

MTA Doktori Pályázat
Doktori értekezés

**A leggyakoribb szülészeti-nőgyógyászati kórképek összetett
kóreredetének genetikai tényezői**

Dr. Joó József Gábor

Budapest, 2016

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	ii
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	xiv
1. BEVEZETÉS	1
1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás általános klinikai jellemzői	2
1.1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás definíciója	2
1.1.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb epidemiológiai jellemzői	2
1.1.3. Az élettani ütemű méhen belüli fejlődés jellemzői	3
1.1.3.1. A méhlepény működése	4
1.1.3.2. Transzplacentaris energiaforgalom	4
1.1.4. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló maternalis hatások	5
1.1.4.1. A várandós alkati sajátosságai	5
1.1.4.2. A várandós táplálkozása	5
1.1.4.3. Várandósság alatti dohányzás és drogabusus	6
1.1.5. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló anyai betegségek	6
1.1.5.1. Anaemiák	6
1.1.5.2. Antifoszfolipid antitest szindróma	6
1.1.5.3. Vesebetegségek	7
1.1.5.4. Diabetes mellitus	7
1.1.5.5. A magzat oxigénellátásának zavarát előidéző anyai állapotok	7
1.1.5.6. Autoimmun betegségek	7
1.1.5.7. Infertilitas	8
1.1.6. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló fejlődési rendellenességek	9
1.1.6.1. Magzati chromosoma-rendellenességek	8
1.1.6.2. Magzati csontfejlődési rendellenességek	8
1.1.7. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló várandósság alatti fertőzések	9
1.1.7.1. Rubeolafertőzés	9
1.1.7.2. Cytomegalovirus-fertőzés (CMV)	9
1.1.7.3. Toxoplasmosis	9
1.1.7.4. Hepatitis A- és B-infectio	9
1.1.7.5. Lues-fertőzés	9
1.1.8. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló gyógyszer- és vegyi anyag hatások	10
1.1.9. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló egyéb tényezők	10
1.1.9.1. A placenta és a köldökszinór rendellenességei	10

1.1.9.2.	<i>Alacsony anyai testsúly</i>	11
1.1.9.3.	<i>Többes terhesség</i>	11
1.1.10	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás fontosabb kórélettani jellegzetességei</i>	11
1.1.10.1.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás pathophysiologiája</i>	11
1.1.10.2.	<i>Brain sparing effect</i>	11
1.1.11.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái</i>	12
1.1.11.1.	<i>Szimmetrikus magzati növekedési visszamaradás</i>	12
1.1.11.2.	<i>Aszimmetrikus magzati növekedési visszamaradás</i>	13
1.1.11.3.	<i>Korai kialakulású méhen belüli növekedési visszamaradás</i>	13
1.1.11.4.	<i>Késői kialakulású méhen belüli növekedési visszamaradás</i>	14
1.1.12.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás rövid- és hosszútávú következményei</i>	14
1.1.12.1.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradással összefüggő pre- és postnatalis mortalitas és morbiditas általános jellemzői</i>	14
1.1.12.2.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás következtében kialakuló, hosszútávú neurológiai szövődmények</i>	15
1.1.13.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája</i>	15
1.1.13.1.	<i>A méhfundus magasságának a mérése</i>	
1.1.13.2.	<i>Ultrahangvizsgálat a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában</i>	15
1.1.13.3.	<i>A magzatvíz mennyiségének mérése a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában</i>	16
1.1.13.4.	<i>Color Doppler-flowmetria a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában</i>	16
1.1.14.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás kezelése</i>	17
1.1.15.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat szülésvezetésének szempontjai</i>	18
1.1.16.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás kórereditének főbb genetikai vonatkozásai</i>	18
1.1.16.1.	<i>Növekedési faktorok - insulin-like growth factor 1 és 2 (IGF-1; IGF-2)</i>	19
1.1.16.2.	<i>Növekedési faktorok - epidermal growth factor (EGF)</i>	20
1.1.16.3.	<i>Növekedési faktorok - transforming growth factor beta (TGF-β)</i>	20
1.1.16.4.	<i>Apoptoticus gének - Bcl-2, Bax</i>	21
1.1.16.5.	<i>Glükokortikoid anyagcserét szabályozó gének - 11β-hidroxiszteroid dehidrogenáz (11β-HSD)</i>	22
1.1.16.6.	<i>Angiogeneticus gének – VEGF A (vascular endothelial growth factor A)</i>	23
1.1.16.7.	<i>Angiogeneticus gének – endoglin</i>	24
1.1.16.8.	<i>Angiogeneticus gének - PlGF (placental growth factor)</i>	24
1.1.16.9.	<i>Epigenetikai mechanizmusok</i>	25

1.2.	A koraszülés általános klinikai jellemzői	26
1.2.1.	A koraszülés definíciója	26
1.2.2.	A koraszülés főbb epidemiológiai jellemzői	27
1.2.3.	A koraszülés rizikófaktorai, kóreredete	27
1.2.3.1.	Fenyegető vetélés	27
1.2.3.2.	Életmód, ártalmak	27
1.2.3.3.	Etnikai tényezők	28
1.2.3.4.	Fogágybetegség (periodontitis)	28
1.2.3.5.	Fejlődési rendellenességek	28
1.2.3.6.	Várandósságok között eltelt idő	28
1.2.3.7.	Előzetes koraszülés	28
1.2.3.8.	Fertőzések	29
1.2.3.9.	Az uterus fejlődési rendellenességei; leiomyoma uteri; az uterus túlfeszülése	29
1.2.4.	A koraszülés okai	29
1.2.5.	A koraszülés lehetséges következményei – újszülöttkori morbiditas, mortalitas	30
1.2.6.	A koraszülés kórismézése	32
1.2.7.	A koraszülés terapiája	33
1.2.8.	A koraszülés vezetése	34
1.2.9.	A koraszülés kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai	34
1.2.9.1.	Génpolimorfizmusok a koraszülésre való hajlam hátterében	35
1.2.9.2.	A koraszülésre való hajlam szűrése SNP-vizsgálatok révén	35
1.2.9.3.	A környezet szerepe a genetikai hajlam érvényesülésében	37
1.2.9.4.	A rassz szerepe a koraszülésben	37
1.2.9.5.	Az insuline like growth faktorok (insuline-like growth factor; IGF) szerepe a koraszülés etiológiájában	37
1.2.9.6.	Az apoptosis etiológiai szerepe a koraszülés hátterében	38
1.2.9.7.	A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változásainak szerepe a koraszülés etiológiájában	38
1.3.	A leiomyoma uteri általános klinikai jellemzői	39
1.3.1.	A leiomyoma uteri főbb epidemiológiai jellemzői	39
1.3.2.	A leiomyoma uteri etiológiai tényezői, rizikófaktorai	40
1.3.3.	A leiomyoma uteri pathophysiologiája	41
1.3.4.	A leiomyoma uteri klinikai megjelenése, tünetei, szövődményei	41
1.3.5.	A leiomyoma uteri diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája	43
1.3.6.	A leiomyoma uteri kezelése	44
1.3.7.	A leiomyoma kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai	45
1.3.7.1.	Az insulin-like growth factor 2 kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében	46

