

Doktori (Ph.D.) értekezés TÉZISEK

dr. Gyarmati Béla

A császármetszés növekvő arányának orvosi és társadalmi okai

(Akut fázis reakció és vasanyagcsere változások
szülés és nőgyógyászati műtétek során)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar,
Egészségtudományi Doktori Iskola
Pécs, 2010

Doktori Iskola vezetője: prof. Bódis József egyetemi tanár
Programvezető: prof. Bódis József egyetemi tanár
Témavezető: prof. Bódis József egyetemi tanár

A megfelelő indikációk figyelembevételével *lege artis* végzett császármetszés a betegek többségénél nem gyakorol kedvezőtlen hatást az életminőségre és a későbbi családtervezésre.

Mégis, felmerül a kérdés, valóban indokolt-e a császármetszések már jelenleg is magas aránya? A császármetszést nem kísérik-e olyan eltérések, amelyek befolyásolják az anyai szervezetben a szülést követően gyors ütemben zajló változásokat, a terhesség utáni adaptációt? PhD munkám kapcsán ezen a területen végeztem kutatásokat.

Munkám első részében kórházi számítógépes adatbázisok alapján azt elemeztem, milyen tényezők játszhatnak szerepet abban a jelenségben, hogy a császármetszés aránya világszerte, így Magyarországon is dinamikusán emelkedik. Ennek kapcsán több fontos, a szülészeti gyakorlatot meghatározó tényezőt sikerült azonosítani.

Munkám második részében két szempontból vizsgáltam a szülés módjának az anyai szervezetre gyakorolt hatását. Egyrészt egy multiplex citokinszint-mérő módszer segítségével elemeztem a steril gyulladás mértékét, másrészt a nemrégiben azonosított vasszint-csökkentő hatású polipeptid, a hepcidin szintjét vettem össze a vasháztartással, a császármetszést vagy a hüvelyi szülést követő harmadik napon. Az alkalmazott technikák arra is lehetőséget adtak, hogy a gyulladásra és a vasháztartás állapotára vonatkozóan nőgyógyászati műtétek után is gyűjtsek adatokat.

Célkitűzések

Munkám során az alábbi célkitűzésekre kerestem választ:

Császármetszést befolyásoló tényezők vizsgálata

1. Az Uzsoki utcai kórházban vezetett szülések adatai alapján a császármetszések valószínűsége és a szülés időpontja, illetve az anya életkora közötti kapcsolat elemzése.
2. Országos adatbázis alapján annak az elemzése, hogy a növekvő császármetszés-gyakoriság hogyan függ össze a résztvevő intézetekben vezetett szülések számával, a szülészorvos tapasztalatával és a szülő nő életkorával.

Citokinszintek vizsgálata

3. A citokinszintek összehasonlítása császármetszést vagy hüvelyi úton vezetett szülést követő harmadik napon.
4. A citokinszintek összehasonlítása nőgyógyászati műtéteket követő harmadik napon.

Vasháztartás vizsgálata

5. A vasháztartás paramétereinek és a hepcidinszintek összehasonlítása császármetszést vagy hüvelyi úton vezetett szülést követő harmadik napon.
6. A vasháztartás paramétereinek és a hepcidinszintek összehasonlítása nőgyógyászati műtéteket követő harmadik napon.

Módszerek

A császármetszés kockázatát befolyásoló tényezők vizsgálata

Adatgyűjtés

Munkánk során 12 szülészeti intézményből gyűjtöttünk adatokat (ezek összesen a magyar populáció 15%-ának a szülészeti ellátásáért felelősek). A szülés módját (császármetszés vagy hüvelyi szülés) a szülés naptári évéhez, a szülő nő életkorához és a szülés időpontjában a szülészorvos tapasztaltságához viszonyítottuk. (Utóbbi meghatározására a szülést vezető orvos pecsétszámának első két számjegyét használtuk.) Az elemzésben csak szövődmenymentes terhességek és szülések szerepeltek, azaz kizártuk azokat az eseteket, amikor egyéb társbetegség is jelen volt, a dokumentáció fekvési rendellenességet említett, ikerszülés következett be, vagy a magzat a 37. gesztációs hét előtt jött világra.

Az adatbázisokban 1999 január és 2009 június közötti időszakban 171 523 szülés adatait rögzítették, ezek közül a fenti kritériumok alapján 11662-t kizártunk. Elemzésünk során végül 159 861 szüléssel kapcsolatosan dolgoztunk fel adatokat.

Az Uzsoki utcai Kórház esetében az adott időszakban, a fenti kritériumoknak megfelelően 9465 szülés adatait dolgoztuk fel, amelyből 2169 esetben végeztünk császármetszést (22,9%). Elemzésünket kiegészítve, itt külön vizsgáltuk azt is, hogy a szülés módja mutat-e összefüggést a hónappal, vagy azzal, hogy hétköznap vagy hétvégén került sor a szülésre.

Adatelemzés

A vizsgált faktorok császármetszés valószínűségére gyakorolt hatását többszörös logisztikus regressziós elemzéssel állapítottuk meg. Ennek során viszonyítási alapként a 1999-t, a január hónapot, a vasárnapot és az 1-essel kezdődő pecsétszámú orvosokat tekintettük.

Citokinszint vizsgálatok és vasanyagcsere vizsgálatok szülések és nőgyógyászati beavatkozások kapcsán

Szülő nők vizsgálata

Vizsgálatunkban 40 szülő nő (gesztációs kor [medián, tartomány]: 40 (37 – 41) hét) vett részt; közülük 25 hüvelyi úton szült, 15-nél pedig elektív császármetszésre került sor spinális anesztézia mellett. A résztvevőktől a szülést megelőzően közvetlenül, majd azt követően a harmadik napon vettünk vért.

Nőgyógyászati műtéten áteső nők vizsgálata

Ebbe a csoportba 17 olyan beteg tartozott, akiknél különböző invazivitással járó, nőgyógyászati beavatkozásra került sor. A vérvétel a műtétet megelőzőleg, illetve a műtét után 3 nappal történt.

Cysto-rectokele miatt hüvelyfal-plasztika	4
Cysta ovarii miatt cystectomy, laparoszkóppal	2
Méhén kívüli terhesség miatt salpingectomia, laparoszkóppal	3
Myoma uteri miatt hysterectomia, hasi műtéttel	7
Prolapsus uteri miatt hysterectomia, hüvelyi műtéttel	1

A hasi és hüvelyi úton végzett méheltávolításokra és a laparoszkópos műtétekre általános anesztézia mellett, a hüvelyfal-plasztikákra lokális anesztéziában került sor.

Rutin laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatba vont betegek esetében a teljes vérképet (trombocita-, vörösvérsejt- és fehérvérsejtszám) Sysmex K4500 hematológiai automatával, Diagon reagensekkel, a latens vaskötő kapacitás, a szérum transferrin-, és vasszintet Olympus 640 laboratóriumi automatán Olympus kitek alkalmazásával, a ferritinszintet ABBOTT AxSYM készüléken Abbott kittel az Uzsoki utcai Kórház Központi Laboratóriuma mérte.

Citokinszintek meghatározása

Mérésünket a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumban BioRad biochip rendszeren végeztük: az interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-5, IL-13, IL-7, Makrofág inflammatorikus protein (MIP)-1 β , granulocita-koloniasztimuláló faktor (G-CSF) és Granulocita-makrofág kolóniasztimuláló faktor (GM-CSF) szintjét határoztuk meg.

