Csaba Á., Lázár L., Bán Z., Papp Cs., Tóth-Pál E., Papp Z. (2009)  
Incidence of chromosomal abnormalities in presence of fetal subcutaneous oedema, nuchal oedema, cystic hygroma and non-immune hydrops  
Fetal Diagn. Ther. 25, 83-92.  
**(IF:0,911)**
18. **Beke A.**, Barakonyi E., Belics Z., Joó J.G., Csaba Á., Papp Cs., Tóth-Pál E., Mezei G., Bán Z., Papp Z. (2008)  
The risk of chromosome abnormalities in presence of bilateral or unilateral choroid plexus cysts (CPC)  
Fetal Diagn. Ther. 23, 185-191.  
**(IF:1,184)**

#### **Lektorált magyar nyelvű közlemények**

19. **Beke A.**, Erős F.R., Szabó I., Rigó J.Jr. (2018)  
A prenatális ultrahang-diagnosztika hatékonysága a végtagi és csontosodási fejlődési rendellenességek kimutatásában  
Magy. Nőorv. L. 81, 25-31.
20. Erős F.R., **Beke A.** (2017)  
Magzati és újszülöttkori fejlődési rendellenességek prenatális ultrahangvizsgálatának eredményessége és a nehézségi és a bizonytalansági faktorok vizsgálata  
Orv. Hetil. 158, 1794–1801.  
**(IF:0,322)**
21. **Beke A.**, Dudnyikova A., Latkóczy K., Nagy Gy.R., Csaba Á., Papp Cs., Rigó J.Jr. (2013)  
A terhesség második trimeszterében észlelt magzati ultrahang eltérések kapcsán végzett anyai Toxoplasma és Cytomegalovírus serológiai vizsgálatok tapasztalatai  
Gyermekgyógyászat. 64, 288-296.
22. **Beke A.** Pikó H., Garamvölgyi Z., Karcagi V., Nyíró G., Nagy B., Molnár M.J., Rigó J.Jr. (2012)  
Korai petefészek-kimerülés (POF/POI) és a FRAXA betegség kapcsolatának vizsgálata az FMR1 gén CGG trinukleotid ismétlődés számának meghatározásával  
Magy. Nőorv. L. 75, 8-13.
23. **Beke A.**, Joó J.G., Belics Z., Csaba Á., Papp Cs., Rigó J.Jr. (2009)  
Chromosoma-rendellenességek előfordulása magzati subcutan oedemával járó elváltozások – tarkótáji oedema, cysticus hygroma és non-immun hydrops – esetén  
Magy. Nőorv. L. 72, 301-308.
24. **Beke A.**, Barakonyi E., Belics Z., Joó J.G., Csaba Á., Papp Cs., Tóth-Pál E., Mezei G., Bán Z., Papp Z. (2007)  
Chromosoma-rendellenességek előfordulása egyoldali és kétoldali plexus chorioideus cysta

esetén  
Magy. Nőorv. L. 70, 29-36.

### Könyvek

25. **Beke A.** (ed.) (2024)  
Genetic background of gynecological diseases - Rare gynecological diseases with genetic origin  
Budapest, Akadémiai Kiadó, online version
26. **Beke A.** (szerk.) (2022)  
Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere - Genetikai eredetű ritka nőgyógyászati betegségek  
Budapest, Akadémiai Kiadó