1.3.7.2.	<i>Az apoptoticus gének (Bcl2 és Bax) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében</i>	46
1.3.7.3.	<i>Az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH-1) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében</i>	46
1.3.7.4.	<i>A MED12-gén mint etiológiai faktor a leiomyoma uteri hátterében</i>	47
1.3.7.5.	<i>A protein tirozin-foszfataz non-receptor típus 22 gén (proten tyrosin phosphatase non-receptor-type 22; PTPN22) mint etiológiai faktor a leiomyoma uteri hátterében</i>	47
1.3.7.6.	<i>Az angiogeneticus gének mint etiológiai faktorok a leiomyoma uteri hátterében</i>	48
1.3.7.7.	<i>Epigenetikai mechanizmusok a leiomyoma uteri hátterében</i>	48
2.	CÉLKITŰZÉSEK	50
2.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	50
2.2.	Koraszülés	51
2.3.	Leiomyoma uteri	51
3.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	53
3.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	53
3.1.1.	<i>Beteganyag</i>	53
3.1.2.	<i>Méhlepény-szöveti mintavétel</i>	54
3.1.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok</i>	55
3.1.3.1.	<i>RNS tisztítás és cDNS szintézis</i>	55
3.1.3.2.	<i>Valósídejű PCR</i>	56
3.1.3.3.	<i>Statisztikai elemzés</i>	58
3.2.	Koraszülés	58
3.2.1.	<i>Beteganyag</i>	58
3.2.2.	<i>Méhlepény-szöveti mintavétel</i>	59
3.2.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok</i>	60
3.2.3.1.	<i>RNS tisztítás és cDNS szintézis</i>	60
3.2.3.2.	<i>Valósídejű PCR</i>	61
3.2.3.3.	<i>Statisztikai elemzés</i>	62
3.3.	Leiomyoma uteri	63
3.3.1.	<i>Beteganyag</i>	63
3.3.2.	<i>Myomaszövet-mintavétel</i>	64
3.3.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok</i>	64
3.3.3.1.	<i>RNS-tisztítás és cDNS-szintézis</i>	65
3.3.3.2.	<i>Valósídejű PCR</i>	65
3.3.3.3.	<i>Statisztikai elemzés</i>	67
4.	EREDMÉNYEK	68
4.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	68
4.1.1.	<i>Kliniko-demográfiai adatok</i>	68
4.1.1.1.	<i>Az anyai életkor és a terhességi kor alakulása</i>	68

4.1.1.2.	<i>A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás IUGR esetén</i>	68
4.1.1.3.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása</i>	68
4.1.1.4.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek között az intrauterin retardatio súlyosságának megoszlása</i>	68
4.1.1.5.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának összefüggése a várandósság alatti anyai súlygyarapodással</i>	69
4.1.1.6.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának összefüggése az anya születési súlyával</i>	69
4.1.1.7.	<i>A császármetszés-frekvencia alakulása intrauterin retardációval járó terhességekben; a fenyegető intrauterin asphyxia mint műtéti javallat IUGR-ben szenvedő magzatok esetén</i>	69
4.1.2.	Génexpressziós eredmények	69
4.1.2.1.	<i>Az insulin-like growth factor 1 és 2, illetve az insulin-like growth factor kötőfehérje 3 méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	69
4.1.2.2.	<i>Az epidermal growth factor (EGF) méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	70
4.1.2.3.	<i>A transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	71
4.1.2.4.	<i>A Bax- és Bcl-2-gének méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	71
4.1.2.5.	<i>A 11β-hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 (11β-HSD2) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	72
4.1.2.6.	<i>A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	73
4.1.2.7.	<i>Az endoglin (CD 105) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	74
4.1.2.8.	<i>A placental growth factor (PlGF) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	74

- 4.1.2.9. *Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint* **75**
- 4.1.2.10. *Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **77**
- 4.1.2.11. *Az EGF gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **78**
- 4.1.2.12. *Az TGF- β 1 gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **79**
- 4.1.2.13. *A Bax- és Bcl-2 gének méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **80**
- 4.1.2.14. *A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepény-szöveti génaktivitásához képest* **80**
- 4.1.2.15. *A VEGF-A gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **81**
- 4.1.2.16. *Az endoglin gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **82**

- 4.1.2.17. *A PlGF gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest* **83**
- 4.1.2.18. *A súlyos (0-5 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változás az enyhe (5-10 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génaktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva* **84**
- 4.1.2.19. *Az IGF-1, IGF-2 és IFGBP-3 gének expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **86**
- 4.1.2.20. *Az EGF gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **87**
- 4.1.2.21. *A TGF- β 1 gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **88**
- 4.1.2.22. *A Bax- és Bcl-2 gének expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **88**
- 4.1.2.23. *A 11 β -HSD2 gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **89**
- 4.1.2.24. *A VEGF-A gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **90**
- 4.1.2.25. *Az endoglin gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **90**
- 4.1.2.26. *A PlGF gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest* **91**
- 4.1.2.27. *A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása a leány újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva* **91**

4.1.2.28.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11β-HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	94
4.1.2.29.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta VEGF-A génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	95
4.1.2.30.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11β-HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása fenyegető intrauterin asphyxia esetén</i>	96
4.2.	Koraszülés	96
4.2.1.	Kliniko-demográfiai adatok	96
4.2.1.1.	<i>Az anyai életkor alakulása a vizsgálatba bevont koraszülő nők között</i>	96
4.2.1.2.	<i>Gestációs kor a koraszülés időpontjában</i>	97
4.2.1.3.	<i>A várandós terhesség alatti testsúlyváltozása és a várandósság előtti BMI értékének alakulása</i>	97
4.2.1.4.	<i>A koraszülés megindulásának módja</i>	97
4.2.1.5.	<i>A koraszülöttek nemi megoszlása</i>	97
4.2.1.6.	<i>A koraszülésre vonatkozó előzmény alakulása. A gravida koraszülöttsége</i>	97
4.2.1.7.	<i>Hüvelyi B csoportú Streptococcus-fertőzés (GBS) a koraszülést megelőző 4 héten belül</i>	98
4.2.1.8.	<i>A dohányzás előfordulása a koraszülő nők körében</i>	98
4.2.2.	Génexpressziós eredmények	98
4.2.2.1.	<i>Az insulin-like growth factor 1 és 2, (IGF-1, IGF-2), illetve az insulin-like growth factor kötőfehérje 3 (insulin-like growth factor binding protein 3; IGFBP-3) méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentaris génexpressziójához képest</i>	98
4.2.2.2.	<i>A Bax- és Bcl-2 gének méhlepény-szöveti expressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentaris génexpressziójához képest</i>	99
4.2.2.3.	<i>A 11β-HSD2 gén) méhlepény-szöveti expressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek placentaris génexpressziójához képest</i>	100
4.2.2.4.	<i>A vizsgálatokban szereplő koraszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint</i>	101
4.2.2.5.	<i>Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentaris génexpressziós aktivitásértékeihez képest</i>	103
4.2.2.6.	<i>A Bax- és Bcl-2 gének méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentaris génexpressziós aktivitásértékeihez képest</i>	104

4.2.2.7.	<i>A 11β-HSD2 gén méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentalis génexpressziós aktivitásértékeihez képest</i>	104
4.2.2.8.	<i>A koraszülött fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása a leány koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva</i>	105
4.2.2.9.	<i>A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	107
4.2.2.10.	<i>A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták Bax és Bcl-2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	107
4.2.2.11.	<i>A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták 11β-HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	108
4.2.2.12.	<i>A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása az érett kontrollesetek placentalis génexpressziós aktivitásához képest, gestációs kor szerint, biológiai funkció szerint vizsgálva</i>	108
4.3.	Leiomyoma uteri	111
4.3.1.	Kliniko-demográfiai adatok	111
4.3.3.1.	<i>A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek életkorának alakulása</i>	111
4.3.3.2.	<i>A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek anamnesisének alakulása</i>	112
4.3.3.3.	<i>A menarche időpontjának alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek között</i>	112
4.3.3.4.	<i>Várandósság a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők előzményében</i>	112
4.3.3.5.	<i>A szülés módjának alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők korábbi terhességében/terhességeiben</i>	113
4.3.3.6.	<i>A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetének előfordulása a vizsgált betegcsoportokban</i>	113
4.3.3.7.	<i>A leiomyoma uteri esetén alkalmazott sebészi kezelés módja, a praeoperatív diagnosztika révén kórismézett leiomyoma uteri göb(ök) átmérőjének alakulása a különböző műtéti eljárások előtt, illetve hysterectomia esetén az eltávolított méhspecimenek tömegének alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő, illetve a kontrollcsoportba tartozó betegek esetén</i>	114
4.3.4.	Génexpressziós eredmények	114
4.3.4.1.	<i>Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) szöveti génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban</i>	114
4.3.4.2.	<i>A Bax- és Bcl-2 gének szöveti génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban</i>	115
4.3.4.3.	<i>Az alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) gén szöveti génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban</i>	116