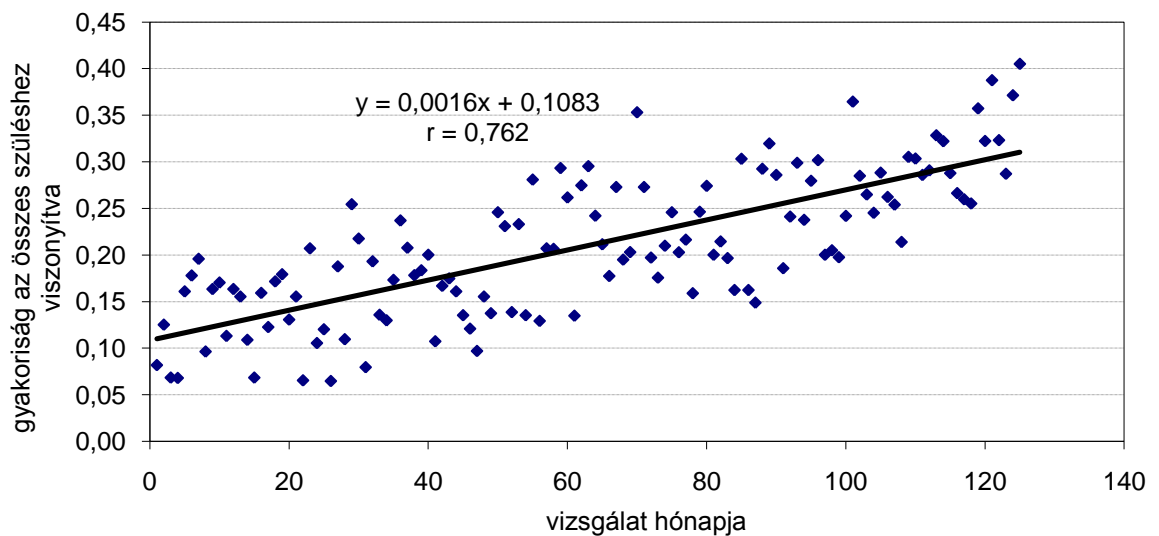
Hepcidinszint mérés

A szérum hepcidinszintet Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika Anyagcsere Laboratóriumában határoztuk meg, az itt fejlesztett tömegspektrometriás módszerrel.

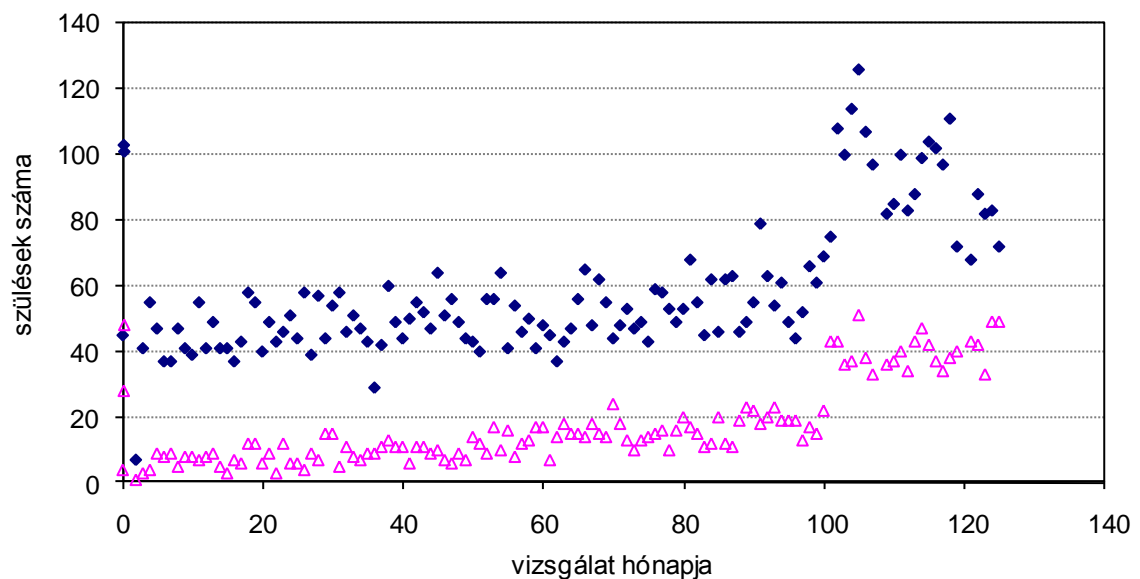
Eredmények

A császármetszésre hajlamosító tényezők vizsgálata Az Uzsoki utcai Kórház egy évtizedes adatai

Intézetünkben a vizsgált időszakban dinamikusan nőtt a császármetszések aránya. A császármetszések aránya független volt a szülések aktuális számától.



A császármetszés gyakorisága az egyes hónapokban 1999 január 1 és 2009 június 30 között, az Uzsoki utcai Kórház Szülészeti - Nőgyógyászati Osztályán



A császármetszések (Δ) és a hüvelyi szülések (\blacksquare) száma az egyes hónapokban, 1999 január 1 és 2009 június 30 között, az Uzsoki utcai kórház Szülészet - Nőgyógyászati Osztályán

Az 1999 január 1 és 2009 június 30 közötti időszakban 9465 szülés történt osztályunkon; közülük 7296 szülés hüvelyi úton zajlott, míg 2169 szülés esetében végeztünk császármetszést (22,9%). A vizsgált időszakban a császármetszés gyakorisága két és félszeresére nőtt: míg 1999-ben 12,9%, addig 2008-ban 28,3% volt. A szülők életkora az elmúlt 10 év során átlagosan 2,5 évvel emelkedett, ez önmagában a császármetszés arányának 5%-os emelkedéséért felelős. A császármetszés valószínűsége nagyobb volt hétköznap, valamint június és december hónapokban, ami a császármetszés elektív végzésére utal.

	Szignifikancia szintje	Relatív kockázat	konfidencia intervallum
2002	0,049	1,39	1 – 1,93
2003	< 0,0001	1,78	1,29 – 2,45
2004	< 0,0001	2,32	1,71 – 3,16
2005	< 0,0001	1,95	1,43 – 2,67
2006	< 0,0001	2,32	1,71 – 3,15
2007	< 0,0001	2,65	1,99 – 3,55
2008	< 0,0001	3,05	2,29 – 4,06
2009	< 0,0001	4,34	3,17 – 5,93
Életkor	0,002	1,02	1,01 – 1,03
Hétköznap	< 0,0001	1,67	1,36 – 2,04
Június	0,001	1,49	1,18 – 1,88
December	0,013	1,37	1,07 – 1,76

A császármetszések valószínűségét befolyásoló néhány paraméter. Többszörös logisztikus regressziós elemzésünk eredményei. Viszonyítási alap: 1999, január hó, vasárnap

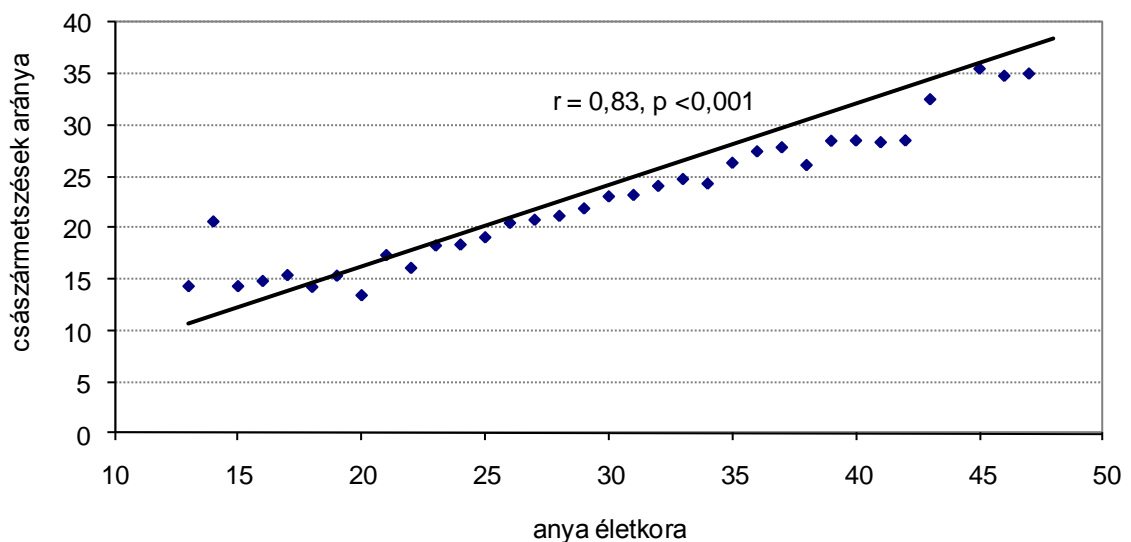
Többszörös logisztikus regressziós vizsgálatunk azt mutatta, hogy a császármetszés valószínűsége függ a naptári évtől, és a szülő életkorától, valamint decemberben és júniusban, illetve hétköznap nagyobb valószínűséggel végeztünk császármetszést.