### Könyvfejezetek

27. **Beke A.** (2024):  
Significance and cytogenetic causes of premature ovarian insufficiency.  
In: Beke A. (ed.): Genetic background of gynecological diseases - Rare gynecological diseases with genetic origin  
Budapest, Akadémiai Kiadó, online version
28. **Beke A.** (2024):  
Premature ovarian insufficiency and the role of the FMR1 gene  
In: Beke A. (ed.): Genetic background of gynecological diseases - Rare gynecological diseases with genetic origin  
Budapest, Akadémiai Kiadó, online version
29. Farkas K., Szepesi O., Donka V., **Beke A.** (2024):  
Association of premature ovarian insufficiency with syndromes  
In: Beke A. (ed.): Genetic background of gynecological diseases - Rare gynecological diseases with genetic origin  
Budapest, Akadémiai Kiadó, online version
30. **Beke A.** (2022):  
Korai petefészek-elégtelenség jelentősége és citogenetikai okai.  
In: Beke A. (szerk.): Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere - Genetikai eredetű ritka nőgyógyászati betegségek  
Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 102-105.
31. **Beke A.** (2022):  
Korai petefészek-elégtelenség és az FMR1 gén szerepe  
In: Beke A. (szerk.): Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere - Genetikai eredetű ritka nőgyógyászati betegségek  
Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 106-110.
32. Farkas K., **Beke A.** (2022):  
A korai petefészek-elégtelenség társulása szindrómákkal  
In: Beke A. (szerk.): Nőgyógyászati kórképek genetikai háttere - Genetikai eredetű ritka

nőgyógyászati betegségek  
Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 124-135.

33. **Beke A.**, Simonyi A. (2020):  
The Risk of Chromosomal Abnormalities in Cases of Minor and Major Fetal Anomalies in the Second Trimester  
In: Tulay A. C. (ed.): Chromosomal Abnormalities  
London, InTech, pp. 9-31.
34. **Beke A.** (2019)  
Genetic Causes of Female Infertility  
In: Igaz P., Patócs A. (ed.): Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes  
Springer, pp. 367-383.
35. Erős FR, **Beke A.** (2018)  
Congenital fetal anomalies and the role of prenatal ultrasound  
In: Tudorache S. (ed.): Congenital Anomalies - From the Embryo to the Neonate  
London, InTech, pp. 3-20.
36. **Beke A.**, Belics Z., Hajdú J., Papp Z. (2007)  
Prenatal infections  
In: Kurjak A., Chervenak F.A., Carrera J.M. (ed.) Donald School Atlas of Fetal Anomalies.  
Jaypee Brothers, New Delhi, pp. 312-320.

## Tudományometriai adatok

Beke Artúr tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása (2026.02.24)  
MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	<u>129</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>47</u>	<u>580</u>	<u>609</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>58</u>	<u>50</u>	<u>72</u>
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		<u>2</u>	<u>19</u>	<u>30</u>
összefoglaló közlemény		<u>15</u>	<u>49</u>	<u>57</u>
rövid közlemény		<u>7</u>	<u>49</u>	<u>52</u>
<b>II. Könyvek</b>	<u>5</u>			
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	<u>2</u>			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		<u>2</u>	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	<u>3</u>			
idegen nyelvű		<u>1</u>		
magyar nyelvű		<u>2</u>		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	<u>37</u>			
idegen nyelvű		<u>15</u>	<u>12</u>	<u>12</u>
magyar nyelvű		<u>20</u>	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		<u>2</u>	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	<u>13</u>		<u>1</u>	<u>3</u>
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		<u>4</u>	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)</b>		<u>180</u>	<u>760</u>	<u>835</u>
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	<u>184</u>		<u>760</u>	<u>835</u>
<b>V. További tudományos művek</b>	<u>28</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikkek is		<u>20</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		<u>7</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Oltalmak (szabadalmak)		<u>1</u>	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	0		0	0
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			<u>765</u>	<u>840</u>
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	<u>20</u>			
<b>g index<sup>6</sup></b>	<u>27</u>			

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	<a href="#">28</a>	<a href="#">145</a>
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	<a href="#">17</a>	<a href="#">44</a>
A tudományos fokozat (PhD 2005) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	<a href="#">86</a>	<a href="#">566</a>
Az utolsó 10 év (2016-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkek száma	<a href="#">32</a>	<a href="#">118</a>
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	<a href="#">67</a>	7,98%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		<a href="#">181</a>
Jelentés, guideline	<a href="#">3</a>	<a href="#">58</a>
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0

**Megjegyzések:**

- 1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
  - 2 lektorált, tudományos folyóiratban
  - 3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
  - 4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
  - 5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
  - 6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
  - 7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé
- n.a. = nincs adat