4.3.4.4.	<i>A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint</i>	117
4.3.4.5.	<i>Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében</i>	118
4.3.4.6.	<i>A Bax- és Bcl-2 gén expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében</i>	119
4.3.4.7.	<i>Az alkohol-dehidrogenáz-1 gén (ADH-1) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében</i>	119
4.3.4.8.	<i>A leiomyoma uteri-re nézve negatív előzménnyel rendelkező betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások a pozitív anamnesisű beteg myomaszöveti génexpressziójához képest, biológiai funkció szerint</i>	120
4.3.4.9.	<i>Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) gén génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében</i>	122
4.3.4.10.	<i>A Bax és Bcl-2 gének génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében</i>	122
4.3.4.11.	<i>Az alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) gén génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében</i>	123
4.3.4.12.	<i>A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegekben a myomagöbök számának hatása a vizsgált gének expressziós aktivitására, biológiai funkció szerint</i>	124
4.3.4.13.	<i>A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziójára</i>	126
4.3.4.14.	<i>A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti Bax- és Bcl-2 génexpressziójára</i>	126
4.3.4.15.	<i>A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) génexpressziójára</i>	127
4.3.4.16.	<i>A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti génexpressziós aktivitására, biológiai funkció szerint</i>	128
5.	MEGBESZÉLÉS	130
5.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	130
5.1.1.	Kliniko-demográfiai adatok	130
5.1.2.	Génexpressziós eredmények	131

5.1.2.1.	<i>Az insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 2 (IGF-2) és insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	131
5.1.2.2.	<i>Az epidermal growth factor (EGF) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	132
5.1.2.3.	<i>A transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	133
5.1.2.4.	<i>A Bax és Bcl-2 (apoptoticus gének) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	135
5.1.2.5.	<i>A 11β-hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 (11β-HSD 2) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	136
5.1.2.6.	<i>A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	139
5.1.2.7.	<i>Az endoglin génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	140
5.1.2.8.	<i>A placental endothelial growth factor génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	141
5.2.	Koraszülés	143
5.2.1.	Kliniko-demográfiai adatok	143
5.2.2.	Génexpressziós eredmények	144
5.2.2.1.	<i>Az insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 2 (IGF-2) és insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén</i>	144
5.2.2.2.	<i>A Bax- és Bcl-2 apoptoticus gének méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén</i>	146
5.2.2.3.	<i>A 11β-hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 (11β-HSD 2) méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén</i>	147
5.3.	Leiomyoma uteri	149
5.3.1.	Kliniko-demográfiai adatok	149
5.3.2.	Génexpressziós eredmények	151
5.3.2.1.	<i>Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest</i>	151
5.3.2.2.	<i>A Bax- és Bcl-2 gének génexpressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest</i>	152
5.3.2.3.	<i>Az alkohol-dehidrogenáz 1 gén (ADH-1) génexpressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest</i>	154
6.	KÖVETKEZETETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	156

6.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	156
6.2.	Koraszülés	163
6.3.	Leiomyoma uteri	167
6.4.	Összefoglaló gondolatok a méhen belüli növekedési visszamaradás komplex genetikai háttere tekintetében	170
6.5.	Összefoglaló gondolatok a koraszülés komplex genetikai háttere tekintetében	174
6.6.	Összefoglaló gondolatok a leiomyoma uteri komplex genetikai háttere tekintetében	176
7.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	179
8.	IRODALOMJEGYZÉK	180
9.	A DISSZERTÁCIÓ TUDOMÁNYOS HÁTTERÉT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK	220

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

11 β -HSD - 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz
11 β -HSD1 - 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1
11 β -HSD2 - 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2
AC - abdominal circumference
ACTH – adreno-corticotrop hormon
ADH-1 - alkohol-dehidrogenáz 1
AFI – amniotic fluid index
AFP – alfa-fetoprotein
ALDH-1 – aldehyd-dehidrogenáz 1
ANOVA – analysis of variance
ANP – atrialis natriureticus peptid
Bcl-2 – B cell lymphoma 2
bFGF – basic fibroblast growth factor
BPD – biparietalis diameter
BPD – bronchopulmonalis dysplasia
BSP – brain sparing process
CLDN5 - claudin 5
CMV – cytomegalovirus
CRBP – cellular retinol binding protein
CRL – crown-rump length
CT – computer tomography (computer tomographia)
DNS - deoxiribonukleinsav
EFW – estimated fetal weight
EGF – epidermal growth factor
EGFR – epidermal growth factor receptor
ErbB-1 - erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog 1
FASTER - *First- and Second-Trimester Evaluation of Risk*
FGF – fibroblast growth factor
FL - femur length
GBS – group B Streptococcus (B-csoportos Streptococcus)
GH – growth hormone

HC - head circumference
IGF-1 – insulin-like growth factor 1
IGF-2 – insulin-like growth factor 2
IGFBP-1 - insulin-like growth factor-binding protein 1
IGFBP-3 - insulin-like growth factor-binding protein 3
IL-6 – interleukin 6
IL-9 – interleukin 9
IL-17B - interleukin 17B
IRDS – idiopathiás respiratoricus distress szindróma
GnRH – gonadotropin releasing hormone
hCG - human chorion gonadotropin
HELLP-szindróma – *Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count*
HOXA5 - homebox 5
IUGR – intrauterine growth restriction
KLF11 - Kruppel-like factor 11
KRT19 - keratin 19
LH – luteinizáló hormon
LIF – leucaemia inhibitory factor
LUAO – laparoscopic uterine artery occlusion (laparoscopos arteria uterina occlusio)
MCUL1 – multiple cutaneous and uterine leiomyomata
miRNA – micro-ribonucleic acid
miRNS – mikro-ribonukleinsav
MMP – matrix metalloproteináz
MRA – magnetic resonance angiography (mágneses rezonancia angiographia)
MRgFUS – MRI-guided focused ultrasound (MRI-vezérelt fókuszált ultrahang)
MRI – magnetic resonance imaging
NEC – necrotizáló enterocolitis
PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A
PCO – polycystás ovarium szindróma
PCR – polymerase chain reaction
PDA – persistent ductus arteriosus (ductus arteriosus persistens)
PDGF – platelet-derived growth factor
PIGF – placental growth factor
PLP1 – proteolipid 1

PTPN22 - protein tyrosin phosphatase non-receptor-type 22
PVL – periventricularis leucomalacia
RNS – ribonukleinsav
ROP – retinopathy of prematurity (újszülöttkori retinopathia)
RXR – retinoid-X receptor
SGA – small for gestational age
SNP – single nucleotide polymorphism
SPRM - selective progesterone receptor modulator
TH – tirozin-hidroxiláz
TORCH - *Toxoplasma Others Rubeola Cytomegalovirus Herpes*
TGF-β - transforming growth factor beta
TGF-β1 - transforming growth factor beta 1
TGF-β3 - transforming growth factor beta 3
TNF – tumor necrosis factor
UAE – uterine artery embolisation (arteria uterina embolisatio)
VEGF – vascular endothelial growth factor
VEGF-A – vascular endothelial growth factor A
VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

1. BEVEZETÉS

A szülészeti-nőgyógyászat egyike az orvostudomány ún. „nagy területeinek”. Ez nemcsak abból fakad, hogy két külön részt (szülészeti és nőgyógyászat) foglal magába, hanem annak is a következménye, hogy a várandósság olyan, az ember későbbi életét markánsan meghatározó időszak, melynek esetleges kórállapotai, illetve azok szövődményei a postnatalis életkilátásokat alapvetően határozzák meg.

Napjainkban általános, világszerte tapasztalható tendencia, hogy a nők egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet. Ennek elsősorban társadalmi okai vannak, melyeket –a nők egyenjogúságának maximális tiszteletben tartásával- a szülész-nőgyógyásznak, klinikai genetikusnak is el kell fogadnia. Ugyanakkor az sem vitatható, hogy e jelenség mind szülészeti, mind genetikai szempontból számos többletkockázatot vet fel.

Az idősebb anyai életkor egyfelől szignifikánsan emeli a várandóssággal kapcsolatos genetikai kockázatot, különös tekintettel a magzati kromoszóma-rendellenességek magasabb rizikójára, másfelől a terhességgel kapcsolatos szülészeti-nőgyógyászati szövődmények valószínűségét is fokozza.