Megyei és fővárosi intézetek egy évtizedes adatai

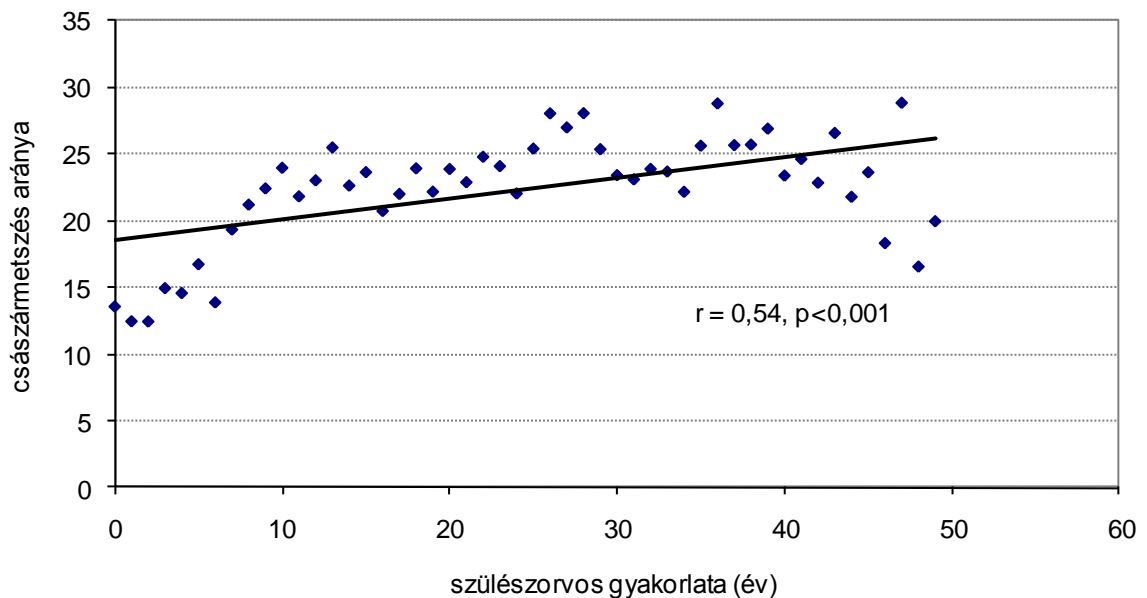
A naptári év döntő hatást gyakorolt a császármetszés végzésének valószínűségére. A nemzetközi tendenciáknak megfelelően Magyarországon is közel kétszeresére nőtt a császármetszés aránya 1999 és 2008 között (az incidencia 14,17%-ról 27,00%-ra emelkedett). Ez a tendencia az összes vizsgált intézmény esetében kimutatható volt.

Felmérésünk során kapcsolatot figyeltünk meg az anyai életkor és a császármetszés gyakorisága között: a császármetszés korrigált kockázatát az anyai életkorban minden év emelkedése 3,9%-kal emelte (korrigált esélyhányados (OR: 95%, CI: 1,039 [1,035-1,043]). Mivel a vizsgált 10 éves időszakban az átlagos anyai életkor közel 4 évvel nőtt (26,00-ról 29,76 évre), önmagában ez a tényező lehet a felelős a császármetszések arányában bekövetkező növekedés 15%-áért.

A szülészek tapasztalatának növekedésével is emelkedett a császármetszés valószínűsége: minden évnyi tapasztalat a korrigált kockázat esetében 2%-os kockáztnövekedést jelentett (OR: 1,019 [1,017 - 1,021]). Mivel a szülészek átlagosan mintegy 4 évvel több tapasztalattal rendelkeztek 2008-ban, mint 1999-ben (a praktizálás időtartama $17,37 \pm 10,61$ évről $21,39 \pm 12,15$ évre nőtt, $p < 0,0001$), ami körülbelül 7,6%-kal növelte a császármetszés kockázatát.



A császármetszések aránya és az anya életkora közötti kapcsolat



A császármetszések aránya és a szülészorvos tapasztalata közötti kapcsolat

Citokinszintek szülést követően

A mért citokinek szintje a szülés módjától, illetve a mintavétel időpontjától független volt. IL-2, IL-4, IL-5, GCSF, GMCSF és IFN- γ citokineket egyetlen betegnél sem lehetett mérni a szülést megelőzően, míg a második időpontban csak néhány esetben lehetett detektálni. Az IL-6 és IL-8 szintje a szülést követő 3. npra szignifikánsan csökkent ($p = 0,032$ és $0,044$). A császármetszéssel és a hüvelyi úton szülő csoportok esetében az egyetlen különbség az IL-7 szintjében jelentkezett ($p = 0,031$), ez az első és a második időpontban is magasabb volt a császármetszéssel átesett betegekénél. A hüvelyi úton és a császármetszéssel szülő csoportok között egyéb eltérés nem volt jelen.

Citokinszintek nőgyógyászati műtét után

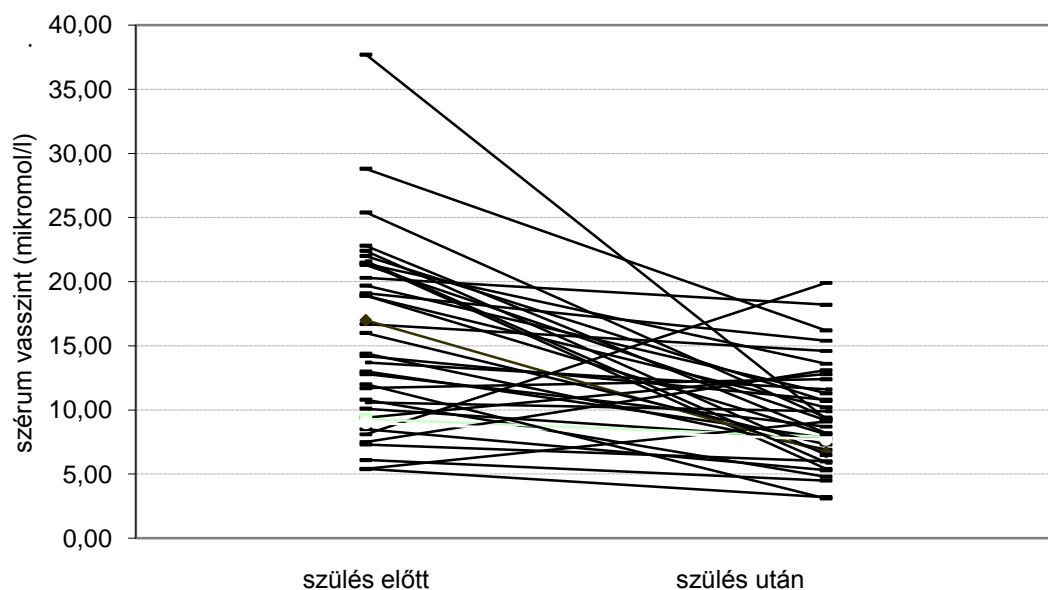
A műtét előtt és a műtét után 3 nappal egyetlen vizsgált citokinszint esetében sem mutattunk ki szignifikáns különbséget a két időpont között. A műtétet típusuktól (hasi, illetve laparoszópos beavatkozás) függően külön-külön is vizsgáltuk. A műtét után 3 nappal a két csoport között szignifikáns különbséget csak a fehérvérsejt-szám esetében észleltünk, a citokinszintek esetében nem volt eltérés.

Vasháztartás jellemzése szülést követően

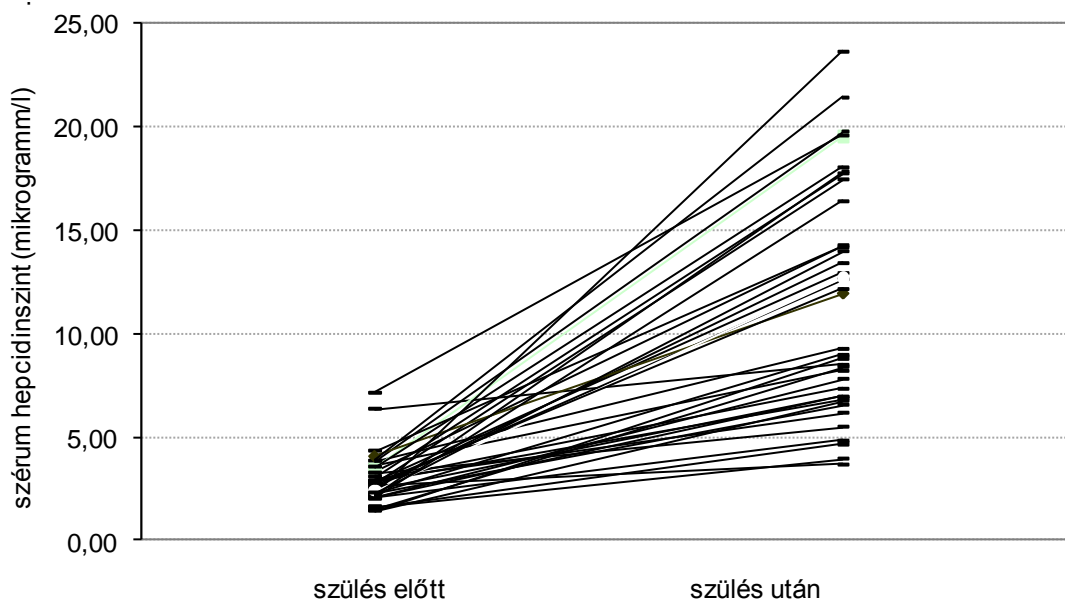
A szülést követően a szülés módjától függetlenül markáns változásokat észleltünk a vörösvérsejt-szám, hemoglobinszint, hematokrit-érték, a szérum vasszint esetében. A hepcidinszint minden szülő nőnél a szülés 3. napjára egyöntetűen nőtt, míg a vasszintek a 40 nő közül 35-nél csökkentek, a szülés módjától függetlenül. Ferritinszint-emelkedést csak a császármetszéssel szült nőknél mutattunk ki.

	Hüvelyi szülés (n = 25)		Császármetszés (n = 15)	
	Szülés megindulásakor	3 nappal később	Előtte közvetlenül	3 nappal később
Fehérvérsejtszám (T/L)	11,45 [5,7 – 16,5]	10,8 [4,7 – 13]	9,6 [6,6 – 13,6]	9,2 [4,3 – 12,5]
Vörösvérsejtszám (G/L)	4,155 [3,68 – 4,73]	3,64 [2,18 – 4,32]*	4,23 [3,61 – 4,77]	3,41 [2,99 – 4,29]*
Hemoglobinszint (g/L)	123,5 [106 – 145]	108 [59 – 128]*	125 [108 – 145]	101 [92 – 125]*
Hematokrit (L/L)	0,365 [0,236 – 0,434]	0,315 [0,18 – 0,37]*	0,372 [0,26 – 0,415]	0,298 [0,23 – 0,38]*
Trombocitaszám (T/L)	197,5 [125 – 304]	166 [125 – 287]	173 [125 – 338]	168 [96 – 261]
Teljes vaskötő kapacitás (µmol/L)	77,6 [52,6 – 95,3]	74,3 [55,6 – 88,5]	80,6 [54,6 – 100,7]	70,6 [52,5 – 83,5]
Szérum vasszint (µmol/L)	13,0 [5,4 – 37,7]	9,3 [3,2 – 19,9]*	17 [7,5 – 28,8]	8,1 [3,1 – 18,2]*
Ferritinszint (µg/L)	9,4 [3,1 – 36,4]	14,9 [3,6 – 44]	15,25 [3,9 – 34,5]	38,5 [12,6 – 68]*†
Hepcidinszint (µg/L)	2,02 [0 – 6,65]	7,36 [3,71 – 19,5]**	3,56 [0,81 – 23,21]	17,45 [12 – 23,6]**†

A vasháztartás jellemzői szülés előtt és után (adatok medián, tartomány formában megadva). * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$ szülés után 3 nappal vs. szülés előtt; † $p < 0,05$, császármetszéssel vs. hüvelyi úton szülő nő



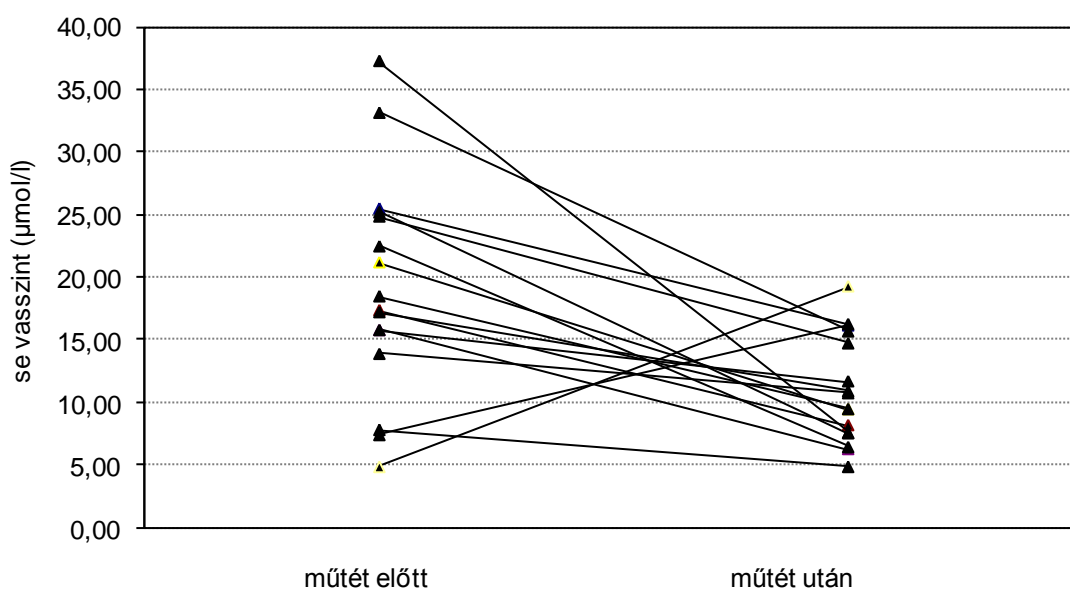
Szérum vasszint szülés előtt és után 3 nappal ($p < 0,01$)



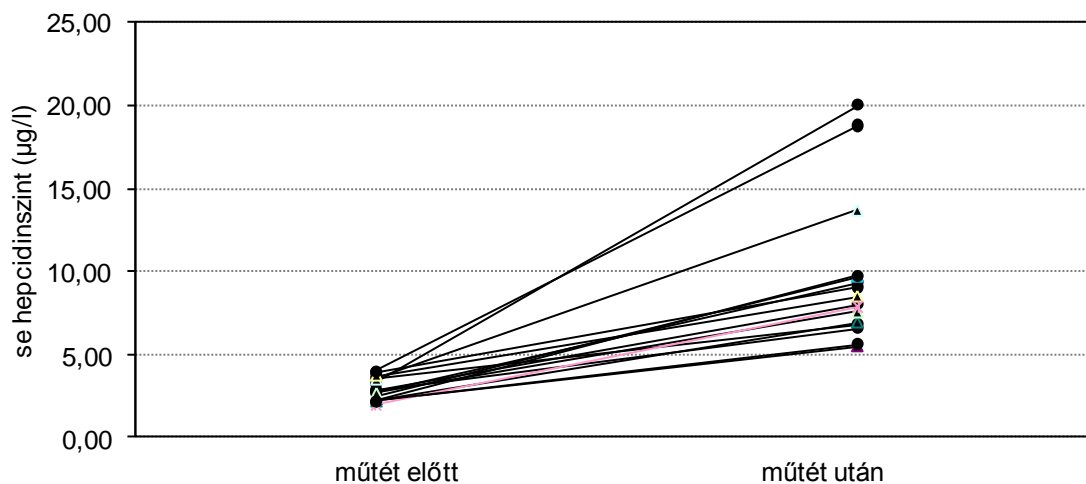
Szérum hepcidinszint szülés előtt és után ($p < 0,0001$).