40 éves kor körül, esetleg azon túl vállalt terhességek esetén nagyobb valószínűséggel kell a méh jóindulatú, simaizom eredetű daganatának, a leiomyoma uteri-nek a társulására számítani, melynek e korosztályban való előfordulása különösen magas. A leiomyoma uteri mind a várandósság létrejöttére, mind annak kiviselésére markáns hatást gyakorolhat. Vizsgálataink célpontjává prevalenciája, illetve az általános női reprodukciós jellemzőkre gyakorolt erőteljes hatása miatt vált.

Az anyai életkor növekedésével ugyancsak összefügghet az olyan jelentős terhespathológiai állapotok gyakoribb előfordulása, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás, a magas vérnyomással járó terhességi kórképek vagy éppen a koraszülés. A női életkor emelkedésével együtt a várandósságra való „biológiai alkalmasság” mértéke csökken, s ez veti fel a szülészeti kockázatokat.

Dolgozatom témájaként olyan, a hármas tevékenységi köröm (szülészeti, nőgyógyászat, klinikai genetika) metszetében álló kórképeket igyekeztem választani, melyek összetett kóreredetük révén multidisciplinaris közelítést és gondolkodásmódot igényelnek.

A méhen belüli növekedési visszamaradás és a koraszülés tekintetében célom volt az olyan nagy biológiai mechanizmusok hátterében megjelenő genetikai szabályozó rendszerek

vizsgálata, melyek alapvetően határozzák meg a méhen belüli fejlődést, s amelyek kórossá válása fontos etiológiai szereppel bír e két igen jelentős terhespathológiai állapot kialakulásában. A leiomyoma uteri kapcsán a daganatnövekedés szempontjából alapvető apoptózis jelenségére, az energetikai folyamatok regulációjára, illetve a sejtmátrix felépülésének szabályozására, és annak kóros változásaira helyeztem a hangsúlyt.

Vizsgálataim számos génműködésbeli módosulást igazoltak, melyeket igyekeztem rendszerbe foglalva értelmezni. Ez bizonyos hipotézisek megfogalmazását is szükségessé tette, melyek a szülészet-nőgyógyászati kórképek genetikai hátterének felderítésére irányuló további vizsgálatok irányának kiválasztásában is segítséget nyújthat.

1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterin retardatio; intrauterine growth restriction; IUGR) általános klinikai jellemzői

1.1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás definíciója

Méhen belüli növekedési visszamaradásról akkor beszélünk, ha a magzat becsült súlya a nemének és a gestatiós kornak megfelelő standard 10 percentilise alá esik (*Kingdom 2000a*). A kórkép számos okból kialakulhat, ugyanakkor az esetek nem kis részében a méhlepény működési zavarára vezethető vissza, melynek oka gyakran ismeretlen. Az intrauterin retardatio definiálásakor szólni kell az ún. „small for gestational age” (SGA) állapotról is, melynek lényege, hogy a magzat az átlagpopulációsnál kisebb súlyú ugyan, ám ez nem kóros hatások következménye (*Manning 1991; Chung 2003*). A 10 percentilis alatti születési súllyal világra jövő újszülöttek kb. 50% a méhen belül megfelelő energiaellátásban részesült, ugyanakkor számos újszülött –noha születési súlya meghaladta a 10 percentilis határértéket-, nem megfelelő placentafunctio következtében nem éri el a növekedési potenciálja alapján elérhető születési súlyt (*Kingdom 2000a*). Súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásról akkor beszélhetünk, ha a születési súly 5 percentilis (egyes tudományos állaspontok szerint 3 percentilis) érték alatt van (*Seeds 1984; McIntire, 1999*).

1.1.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb epidemiológiai jellemzői

A méhen belüli növekedés szempontjából számos környezeti tényező meghatározó szereppel bír. A megfelelő táplálkozás, a várandósság alatti vitaminpótlás, a szakmailag elvárható színvonalú terhesgondozás, a korszerű infrastruktúra és szociális környezet nélkülözhetetlen feltételei a magzat élettani ütemű intrauterin fejlődésének. E faktorok részleges vagy teljes hiánya jelentősen gátolhatja a magzat méhen belüli növekedést. A gazdaságilag fejlett országokban az újszülöttek kb. 7-8%-a intrauterin retardációban szenved (*Martin 2012; Mandruzzato 2008*). A méhen belüli növekedési visszamaradás a várandósság alatt, illetve a perinatalis időszakban szignifikánsan emeli a morbiditási és mortalitási mutatókat; a perinatalis mortalitás a kórképtől sújtott újszülöttek körében 6-10-szer nagyobb, mint eutróf újszülöttek esetén (*Harkness 2004*), míg a méhen belül elhalt magzatok kb. 55-60%-ában az intrauterin retardatio bizonyos mértékű fennállása bizonyítható (*Froen 2004*). A méhen belüli növekedési visszamaradás tekintetében számottevő az a közép- és hosszútávú kockázat is, mely egyrészt a gyermekkori központi idegrendszeri tünetek jelenlétére, másrészt a felnőttkorban kialakuló chronicus betegségek (essentialis hypertonia, ischaemiás szívbetegség, diabetes mellitus stb.) kialakulására vonatkozik (*fetal programming*) (*Benediktsson 1997; Seckl 1995*).

Az Egyesült Államokban az évente világra jövő kb. 4 millió újszülött csaknem ötöde szélsőségesen kis vagy nagy súllyal születik (*Harkness 2004*). Noha a legtöbb alacsony születési súllyal születő újszülött koraszülött, 3-4 százalékuk terminusközelben jön világra.

Etnikai szempontból szintén észlelhetők különbségek az intrauterin növekedés egyes paramétereinek alakulásában (*Parikh 2014*). Az afro-amerikai populációba tartozó magzatok medián haskörfogát (abdominal circumference; AD) értéke szignifikánsan kisebb, mint a kaukázasi populációban, ugyanakkor a fejkörfogát (head circumference; HC), illetve a combcsont-hossz (femur length; FL) vonatkozásában szignifikáns különbség nem észlelhető. A méhen belüli növekedés etnikai sajátosságainak vizsgálatát jelentősen nehezíti, hogy az a szociális háttérrel is szoros összefüggést mutat, amely pedig környezeti hatásnak és nem genetikai meghatározottságnak tekintendő.

1.1.3. Az élettani ütemű méhen belüli fejlődés jellemzői

Az ember méhen belüli fejlődésének élettani sajátosságait számos evolúciós hatás meghatározta. Az elmúlt 500000 évben a homo erectus kb. 750 cm³ térfogatú agya 1000-1800

cm³ méretűvé növekedett, miközben az emberszabású majmok közül a csimpánz agytérfogata nagyjából 3-400 cm³ maradt. A két lábon járás anatómiai következményei, elsősorban a szűk medence, a relatíve nagy agykoponya és a keskeny szülőcsatorna közötti disproporcio lehetőségét vetette fel. *Steer* elmélete szerint az ember az idegrendszer méhen belüli érettségének korábbi stádiumában jön világra azért, hogy a cephalopelvicus disproporcio elkerülhető legyen (*neotenia-elmélet*). Amennyiben a humán méhen belüli fejlődés az idegrendszer újszülött csimpánzokéhoz hasonló functionalis érettségének eléréséig tartana, úgy az ember várandósságának időtartama kb. 17 hónapra nyúlna (*Steer 1998*). Így hát feltételezhető, hogy a méhen belüli fejlődés során egyfajta élettani növekedési restrictio jelenik meg, mely a természetes úton való születés lehetőségét biztosítja.

A méhen belüli fejlődés cellularis szempontból 3 fázisra bontható. A várandósság első 16 hetében a sejt-hyperplasia dominál, melynek eredménye a sejtszám drámai növekedése (*Lin 1998*). A második, kb. a 32. terhességi hétig tartó fázisban a sejthypertrophia és – hyperplasia párhuzamosan van jelen, míg az utolsó nyolc hétben elsősorban a sejthypertrophia a meghatározó; ekkor alakulnak ki a magzati zsír- és glikogénraktárak (*Williams 1982*).

1.1.3.1. A méhlepény működése

A placenta, mely a magzat megfelelő oxigén- és energiaellátását teszi lehetővé, rendkívül nagy, kb. 11 m² aktív, működő felülettel rendelkezik (*Aherne 1975*). Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén gyakran figyelhető meg a méhlepény aktív felületének, illetve tömegének a szignifikáns csökkenése (*Kinare 2000*).

Az intrauterin fejlődés korai időszakában a blastocysta méhfalba történő beágyazódásával egyidőben a magzati trophoblastsejtek leánybolyhokká történő differenciálódása is megkezdődik. Ez azért nagy jelentőségű, mert a magzat méhen belüli növekedésével párhuzamosan a vérkeringési igény is folyamatosan nő. Miközben a méh ún. spirális artériái a terhesség növekedésével párhuzamosan növekszenek, az érfal elasztikus izomrétegei trophoblastsejtekkel bélelt fibrinoidrétegekké alakulnak, elősegítve ezzel az egyre nagyobb keresztmetszeten át megvalósuló, egyre kisebb ellenállású véráramlást. (*Carbillon 2001; Thornburg 2013*). Intrauterin retardatióban a spirális artériák falának szerkezeti átalakulása nem megy végbe, így a véráramlás feltételei, körülményei számottevően romlanak (*Browne 2015*).

1.1.3.2. Transplacentaris energiaforgalom

A magzat energiaigényének kb. 60%-át az uteroplacentaris keringés fedezi, míg a fennmaradó kb. 40% aktív transzport, passzív vagy facilitált diffúzió, esetleg endo- vagy exocytosis révén jut el a magzathoz (*Bauer 1998*).

A glükóz a méhen belüli növekedés legjelentősebb energiaforrása. A magzati szervezet csak igen kis mennyiségű glükóz előállítására képes, ezért az anyai eredetű glükóz hozzáférhetősége és transzportja nélkülözhetetlen a magzat energiaellátása szempontjából (*Marconi 1996*). Intrauterin retardációban gyakran figyelhető meg magzati hypoglycaemia, mely vagy a várandós nem megfelelő táplálkozása, vagy a romló hatékonyságú transzport következtében alakul ki (*Rogne 2014*).

A magzati irányú aminosavtranszport több, különböző aktív transzportrendszer segítségével megy végbe. Intrauterin retardatio következtében akár csak a glükóz, úgy az aminosavak transzportjában is romlás következik be, mely egyfelől a mennyiségi gyarapodás elmaradásában, másfelől a sejtszintű, energetikai és metabolikus folyamatok elégtelenné válásában érezteti hatását (*Brett 2014*).

A magzati ideg- és zsírszövet fejlődéséhez nagyobb mennyiségű zsírsavra főleg a várandósság harmadik trimeszterében van szükség. A magzat e zsírsavakat nem tudja előállítani, így azokat az anyai szervezetnek kell biztosítani. A zsírsav-transzport passzív diffúzió, valamint szállítófehérjék révén megy végbe (*Lager 2012*).

1.1.4. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló maternalis hatások

1.1.4.1. A várandós alkati sajátosságai

A várandósság során a magzati növekedés minőségi és mennyiségi gyarapodása genetikai és környezeti tényezők komplex szabályozása alatt áll. Az anyai testalkat kialakításában szerepet játszó gének a méh, illetve az uteroplacentaris keringés kapacitását is meghatározzák, s ez a magzat növekedését jelentős mértékben befolyásolja (*Cetin 2013*). E rendszer magában hordozza az önszabályozás lehetőségét, mely - ritka esetektől eltekintve – biztosítja, hogy a magzat a várandósság végére olyan testméretet ér el, ami -az anyai anatómiai adottságok alapján-, lehetővé teszi a per vias naturales szülést.

1.1.4.2. A várandós táplálkozása

A várandós megfelelő táplálkozása mind mennyiségi, mind minőségi szempontból nélkülözhetetlen feltétele a magzat élettani ütemű intrauterin fejlődésének. Ennek jelentősége

különösen a második és harmadik trimeszterben nagy, hiszen a méhen belüli fejlődést ekkor már döntően a mennyiségi gyarapodás jellemzi. (*Mathias 2014*).

1500 kcal/nap energiabevitel esetén a magzati növekedés elmaradása kis valószínűséggel fordul elő, ugyanakkor 1000 kcal/nap vagy annál kisebb energiabevitel mellett már számottevő az intrauterin retardatio kialakulásának kockázata (*Lechtig 1975*). Az egyik legjobban dokumentált eset, mely a csökkent anyai tápanyagbevitel magzati hatásait bemutatja, az 1944 telén Hollandiát sújtó nagy éhezés, amikor a várandósok is csak napi 600 kalóriának megfelelő táplálékhoz jutottak, s ennek következtében az újszülöttek születési súlyának mediánértéke kb. 250 grammal bizonyult alacsonyabbnak mint előtte általában (*Veenendaal 2013*). Ennél is súlyosabbak voltak azonban a perinatalis mortalitási adatok, melyek a korábbi évekhez képest szignifikáns romlást mutattak.

1.1.4.3. Várandósság alatti dohányzás és drogabusus

Tudományosan bizonyított tény, hogy a várandósság alatti dohányzás szignifikánsan gyakrabban vezet intrauterin retardatio kialakulásához, illetve következményesen alacsony születési súlyhoz (*Simpson 1957; Mund 2013*). Ha a várandós a terhesség során rendszeresen dohányzik, az újszülött születési súlya kb. 200-250 grammal kisebb lesz, mint lenne dohányzás nélkül (*Cogswell 2003; Newnham 1990*).

A várandósság alatti drogfogyasztás szintén jelentősen lassíthatja a magzat méhen belüli fejlődési ütemét. Hatásmechanizmusából az erekre gyakorolt vasoconstrictor hatás, illetve a tápanyagellátás gátlása emelhető ki.

1.1.5. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló anyai betegségek

1.1.5.1. Anaemiák

Az anyai vérszegénység legtöbb megjelenési formája nem vezet méhen belüli növekedési visszamaradáshoz, ugyanakkor sarlósejtes anaemia és egyéb, ritka, genetikai hátterű anaemiák várandósság alatti előfordulása esetén számítani kell a kórkép kialakulására (*Chakravarty, 2008; Tongsong, 2009*).

1.1.5.2. Antifoszfolipid antitest szindróma

Az antifoszfolipid antitestek két osztálya – anticardiolipin antitest és lupus antikoaguláns antitest– összefüggésbe hozható az intrauterin retardatióval; ismert fennállása esetén a

betegség a magzati növekedés szoros monitorizálását indokolja. A kórkép a várandósság alatt a placentaris erek thrombosisának a kockázatát emeli, mely az uteroplacentaris keringés beszűküléséhez és különböző fokú méhlepényi elégtelenséghez vezethet (Cervera 2014; Chou 2009).

1.1.5.3. Vesebetegségek

A chronicus vesebetegségek fokozzák a méhen belüli növekedési visszamaradásra vonatkozó hajlamot; fennállásuk a várandósság alatt gyakran igényel tartós ágynyugalmat és hosszabb intézeti observatiót, melynek során a vesefunctio, illetve a magzati növekedés folyamatos monitorizálása indokolt (Cunningham 1990; Vidaeff 2008).

1.1.5.4. Diabetes mellitus

Noha a gestatiós diabetes egyik legjellegzetesebb magzati szövődménye a macrosomia, súlyos – már a várandósság előtt is fennálló – diabetes esetén lehet számítani méhen belüli növekedési elmaradás kialakulására is, melynek mértéke összefügghet a betegség súlyosságával. A jellegzetes diabeteses szövődmények (nephropathia, proliferatív retinopathia) fennállása korrelál a magzati intrauterin retardatio kialakulásának valószínűségével (Haeri 2008).

1.1.5.5. A magzat oxigénellátásának zavarát előidéző anyai állapotok

Chronicus magzati hypoxia kialakulásához vezethetnek a magas vérnyomással járó terhspathológiai kórképek, az asthma bronchiale, illetve más légzőszervi betegségek.

A praeclampsia különösen akkor hajlamosít intrauterin retardatio kialakulására, ha a 37. gestatiós hét előtt kialakul (Xiong 1999). A súlyos praeclampsia különösen fokozza az IUGR kialakulásának kockázatát (Gant 1974). A rossz méhlepényi keringés következtében kialakuló chronicus oxigénhiány a magzatot növekedési visszamaradás kialakulására hajlamosíthatja. Az anyai szívbetegségek – függően a súlyosságtól – ugyancsak gyakrabban vezetnek méhen belüli növekedési visszamaradás létrejöttéhez (Patton 1990).