Vasháztartás nőgyógyászati műtétek után

A műtétek után közel szignifikáns mértékben csökkent a hemoglobin-szint és a hematokrit-érték. A szérum vas- és transferrinszintek szignifikáns mértékben csökkentek, míg a hepcidinszintek szignifikáns mértékben emelkedtek. A műtét típusa nem befolyásolta a mért paramétereket.



Szérum vasszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3 nappal. A vasszintek a 17 betegből 15 esetében csökkentek ($p < 0,01$)



Szérum hepcidinszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3 nappal. A hepcidin szint az összes betegnél nőtt ($p < 0,0001$)

Megbeszélés

Császármetszést befolyásoló tényezők az Uzsoki utcai Kórházban

Elemzésünk alapján a császármetszések növekvő gyakorisága az utóbbi években is megfigyelhető osztályunkon. Ennek oka feltehetően az anyai életkor emelkedése, az előzetes császármetszést követő ismételt terhesség, illetve az általánosan elfogadott defenzív szemlélet.

Tekintve, hogy az 1999-es adatok alapján az Uzsoki utcai Kórház korábban az alacsony császármetszés-frekvenciájú intézmények közé tartozott, és az osztályon érvényes irányelvek lényegükben nem változtak, meglepő, hogy nálunk is mennyire dinamikus emelkedik a császármetszés gyakorisága. 2009-re elértük azt az értéket, ami 2001-2002-ben csak egyes egyetemi klinikákat és megyei kórházakat jellemzett. Kórházunk Neonatális Intenzív Centrummal nem rendelkezik, így a magas kockázatú terhéseket, a progresszív betegellátás keretében, NIC-cel rendelkező intézménybe irányítjuk. Ennek következtében osztályunkon túlnyomó többségben alacsony kockázatú terhéseket látunk el. Érdekes lenne látni, hogy a szövődményes terhességeket gondozó, koraszülésre szakosodott intézmények esetében az utóbbi évek során hogyan változott ez a tendencia.

Az osztályunkon végzett császármetszések növekvő arányának a hátterében álló folyamatokról retrospektív, anonim adatbázisunk alapján nem tudunk véleményt mondani. A korlátozott számú paraméter vizsgálata azonban néhány jellegzetességre felhívja a figyelmet.

(1) Az elmúlt 10 év során a szülők életkora folyamatosan emelkedett. Az életkor előre- haladtával egyértelműen gyakoribb az elhúzódó szülés és a fájásgyengeség, ami egyben császármetszés javallata lehet. A TAJ szám ismerete nélkül nem tudjuk megmondani, hogy az intézményben a többször szülők milyen arányban szerepelnek az adatbázisban. Azonban valószínű, hogy az előzetes császármetszés után szülők terhessége is többségében császármetszéssel végződött (azaz a vizsgált időszak kezdetén végzett császármetszés hatása halmozottan jelentkezik az évek során). Elemzésünk szerint csak az anyai életkor emelkedése önmagában 5%-kal növelte a császármetszés gyakoriságát.

(2) Az Uzsoki utcai Kórház Szülészeti Osztályán a születésszám az egészségügyi reform hozadékaként 2007 eleje óta ugrásszerűen nőtt. Ezzel egyidejűleg korábban más intézetekben dolgozó munkatársaink száma is gyarapodott. Az osztály orvosi összetételének megváltozása ellenére a császármetszések gyakoriságában nem észleltünk változást. Ez egyrészt jelzi, hogy az általunk észlelt jelenség nem osztályunkra specifikus, másrészt, hogy a reform nem gyakorolt olyan hatást a szülészeti gyakorlatra, ami a császármetszés gyakoriságán változtatna.

(3) Nem volt olyan kolléga, akinél lényegesen eltért a szülésvezetés módja, azaz akinek munkája során az átlagot lényegesen meghaladó, vagy attól elmaradó a császármetszés-gyakorisága. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy, bár egyéni különbségekkel minden bizonytalansággal számolni kell, a szakma szabályai szerint végzett szülészeti ellátás, illetve a császármetszés gyakorlata osztályunkon egységes. A császármetszés gyakoriságát tehát elsősorban nem a szülésorvosi képzés, hanem inkább egységes és jól definiált indikációk alapján lehetne szabályozni.

(4) A császármetszések számának változásában bizonyos ciklusosságot fedeztünk fel, ami azt jelzi, hogy sok esetben a császármetszésre tervezetten, elektív módon kerül sor. (A BNO-kódok között szerepel az 'elektív császármetszés' megjelölés, azonban ezt bizonytalansága miatt nem elemeztük külön.) A császármetszés elektív jellegére utal, hogy hétköznap 67%-kal nagyobb a császármetszés gyakoriság, illetve júniusban (a nyári szabadságok előtt), illetve decemberben (az ünnepek előtt) a többi hónapoz képest emelkedik a császármetszés valószínűsége. Természetesen ezt a megállapítást további elemzésekkel és az érintett időszakban végzett császármetszések szülészeti és műtéti naplójának áttekintésével lehet igazolni.

A császármetszést befolyásoló tényezők a hazai kórházakban végzett felmérésünk alapján

Kimutattuk, hogy a szülők évek során emelkedő átlagos életkora lényeges szerepet játszik abban, hogy az adatgyűjtés kezdetéhez viszonyítva közel kétszeresére nőtt a komplikációmentes terhességeket követően végzett császármetszések gyakorisága. A császármetszés korrigált kockázatát az anyai életkorban bekövetkezett minden éves emelkedése 3,9%-kal növelte. Mivel a vizsgált 10 éves időszakban az átlagos anyai életkor közel 4 évvel nőtt, önmagában ez a tényező a császármetszések arányában bekövetkező növekedés 15%-áért lehet a felelős. A szülészorvos tapasztalata (amire markerként a végzés időpontja és a szülés időpontja között eltelt évek számát használtuk) a császármetszés valószínűségét nem csökkentette, hanem kismértékben ugyan, de még növelte is. (Hipotézisünk alapján inkább azt vártuk, hogy a császármetszés végzése iránti „hajlandóság” kisebb egy tapasztaltabb orvos esetében.) Elgondolkodva a jelenségen, több racionális magyarázat is lehetséges megfigyelésünkre.

(1) Eltérő döntési kör. A császármetszést a szülészeti osztályokon általában idősebb orvos diszponálja. A kisebb tapasztalattal rendelkező orvosok döntési köre korlátozott, így a császármetszést körültekintő konzultáció előzi meg. Ezzel szemben az önálló döntési körrel rendelkező idősebb szülész könnyebben dönthet a császármetszés elvégzése mellett.

(2) Eltérő betegpopulációk. Bár a fiatalabb és az idősebb orvosok által gondozott szülők átlagos életkora nem tért el, illetve elemzésünkben megpróbáltuk kizárni a szövődményes terhességeket követő születeket, fennáll a lehetősége annak, hogy az orvosi dokumentáció elégtelen volta miatt a születek egy részét (helytelenül) a szövődménymentes csoportba soroltuk. Megalapozott feltételezni azt, hogy a nehezebb, várhatóan több komplikációval járó születek vezetését inkább az idősebb kollégák vállalták magukra.

(3) Adverz élmények a praxis során. A nagyobb szülészeti gyakorlat egyben azt jelenti, hogy a kolléga nagyobb valószínűséggel találkozott olyan esetekkel, illetve került olyan szituációba, amikor rosszul döntöttek a hüvelyi úton való szülés mellett. Az ezek kapcsán fellépő kudarc, krízisélmény, és nem utolsósorban a jogi következmények egyaránt ahhoz vezethetnek, hogy az évek előrehaladtával egyre könnyebb a döntés a császármetszés elvégzése mellett.

(4) Tervezhetőség, a szülés „fáradása”. A nyugati társadalmakban az emberek általános komfortérzetét – szülészorvosét és szülőőét egyaránt – a tervezhetőség és a kontrollálhatóság alapvetően meghatározza. Ezzel szemben a spontán hüvelyi szülés megindulásának az időpontját nem lehet pontosan eldönteni, ami nagyfokú bizonytalansággal jár. A fiatal szülész

lelkesedése, türelme a szakmában eltöltött bizonyos idő elteltével alább hagy, és könnyebben szánja el magát a tervezhető időpontban elvégezhető császármetszés mellett.

Mind az Uzsoki utcai Kórházban, mind az országosan gyűjtött adatok közvetve tükrözik azt a szemléletváltást, ami az utóbbi évtizedben a szüléset és a betegek körében egyaránt bekövetkezett. Egyrészt a közvélemény részéről (részben a nyilvánosság illetve média hatására) egyre elterjedtebb az a szemlélet, miszerint a terhesség csak egészséges újszülött világra jövetelével zárulhat le, csak egészséges gyermekágyas anyával, és ha ez valamiért nem így történik meg, az kizárólag a szüléset orvos mulasztása miatt lehet. Ezzel összefüggnek a szövödményes szüléset után indított, a kórházakat és ezen belül a nőgyógyászati osztályokat érintő – és megítélt kártérítés esetén a működési feltételeket veszélyeztető – műhibaperek. Ebbe a gondolkodásmódba és társadalmi közegbe a szakma részéről nem férhet bele a legkisebb kockázat vállalása sem. A mérleg másik oldalán a császármetszés végzésével járó szövödmények helyezkednek el. Ezek korai kockázata, a 20-30 évvel korábbihoz képest, az anesztézia, valamint a műtéti technika és eszközök fejlődésének köszönhetően lényegesen csökkent. Az esetleges szövödmények nem azonnal (perelhető módon), hanem évekkel később jelentkezhetnek. Ez szintén megmagyarázza, hogy a szüléset orvos miért hajlik könnyebben a császármetszés végzésére.

Fentieket átgondolva a szakma jeles képviselőinek kimondott-kimondatlan véleménye, hogy az elektív császármetszés gyakorisága a jövőben tovább emelkedik. Ezt vizsgálatunk eredményei teljes mértékben alátámasztják.

Gyulladásoos válasz vizsgálata

A szülés módjának hatása a gyulladásoos válaszra

Vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy az a steril gyulladásoos reakció, ami normális terhességet követően a peripartum időszakában jelentkezik, valószínűleg csak átmeneti és nem tükröződik a szüléset követő harmadik napon mért citokinszintekben.

Az alkalmazott multiplex citokinszint-mérő rendszer a legfontosabb pro- és antiinflammatorikus citokineket tartalmazta. Csak az IL-6 és az IL-8 szint csökkent a terhesség végén mérthez képest a szüléset követő harmadik napra. Mivel az IL-8 egy proinflammatorikus citokin, elméletileg az IL-8 csökkenés hatására a gyulladásoos válasz antiinflammatorikus irányba toódik el a szüléset követő harmadik napra. Ezt alátámaszthatja az egyidejűleg észlelt IL-6 szint csökkenés is. Ennek ellenére a fontosabb antiinflammatorikus citokinek (IL-10 és IL-4), valamint proinflammatorikus citokinek (IFN- γ és IL-2) szintje a résztvevők jelentős hányadánál egyik időpontban sem volt detektálható. Más gyulladásoos

citokinek (TNF- α , IL-1 β) szintje a szülés előtt és után nem különbözött. A császármetszéssel szült és a hüvelyi úton szült csoportokat egymással összehasonlítva az IL-6 és IL-8 szint a szülés után nem tért el. Ezért nagyobb annak a valószínűsége, hogy az IL-6 és IL-8 szintek esetében a császármetszésen átesett betegek csoportjában észlelt változások a nagyszámú összehasonlítás miatt, a véletlen eredményeként jelentkeztek. Másik fontos eredményünk, hogy a szülés módja nem gyakorol hatást a harmadik postpartum napon a szisztémás gyulladásra: a hüvelyi úton és császármetszéssel szülő nők esetében ugyanis hasonló citokinszinteket mértünk. Az egyetlen különbséget az IL-7 esetében észleltük, ami valamelyest emelkedett császármetszést követően.

Az IL-7 egy hematopoetikus növekedési faktor, ami a multipotens hematopoetikus őssejtek limfoid progenitor sejtekké való differenciációját serkenti. Erre vonatkozóan a szüléssel kapcsolatosan nincsenek adatok. Feltehetően eredményünk inkább az összehasonlítások nagy számából adódóan véletlenszerű és nincs biológiai / klinikai jelentősége.

A szisztémás citokinszintek nem szükségszerűen tükrözik a lokális citokinszinteket, ennél fogva eredményeink nem zárják ki annak a lehetőségét, hogy a műtéti hegben és/vagy a medencetájékon 3 nappal a szülést követően lokális gyulladással válasz legyen jelen.

Annak a ténynek, hogy a 3. életnapon a szisztémás gyulladással citokinszintek esetében nem mutattunk ki emelkedést a császármetszésen átesett vagy a hüvelyi úton szülő nőknél, jelentősége van a nőgyógyászati gyakorlat számára. Eredményeink alapján ugyanis feltételezhető, hogy szövődmenymentes hüvelyi szüléshez hasonlóan az elektív császármetszés után sem áll fenn annak a veszélye, hogy az anyai szervezetben a szülést követő harmadik napon is perzisztáló gyulladás alakulna ki – ezért ennek a kockázatát a szülés módjának a megválasztásakor nem kell mérlegelni.

A gyulladással válasz nőgyógyászati műtétek után

Az elektív műtétek során fellépő akut fázis reakció mértékét és időtartamát teoretikusan számos tényező befolyásolja. Ezek közé tartozik a beavatkozással járó szövetkárosítás mértéke; a betegnél jelentkező fájdalom; a műtét időtartama; a műtét jellege és az invazivitás mértéke; a beteg klinikai jellemzői (életkor, alapbetegség, testtömeg); valamint az alkalmazott perioperatív medikáció (fájdalomcsillapítók, antibiotikumok, gyulladáscsökkentők); az anesztézia típusa és nem utolsósorban az esetleges szövődmenyek. Az utóbbiak idejében való felismerése érdekében alapvetően fontos a műtét utáni 72 órában a beteg klinikai állapotának szoros észlelése.

Munkánk során azt elemeztük, hogy a szisztémás gyulladást rövid féléletidejük miatt igen érzékenyen jelző markerek, a pro- és antiinflammatorikus citokinek szérumszintje emelkedett-e a nőgyógyászati műtétek utáni, a klinikai döntéshozatal tekintetében véleményünk szerint kritikusnak tartott harmadik napon. Erre vonatkozóan az irodalomban nem találtunk adatot. Betegcsoportunkhoz hasonló populáción csak egy lengyel munkacsoport végzett méréseket és mutatta ki, hogy az IL-6 szint még 48 óra után is emelkedett, azaz, hogy a 2. posztoperatív napon még jelen volt akut fázis reakció.