1.1.5.6. Autoimmun betegségek

A várandós autoimmun betegsége hajlamosít a magzat méhen belüli növekedési visszamaradására. Az autoimmun kórképek közül a rheumatoid arthritis, a systemás lupus erythematosus, a Crohn-betegség, illetve a colitis ulcerosa érdemel elsősorban említést (Bröms 2014; Arai 2010), mivel ezek viszonylag gyakran társulnak várandóssághoz.

1.1.5.7. Infertilitas

Chronicus meddőséget követően fogant terhességben nagyobb a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának az esélye; az ilyen terhességek gondozása, illetve a magzati növekedés monitorizálásának megtervezése során ezt feltétlenül figyelembe kell venni (Zhu 2007).

1.1.6. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló fejlődési rendellenességek

A genetikai rendellenességtől sújtott újszülöttek kb. 20%-ánál méhen belüli növekedési visszamaradás is igazolható (Khoury, 1988). Minél súlyosabb a fejlődési rendellenesség, annál valószínűbb az IUGR kialakulása. A malformációk közül is kiemelkedően fontosak a magzati chromosoma-rendellenességek, illetve a cardiovascularis fejlődési anomáliák, melyekhez a legnagyobb eséllyel társulhat súlyos formájú méhen belüli növekedési visszamaradás (Maulik 2006).

1.1.6.1. Magzati chromosoma-rendellenességek

A méhen belüli növekedési elmaradás súlyossága a különböző chromosoma-rendellenességek esetén eltérő fokú; 21-trisomia esetén jellemzően enyhe, inkább csak az egyes végtagsontokat érintő, míg Edwards-szindrómában (18-trisomia) jelentősebb, s többnyire már a terhesség első harmadában is megfigyelhető (Bahado-Singh 1997; Schemmer 1997). 18-trisomiában a második trimeszterben a retardatio már igen súlyos fokúvá válik, a testméretek gyakran a 3 percentilis-értéket sem érik el; az elmaradás a végtagokon különösen kifejezett (Droste, 1990). E kórképben a méhen belüli elhalás is gyakran bekövetkezik. A súlyos növekedési visszamaradás kialakulása összefüggésben állhat a méhlepényben található rugalmas falú artériák, arteriolák számának csökkenésével ami a placentaris keringés romlásához vezet (Rochelson 1990).

1.1.6.2. Magzati csontfejlődési rendellenességek

Számos olyan csontfejlődési rendellenesség van, amelyben a csöves csontok növekedésének elmaradása észlelhető, s ami általában IUGR kialakulásához társul. E csoportba tartozik az osteogenesis imperfecta, az arthrogryposis, a Russell-Silver szindróma, a chondrodystrophia punctata, illetve a Smith-Lemli-Opitz szindróma (Börzsönyi 2012).

1.1.7. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló, várandósság alatti fertőzések

1.1.7.1. Rubeolafertőzés

Az intrauterin retardatio hátterében az esetek kb. 5%-ában áll méhen belüli fertőzés. A várandósság alatti fertőzések közül különösen veszélyes a rubeolafertőzés, mely a méhen belüli növekedési visszamaradás mellett nagyon súlyos, a központi idegrendszert, érzékszerveket, illetve szív- és érrendszert érintő rendellenességek kialakulásához vezethet. (Lambert 2015; Naing 2016).

1.1.7.2. Cytomegalovirus-fertőzés (CMV)

A CMV-fertőzés, hasonlóan a rubeola-infectióhoz, igen súlyos központi idegrendszeri, érzékszervi és cardiovascularis malformációk mellett IUGR kialakulásához vezethet (Naing 2016). A rubeola- és cytomegalovírus (CMV) által okozott növekedési visszamaradás pathomechanizmusa eltérő; míg a rubeolavírus az érendothelt károsítva az uteroplacentaris és magzati vérkeringést rontja, addig a cytomegalovírus közvetlen cytolysist okozva az addig működő sejteket (Pollack 1992). pusztítja

1.1.7.3. Toxoplasmosis

A *Toxoplasma gondii* által okozott fertőzés a leggyakoribb, várandósokon jelentkező protozoon-infectio. Kialakulásában a macska- és kutyaürülékkel való érintkezésen túl a nem megfelelően mosott zöldség-gyümölcs fogyasztása játszik meghatározó szerepet. Az esetlegesen kialakuló magzati anatómiai eltéréseken túl a fertőzés hajlamosít méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására is (Yamamoto 2013).

1.1.7.4. Hepatitis A- és B-infectio

A hepatitis A- és B-fertőzést inkább a koraszüléssel kapcsolatban lehet etiológiai tényezőként számításba venni, ugyanakkor tény, hogy fennállása szignifikánsan lassítja a magzat méhen belüli fejlődési ütemét. Ismert hepatitis-fertőzés esetén a magzati növekedés folyamatos monitorizálása indokolt indokolt (Waterson, 1979).

1.1.7.5. Lues-fertőzés

A syphilis-fertőzés az egyik legrégebben ismert, nemi úton terjedő infectio, mely terhesség alatt jellegzetes magzati morphologiai eltérések kialakulásához (caput quadratum,

Hutchinson-triász, aortitis luetica) vezethet. Ezen túlmenően az infectio gyakran okoz magzati növekedési visszamaradást, melyet a méhlepény morphológiája nem magyaráz, hiszen fertőzés esetén a placenta általában megnagyobbodott, oedemás jellegű (Varner 1984).

1.1.8. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló gyógyszer- és vegyi anyag hatások

Bizonyos betegségek fennállása esetén a páciens a várandósság alatt sem nélkülözheti a gyógyszeres kezelést. Az epilepsia várandósság alatti therapiája azért is rendkívül fontos, mert a terhesség alatti görcsrohamok fokozhatják a spontán vetélés, a koraszülés, a méhen belüli elhalás kockázatát. Az antiepilepticumok tartós, várandósság alatti alkalmazása felvetheti méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának a veszélyét (Farmen 2015; Veiby 2014).

A chemotherapiás szerek a sejtosztódást gátló hatásuk miatt várandósság alatt egyértelműen kontraindikáltak, alkalmazásuk a terhesség genetikai javallat alapján történő megszakítását indokolja. Amennyiben erre nem kerül sor, úgy a fejlődési rendellenességek kialakulása mellett intrauterin retardatio kialakulására is számítani kell (Mastrobattista, 2008).

A vegyi anyagok közül az alkohol, az opiát származékok és a kokain okozhat magzati növekedési elmaradást. Egyes vizsgálatok az IUGR hátterében a koffein kóroki szerepét is felvetették, noha ez egyértelműen bizonyítást nem nyert (CARE Study Group, 2008).

1.1.9. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló egyéb tényezők

1.1.9.1. A placenta és a köldökszínór rendellenességei

A méhlepény és a köldökszínór morphologiai tulajdonságai szorosan összefüggenek működésükkel. Amennyiben akár a méhlepény, akár a köldökszínór anatómiai eltérése áll fenn, nagyobb eséllyel lehet számítani méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására (Mifsud 2014). A méhlepény részleges leválása, a placenta previa, a chorioangioma, a köldökszínór-artéria thrombosisa, vagy éppen az arteria umbilicalis singularis az uteroplacentalis keringés romlása okán növelik az intrauterin retardatio kialakulásának a kockázatát. Praeclampsia esetén a méhlepény kóros beágyazódása mellett az érendothel-

functio romlása is kimutatható, s a kettő együtt fokozza az intrauterin retardatio kialakulásának kockázatát (Ness, 2006; Fisher, 2009).

1.1.9.2. Alacsony anyai testsúly

Az alacsony, kis súlyú nőknek általában újszülöttjeik is az átlagosnál kisebb súlyúak. Simpson vizsgálatai szerint, ha a várandós testsúlya 45 kg-nál kisebb, az intrauterin retardatio előfordulásának valószínűsége megduplázódik (Simpson 1975).

1.1.9.3. Többes terhesség

A többes terhesség mind szülészeti, mind genetikai szempontból fokozott kockázattal jár; ez egyfelől a fejlődési rendellenességek, másfelől bizonyos terhespathológiai kórképek gyakoribb előfordulását jelenti. Ikerterhességben szignifikánsan gyakoribb a koraszülés, ezenkívül a magas vérnyomással járó terhességi kórképek, illetve az intrauterin retardatio szintén lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint singularis terhességekben (Breathnach 2012).

1.1.10 A méhen belüli növekedési visszamaradás fontosabb kórélettani jellegzetességei

1.1.10.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás pathophysiológiája

A kórkép kapcsán megfigyelt magzati hypoglycaemia hátterében általában a csökkent glükózkínálat és nem a fokozott magzati fogyasztás áll (Economides 1989a). Ezenél a magzatoknál a hypoglycaemiához többnyire hypoinsulinemia is társul (Economides 1989b), illetve magzati hypertriglyceridaemia figyelhető meg, melynek mértéke korrelál a magzati oxigénellátás zavarának fokával. A hypertriglyceridaemia valószínűleg egy kompenzációs mechanizmus következménye, melynek lényege, hogy a hypoglycaemiás, növekedésében elmaradt magzat mozgósítja zsírszövet-raktárait, s ez hypertriglyceridaemiához vezet (Economides 1990).

Méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatoknál a serum-interleukin-10-koncentráció emelkedett, miként magasabb a méhlepény pitvari natriureticus peptid- (ANP) és az endothelin-1 koncentrációja is (Varner 1984). Noha e jelenségek pontos magyarázata nem ismert, feltételezhető, hogy a növekedésben visszamaradt magzatok méhen

belüli fejlődésében az immunrendszer rendellenes aktiválódásának és a kóros placentafejlődésnek is szerepe lehet. (Gabriel 1994; Heyborne 1994).

A terhességi kor előrehaladtával élettani terhességben a magzati és az uteroplacentáris erek ellenállása csökken. Amennyiben ez nem következik be, feltételezni kell a magzati anyag- és gázcsere zavarát. Ennek következménye a keringés redistribúciója, melynek lényege, hogy a szív, az agy, a mellékvesék oxigénben és tápanyagban gazdagabb vért kapnak, míg a splanchnicus területek, a tüdők, perifériás erek perfúziója csökken. Ezt nevezzük „*brain-sparing effect*”-nek (agyai keringésvédő hatás) (Alexander 2003; Froen 2004; Roza 2008) (lásd az 1.1.10.2. részben).

A splanchnicus területen a vasoconstrictio olyan mértékű is lehet, amely a szív többletterhelés miatti kimerüléséhez, a keringési rendszerben megjelenő visszafelé áramláshoz („*reverse flow*”) vezethet. Ilyenkor a cardialis decompensatio miatt az aorta descendensben a véráramlás iránya megfordul, ami jelentősen növeli a magzat méhen belüli elhalásának a veszélyét.

1.1.10.2. Brain sparing effect

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok többnyire hypoglycaemiások, melyet a glükóztranszport zavara idéz elő. A tápanyaghiány következtében kialakuló állapot a magzati vérkeringés átcsoportosítását teszi szükségessé (brain sparing process; BSP), mely az oxigén- és energiaellátásban bizonyos szervek (központi idegrendszer, szív, mellékvese) elsőbbségét biztosítja. E jelenség gyakran vezet aszimmetrikus méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához, melyben az alulfejlett magzati törzs és végtagok mellett a terhességi kornak – nagyjából – megfelelő koponyaméretet detektálhatók. E kompenzációs mechanizmus sem teszi minden esetben lehetővé az intrauterin retardatio következtében kialakuló hosszú távú idegrendszeri szövődmények elkerülését, ezért intrauterin retardációban szenvedő újszülöttekben postnatalisan nagyobb valószínűséggel léphetnek fel koncentrációs zavarok, kognitív rendellenességek, viselkedési problémák (Roza 2008; Geva 2006a, 2006b).

1.1.11. A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái

1.1.11.1. Szimmetrikus forma

Az ún. szimmetrikus vagy proporcionált forma esetén a növekedési visszamaradás arányosan, az egész testet egyforma mértékben érinti. Hátterében leggyakrabban koraterhességi teratogén ártalom, gyógyszeresedés, intrauterin infectio, ionizáló sugárhatás állhat, de fejlődési rendellenességek vagy anyai betegségek is létrehozhatják (Moh 2012).

1.1.11.2. Aszimmetrikus forma

Az intrauterin retardatio aszimmetrikus formájának jellemzője, hogy a hossznövekedéshez képest a súlygyarapodás elmarad. Ezekben az esetekben a magzat alsó testfele, a törzse, illetve az alsó végtagok a felső testfélhez képest lassabban növekszenek. A növekedési visszamaradás e formája gyakran fordul elő bizonyos terheshathológiai kórképekhez társulva, így pl. magas vérnyomással járó állapotok következtében kialakuló placentaris elégtelenség kapcsán. Az aszimmetrikus növekedési visszamaradásban szenvedő magzatoknál általában csökken a magzati irányú glükóztranszport, mely a máj glikogénraktárainak kimerüléséhez vezet (Rasmussen 2003).

1.1.11.3. Korai kialakulású méhen belüli növekedési visszamaradás

Korai kialakulású intrauterin retardatióról a 34. terhességi hét előtt beszélhetünk. Az esetek kb. 40%-ában praeclampsiahoz társulva fordul elő. A praeclampsia ezen esetei általában súlyosak, időnként HELLP-syndroma kialakulásához vezetnek (Karsdorp 1994). Az ilyen típusú méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzati állapot rövid-, közép- és hosszútávú észlelése egyaránt alapvető fontosságú. Rövid távon a naponta (akár két alkalommal) végzett cardiotocographiás vizsgálat mellett, a magzatmozgások szoros észlelése elengedhetetlen (Kidd 1985), praeclampsia társulása esetén az annak megfelelő követés és kezelés szakmai evidencia. A középtávú észlelést a hetenkénti rendszerességgel végzett Doppler-flowmetriás vizsgálatok, illetve az ultrahangos magzatvíz-index (AFI) meghatározása jelenti (Harrington 1991; Bower 1993). Előbbi a méhlepényi vérkeringés esetleges romlására hívhatja fel a figyelmet, utóbbi az intrauterin retardatióban kialakuló energetikai redistributio okán beszűkülő magzati veseműködéshez kapcsolódó oligohydramnion idejekorán történő felismerését célozza (Hoellen 2016). A hosszútávú észlelés a magzati növekedés kéthetenkénti ultrahang-biometria megítélését, illetve a placenta morfológiai vizsgálatát indokolja.

A korai kialakulású méhen belüli növekedési visszamaradással társuló terhesség befejezését illetően egységes szülészeti protokoll nem áll rendelkezésre, ugyanakkor a méhlepényi vérkeringés flowmetriás vizsgálatával igazolt romlása, a magzati növekedési

visszamaradás mértékének fokozódása, a tartósan, többszöri ismétlésre is non-reactiv magzati cardiotocografiás lelet előfordulása egyaránt a várandósság azonnal lezárását tehetik szükségessé.

1.1.11.4. Késői kialakulású méhen belüli növekedési visszamaradás

A 35. gestatiós hetet követően kialakuló méhen belüli növekedési visszamaradás az ún. *késői típusú intrauterin retardatio*. E klinikai formát általában az újszülöttek számottevően kedvezőbb postnatalis prognosisa jellemzi. A kórisme felállítása elsődlegesen a magzati test aszimmetriájának a vizualizálásán (HC/AC arány megnő) alapul (Crane 1979), ezenkívül nagy jelentőségű a megkevesbedett magzatvíz, a Grannum III. stádiumú placenta, valamint az arteria uterina megváltozott áramlási viszonyainak a detektálása (Muresan 2016). A rövidtávú észlelés a méhen belüli növekedési visszamaradás ezen eseteiben általában kedvező leleteket ad; a cardiotocografiás lelet általában reaktív és a magzatmozgások száma is megfelelő. Ezen esetekben a várandósság 37. terhességi hétig történő viselése reális cél lehet; a szülés módjaként –kedvező esetben– per vias naturales szülés is mérlegelhető (MacDonald 2015). Ettől függetlenül a méhen belüli növekedésben visszamaradt magzat nagyobb vulnerabilitására való tekintettel a fenyegető intrauterin asphyxia legcsekélyebb jele esetén azonnal a szülés császármetszés révén történő befejezése indokolt.