A műtétet követő 72. órára normalizálódó tizenhét citokin és növekedési faktor szintje alapján egyértelműnek tűnik, hogy az általunk vizsgált műtétek (hüvelyplasztika, hasi vagy hüvelyi úton végzett méheltávolítás vagy laparoszkópiás beavatkozások) után, a szövődménymentes betegeknel erre az időpontra, a korai posztoperatív időszakban jelentkező szisztémás akut fázis reakció lényegében befejeződik. Ezen túl az a tény, hogy az egyes betegcsoportok között nem mutattunk ki szignifikáns különbséget, jelzi, hogy ebből a szempontból a különböző mértékű megterheléssel járó műtéti típusok szisztémás gyulladásra gyakorolt hatása nem tér el. Ez a megfigyelésünk az irodalmi adatok alapján meglepő. Több felmérés szerint a laparoszkópos beavatkozások esetén a kisebb posztoperatív fájdalom és gyorsabb funkcionális gyógyulás háttérében a kisebb gyulladással járó válasz állhat, és a korai posztoperatív szakban a gyulladással járó citokinszintek rendre alacsonyabbak is voltak a hasi műtéthez viszonyítva. Igaz, az eddigi adatokat mind a 48. posztoperatív óra előtt gyűjtötték.

Eredményeink értékelésekor több fontos tényezőt kell figyelembe venni. Egyrészt a több száz akut fázis fehérjéből ennél a vizsgálatnál csak a leggyorsabban reagáló analitokat, a citokineket mértük. Lehet, hogy egyes hosszabb fél életidejű fehérjék, hormonok szérumszintjében még észleltünk volna eltéréseket, mivel azonban vizsgálatunk célja az volt, hogy az aktuálisan fennálló (és a beteg rövid távú állapotát meghatározó) akut fázis reakciót jellemezzük, ezeknek a meghatározása ebben nem segített volna.

Másrészt azt sem szabad elfelejteni, hogy mi szisztémás citokinszinteket mértünk, ami a lokálisan fellépő reakcióra és a lokálisan zajló gyulladásra nézve nem feltétlenül informatív. Azt is fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálatot nőgyógyászati populációban végeztük.

Megfigyeléseinket összefoglalva megállapítottuk, hogy a nőgyógyászati ellátásban rutinszerűen végzett műtétekkel kapcsolatosan jelentkező szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben a műtét utáni 3. napon lényegében befejeződik. A citokinszintek esetében eredményeink segíthetnek olyan 'egészséges' referenciaértékek megállapításában, amelyeknél magasabb szintek felhívhatják a figyelmet posztoperatív szövődményként jelentkező, szisztémás gyulladás lehetőségére.

A hepcidinszint vizsgálata szülések kapcsán

Munkánk során az irodalomban elsőként gyűjtöttünk arról adatot, hogy a hepcidinszintek a szülést követő harmadik napra hogyan változnak.

A hepcidin expresszióját a szisztémás vashiány és a szöveti hipoxia csökkenti, míg az akut fázis reakció kapcsán felszaporodó gyulladásoos citokinek emelik. A szülés után mind a két mechanizmus jelen van, azaz teoretikusan a hepcidinszint csökkenése és emelkedése egyaránt jelen lehet. Munkánk során a vizsgálatba vont szülőknél a harmadik napon egyöntetűen emelkedett szérum hepcidinszinteket mutattunk ki, ami arra utal, hogy a szülést követően a hepcidinszint-emelő hatások dominálnak.

Vizsgálatunk felépítése alapján nincs arra lehetőség, hogy meghatározzuk, mi okozza a hepcidinszint-emelkedést. Érdekes módon a hepcidintermelés legfontosabb trigger faktorának tartott gyulladásoos citokinek, köztük az IL-6 szintje nem nőtt, hanem csökkent a szülést követő harmadik napra, így ennek valószínűleg nincs szerepe a megfigyelt jelenségben. Bár fennáll annak az elméleti lehetősége, hogy a mérési időpont előtt (pl. a 2. posztnatális napon) az IL-6 még emelkedett volt és a harmadik napra a hepcidinszint ennek eredményeként emelkedett, azonban ennek kicsi a valószínűsége: a hepcidin génexpressziója ugyanis az IL-6 hatására egy órában belül változik, a hepcidin féléletideje pedig csak pár óra.

A szülést követő harmadik napon a szülést megelőzőhöz viszonyítva stabil és/vagy csökkenő citokinszintek ellenére emelkedő hepcidinszintek ezért azt jelzik, hogy valamilyen egyéb, egyelőre nem azonosított mechanizmus indukálhatja a hepcidintermelést. Ez, adataink alapján, kapcsolatban lehet a szüléssel járó szisztémás traumával: a császármetszésen átesett nőknél mért hepcidinszint ugyanis szignifikánsan meghaladta a hüvelyi úton szülő nőknél mért értékeket. Bár a szülés utáni 3. napra a citokinszintek alapján a szisztémás akut fázis reakció császármetszés és hüvelyi szülés esetén egyaránt megszűnik, elképzelhető, hogy a hepcidinszint-emelkedés háttérében egyéb, hosszabb féléletidejű akut fázis fehérjék játszanak szerepet.

Eredményeink azt mutatták, hogy a mért szérum hepcidinszint független a vasháztartás paramétereitől, így a szérum vasszinttől, vaskötő kapacitástól és vasraktárak telítettségétől, valamint a vörösvérsejt-számtól és a hemoglobin-szinttől. Ez alapján a hepcidin szerepe a gyermekágyban a vasháztartás rövid távú szabályozásában csak másodlagos, a szülés során bekövetkező vérvesztés és az ekkor zajló hormonális tényezők jelentősége a meghatározó.

A hepcidinszint nőgyógyászati műtétek után

A műtétek során jelentkező vérvesztés, altatás esetén az átmeneti szöveti hipoxia és a műtéti stressz, valamint az ennek következtében jelentkező akut fázis reakció egyaránt hatással lehet a hepcidinszintre. A nőgyógyászati műtétek után markáns hepcidinszint-emelkedést figyeltünk meg, ami azt valószínűsíti, hogy – a szülések során megfigyeltékhez hasonlóan – ebben az esetben is a hepcidinszint-emelő faktorok dominálnak.

Vizsgálatunkban az osztályunkon leggyakrabban végzett műtéttípusokkal kapcsolatosan gyűjtöttünk adatokat. A kis elemszám miatt nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, azonban érdekes, hogy a hepcidinszintek esetében észlelt eltérések mindegyik műtéti típusnál jelen voltak, illetve, hogy szignifikáns eltérést a különböző invazivitással járó műtéttípusok között nem észleltünk. Ez azt valószínűsíti, hogy a műtéti beavatkozással járó noxa vezet valamilyen módon a hepcidinszint emelkedéséhez, nem, vagy csak kevésbé az alkalmazott anesztézia.

A legkülönbözőbb nőgyógyászati beavatkozások kapcsán kimutattuk tehát, hogy a műtét előtti értékhez képest a harmadik posztoperatív napra nő a szérum hepcidinszint. Ez a jelenség a citokinszintektől, valamint az egyébként csökkenő vas- és transferrinszintektől független volt, így nem egyértelmű a hepcidin szerepe a posztoperatív vasanyagcsere-változásokban. Erre a kérdésre a betegek utánkövetése alapján lehetne választ kapni.

Tézisek

1. A császármetszések gyakorisága az elmúlt évtizedben lényegesen nőtt intézetünkben és Magyarországon is. Ebben a szülők átlagos életkora, és valószínűleg az elektív császármetszések egyre növekvő aránya szerepet játszik.
2. A császármetszés végzésének a valószínűsége arányos azzal, hogy a szülést vezető orvos hány éve praktizál.
3. A gyulladásos citokinszintek alapján szövődménymentes hüvelyi szülés és elektív császármetszés után nem áll fenn annak a veszélye, hogy az anyai szervezetben a szülést követő harmadik napon is perzisztáló gyulladás alakulna ki.
4. A nőgyógyászati ellátásban rutinszerűen végzett műtétekkel kapcsolatosan jelentkező szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben a műtét utáni 3. npra lényegében befejeződik.
5. A szülést követő harmadik napon a hepcidinszint emelkedik, a hepcidinszint-emelkedés császármetszés esetében kifejezettebb.
6. A lokális vagy generalizált anesztézia mellett végzett különböző invazivitású, nőgyógyászati beavatkozásokat követő harmadik napon a hepcidinszint egyaránt emelkedik.

Összefoglalás

Munkám első részében azt elemeztem, hogy milyen tényezők játszanak abban szerepet, hogy Magyarországon az elmúlt évtized során közel kétszeresére nőtt a császármetszések aránya. Az Uzsoki utcai kórházban és további 11 intézményben vezetett szülések adatai alapján kimutattam, hogy az egyik legfontosabb faktor a szülők életkorának az emelkedése: ez önmagában felelős a növekvő arány 15%-áért. Másik tényező a szüléseket vezető orvosok tapasztaltsága: minél régebben szerzett diplomát az orvos, annál hajlamosabb császármetszés végzésére. A császármetszés-arány változásában ciklusosságot fedeztünk fel, aminek jellege arra utal, hogy a császármetszések jelentős hányadát előre tervezetten végzik.

Munkám második részében a szülések és az osztályunkon végzett gyakori műtéttípusok kapcsán bekövetkező citokinszint- és vasanyagcsere-változásokat jellemeztem a szülést / beavatkozást követő harmadik napon vett vérminták alapján. Bár ez az időpont a gyakorlat számára kitüntetett (ekkor kell döntenie arról, hogy a beteg rövid időn belül hazaengedhető-e, vagy további szoros obszerváció szükséges), az irodalomban ezen a napon nem végeztek ilyen vizsgálatokat.

Vizsgálatainkba 40 szülőt és 17, különböző invazivitással járó nőgyógyászati műtéten átesett beteget vontunk be. A szülések, illetve a műtétek esetében egyik résztvevőnél sem volt jelen szövődményre utaló klinikai / laboratóriumi eltérés. A szülés / műtét napján, illetve az azt követő 3. napon vett vérmintákban tizenhét pro- és antiinflammatorikus citokin szintjét határoztuk meg. Eredményeink azt mutatták, hogy a szülést illetve a műtétet követően egyetlen citokin szintje sem emelkedett szignifikánsan. Nem volt különbség a császármetszésen átesett / hüvelyi úton szülő nők, sem az egyes műtéti típusok esetén. Megfigyeléseink alapján a szülést / műtétet követő harmadik napra a szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben lényegében befejeződik. Adataink segíthetnek a citokinszintek esetében olyan 'egészséges' referenciaértékek megállapításában, melyeknél magasabb szintek felhívhatják a figyelmet szövődményként jelentkező szisztémás gyulladás lehetőségére.

Az irodalomban elsőként mutattuk ki, hogy a vizsgálatban résztvevőknél a vasszintet csökkentő hepcidinszint egyöntetűen nő. Ez azonban a vasháztartást jellemző paraméterektől független volt, így nem egyértelmű, hogy a hepcidin a szülést követő, illetve a posztoperatív akut vasszint-csökkenésben milyen szerepet játszik.

Saját közlemények jegyzéke

Gyarmati B, Bekő G, Szalay B, Cseh Á, Vásárhelyi B, Treszl A. Maternal cytokine balance on 3rd postpartum day is not affected by the mode of delivery after healthy pregnancies. *Journal of International Medical Research*, 2010 Jan-Feb;38(1):208-13. IF: 0,82

Gyarmati B, Vásárhelyi B, Treszl A. Obstetricians' professional experience and risk of cesarean section in uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010; 89(1): 156-7. IF: 1,356

Gyarmati B, Nagy P, Tiba J. A császármetszések gyakoriságának változása és néhány feltételezett ok elemzése az Uzsoki utcai kórházban 1999 január 1 és 2009 június 30 között. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 72, 269-272 (2009)

Gyarmati B, Szabó E, Szalay B, Czuczy N, Vásárhelyi B, Takáts Z. Sudden increase of hepcidin levels three days after delivery. *submitted to European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*
Manuscript Number: EJOGRB-09-5483

Gyarmati B, Bekő G, Cseh Á, Bíró E, Vásárhelyi B. Szérum citokinszintek nőgyógyászati műtétek utáni 3. napon szövődmenymentes betegeknél. *Magyar Nőorvosok Lapja közlésre elfogadta*

Gyarmati B, Szabó E, Cseh Á, Czuczy N, Vásárhelyi B, Takáts Z. Postoperative increase of hepcidin levels following gynecological interventions, *submitted to Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
Manuscript Number: CCLM-D-10-00026

Egyéb közlemények jegyzéke

Gyarmati B., Tiba J, Jakab F. Köldökbe metasztatizáló adenocarcinoma endometrii és stuma ovarii együttes előfordulása. Magyar Nőorvosok Lapja, 63, 139-142 (2000)

Gyarmati B. A nőgyógyászati onkológia helyzete napjainkban. Hippocrates, 11, 45-47 (2009)

Sebestyén B, Rihmer Z, Bálint L, Szokontor N, Gonda X, Gyarmati B., Bödecs T, Sándor J. Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006. The World Journal of Biological Psychiatry, 2010 Apr;11(3):579-85. IF: 3,58

Török M, Kovács F, Di Lieto, Spánik, Gyarmati B., Drávucz S. Várandósok által otthonukban, távgyógyászati carditokograph készülékkel készített nonstress tesztek első klinikai tapasztalatai. Magyar Nőorvosok Lapja, 72, 221-227 (2009)

Török M, Di Lieto, Gyarmati B., Drávucz S, Kovács F. A szülészeti-nőgyógyászati tudományos alapú távgyógyászat múltja, jelene és jövője hazánkban. Magyar Orvos, 17, 38-40 (2009/4)

Köszönetnyilvánítás

Szakmai pályafutásom és tudományos érdeklődésem kezdete Tallián Ferenchez, első osztályvezető főorvosomhoz kötődik. A szülészet-nőgyógyászatot tőle tanultam, szakmai tudása és igényessége, az újdonság iránti nyitottsága és naprakészsége mai napig példaként áll előttem.

Tiba János jelenlegi osztályvezető főorvosom ambicionált és fáradhatatlanul biztatott a tudományos kutatásra. Osztályán nemcsak a mindennapi munka önálló elvégzésében kaptam-kapok segítő iránymutatást, hanem a tudományos tevékenységemben is. Kutatásom alapjait osztályunk betegek körében végzett vizsgálatok képezték. Szülésznő kolléganőimet a mintavételek gondos lebonyolításáért illeti köszönet.

Kutatásaimban biztatást és segítséget kaptam a kórház főigazgatójától, Golub Ivántól és a labordiagnosztika vezetőjétől, Papp Erikától. Az adatbázis elemzésekhez a Globenet Rt. és részükről elsősorban Szilágyi Mariann szolgáltatta az elengedhetetlenül fontos adatokat.

Az adatok elemzésében Nagy Péter, kórházunk Informatika Osztályának vezetője és barátom, Veress Gábor matematikus, adatbázis-elemző volt tevékenyen segítségemre.

Köszönet illeti Török Miklóst, aki a HM - ÁEK szülészeti tudományos munkacsoportjában elfogadta tudományos közreműködésemet, serkentette tudományos érdeklődésemet és ellátott tanácsaival.

A kutatások és a publikációk koordinálása, döntő fontosságú laborvizsgálatok a SE I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoportjának közreműködésével valósult meg. Ebben vezető szerepe Vásárhelyi Barnának volt, akinek köszönöm útmutató és állhatatos kitartását mellettem. A hepcidinméréseket Takáts Zoltán, az Anyagcserezsűrő Laboratórium vezetője végezte. A citokinszint-meghatározások a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában, Bekő Gabriella irányítása mellett történtek.

Végül, de leginkább köszönet illeti a PTE ETK Doktori Iskolát, személy szerint Bódis Józsefet, az Iskola vezetőjét, konzulensem. Az egyéni kutatói tevékenység elsajátítására a Doktori Iskola hallgatójaként szereztem a megfelelő tudást. Konzulensem az elmúlt években megtisztelt bizalmával, segített tanácsaival és biztatásával, emberi és szakmai példamutatással.