1.1.12. A méhen belüli növekedési visszamaradás rövid- és hosszútávú következményei

1.1.12.1. A méhen belüli növekedési visszamaradással összefüggő pre- és postnatalis mortalitas és morbiditas általános jellemzői

A méhen belüli növekedési visszamaradás emeli a perinatalis morbiditas és mortalitas értékeit. Intrauterin elhalás és asphyxia, meconium-aspiratio, újszülöttkori hypoglycaemia és -hypothermia gyakrabban fordulnak elő intrauterin retardatióban szenvedő újszülöttek között (Jacobsson 2008; Wu 2006).

Vizsgálatok igazolták, hogy az intrauterin retardált újszülöttek 1 éves kori csecsemőhalandósága szignifikánsan magasabb, mint az eutróf újszülötteké (Smulian 2000; Boulet 2006). Intrauterin retardatióban a második trimeszter végén a méhen belüli elhalás kockázata háromszorosa az eutróf növekedést mutató magzatokénak; ugyanez az érték terminusközelben csak 1.13-szoros (Kliegman 1997).

1.1.12.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás következtében kialakuló, hosszútávú neurológiai szövődmények

Számos tanulmány következtetése igazolja, hogy méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek postnatalis fejlődése során gyakrabban kell számítani kognitív zavarok, tanulási nehézségek, illetve minor neurológiai tünetek jelentkezésére (Jelliffe-Pawlowski 2004; Leitner 2000).

1.1.13. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája

Az intrauterin retardatio diagnosisának felállítása szempontjából az egyik legfontosabb kritérium a terhességi kor pontos ismerete. Amennyiben a Naegele-számítás alkalmazása nehézségekbe ütközik (az utolsó menses első napjának időpontja bizonytalan vagy nem ismert), a korai ultrahangvizsgálatok nyújthatnak támpontot a gestációs kor meghatározásához; az első trimeszterben ez a CRL (crown rump length) megmérése révén könnyen kivitelezhető.

1.1.13.1. A méhfundus magasságának a mérése

A sorozatban végzett méhfundus-magasságmérés egyszerű és olcsó, ugyanakkor pontatlan eljárás a növekedési elmaradásban szenvedő magzatok felderítésére. A módszer szenzitivitása kb. 40%, ugyanakkor első információként, az ultrahangvizsgálat elvégzése előtt elfogadható szűrésnek tekinthető (Walraven, 1995).

1.1.13.2. Ultrahangvizsgálat a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában

A méhen belüli növekedési visszamaradás felismerésében a legmegbízhatóbb módszer az ultrahangvizsgálat. A becsült magzati testsúly megállapítása (estimated fetal weight; EFW) számos biometriai adat, méret meghatározása révén történik (Hadlock 1984; Chavez, 2007). A különböző magzati biometriai adatokból megfelelő formulák alkalmazása révén van mód az EFW meghatározására (Baschat 2011):

A biparietalis diameter (BPD) és haskörfogát (abdominal circumference; AC) felhasználásával:

$$\text{Log}_{10}\text{EBW} = -1,7492 + (0,166/\text{BPD}) + (0,46 \times \text{AC}) - 2 - 646(\text{AC} \times \text{BPD})/100$$

A haskörfogot és a combcsont-hossz (femur length; FL) felhasználásával:

$$\text{Log}_{10}\text{EBW} = 1,3598 + (0,051 \times \text{AC}) + (0,1844 \times \text{FL}) - 0,0037(\text{AC} \times \text{FL})$$

A koponyakörfogot (HC; head circumference), a haskörfogot (AC) és a combcsont-hossz (FL) felhasználásával:

$$\text{Log}_{10}\text{EBW} = 1,5662 - (0,0108 \times \text{HC}) + (0,0468 \times \text{AC}) + (0,171 \times \text{FL}) + (0,00034 \times \text{HC})^2 - 0,003685(\text{AC} \times \text{FL})$$

Minden biometriai paramétert figyelembe véve a leginformatívabb adatnak a haskörfogot (AC) tekinthető, mivel értékét a máj mérete befolyásolja, amely pedig szorosan összefügg a hepaticus glikogénraktár nagyságával (Baschat 2011). Az AC mind a szenzitivitás, mind a negatív prediktív érték szempontjából a legértékesebb biometriai paraméter, akár a születési súly, akár az ún. *ponderalis index* szempontjából értékeljük (Doszpod 2000; Dashe 2000). Utóbbi a súly/hossz arány meghatározásában a lágyrészek állapotát is figyelembe veszi:

$$\text{Ponderalis index} = \text{súly (gramm)} \times 100 / \text{hossz (cm)}$$

Amennyiben a ponderalis index értéke a 29-36. gestációs héten 2.0, a 37. hét után 2.2 érték alatt van, felvetődik az intrauterin retardatio lehetősége.

1.1.13.3. A magzatvíz mennyiségének mérése a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a keringés-redistributio következtében a vesék energia- és oxigénellátása csökken, ez a vese vérátáramlásának és így a veseműködésnek a beszűküléshez vezet, melynek eredménye a csökkent vizelettermelés lesz (Nicolaidis, 1990). A kisebb vizeletmennyiség oligohydramnion kialakulását okozhatja, s ez az ultrahangtechnika számára jól detektálható jel. Minél kevesebb az amnionfolyadék, annál magasabb perinatalis morbiditással és mortalitással kell számolni. Mindezek ellenére a magzatvíz megkevesbedése nem tekinthető az intrauterin retardatio megbízható szűrőmódszerének (Baschat 2011).

1.1.13.4. Color Doppler-flowmetria a méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikájában

A méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében gyakran áll méhlepényi funkciózavar, ami a méhlepényi keringés romlásához vezet. A Doppler-flowmetria alkalmas a materno-feto-placentaris egység vérkeringési viszonyainak a vizsgálatára. Az artériás áramlás megítélésére leggyakrabban használt indexek a rezisztencia index, a pulzatilitási index, valamint a systolés-diastolés arány (Aranyosi 2001).

Az arteria uterina flowmetriás vizsgálata során detektált beszűkült áramlást jellemző hullám, illetve – a legsúlyosabb esetekben – a visszafelé történő áramlás (*reverse flow*) jelentősen emeli a magzati növekedési visszamaradás valószínűségét. Az eljárás a cardiotocographiás vizsgálattal kiegészítve fontos információkat nyújt mind az aktuális magzati állapotról, mind az esetleges méhen belüli növekedési visszamaradásról (American College of Obstetricians and Gynecologists 2000). A Doppler-flowmetria számos éren, így az arteria umbilicalison és az arteria cerebri median már az IUGR korai fázisában érzékeltetni képes az áramlási viszonyok megváltozását. Később, a kórkép súlyosbodását követően a pathológiás áramlási viszonyok a ductus venosuson, az aortán és a pulmonalis kiáramlási pályákon is megjelennek, végül az arteria umbilicalison a reverse flow (visszafelé áramlás) is megfigyelhető (Figueras, 2009).

1.1.14. A méhen belüli növekedési visszamaradás kezelése

Ha az intrauterin retardatio lehetőségét a vizsgálatok felvetik, rendkívül fontos annak mielőbbi megerősítése, mert mind a magzat rendszeres észlelését, mind a kezelést minél hamarabb célszerű megkezdeni. A méhen belüli növekedési visszamaradás kórismézett eseteiben a várandós intézeti felvétele, folyamatos fizikai kímélet, illetve a magzat szoros észlelése indokolt. Az intrauterin retardatio súlyossága kulcsfontosságú információ a terhesség további menedzselését illetően. Amennyiben a becsült magzati súly 3 (vagy 5) percentilis alatti értéknek felel meg, a várandósság azonnal lezárása mérlegelendő, különös tekintettel a méhen belüli elhalás igen magas kockázatára (Thornton 2004; Figueras 2014). Az intrauterin retardatio enyhébb eseteiben, melyekben a becsült magzati súly 3 (vagy 5) és 10 percentilis között van, tápanyag- (glükóz) és vitamin-supplementatio, infúziós folyadékpótlás, magas vérnyomásos társuló terhspathológiai kórkép esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása, heparin, esetleg acetil-szalicilsav terapia hatásos lehet. (American College of Obstetricians and Gynecologists 2000). A magzati tüdő érésének felgyorsítása céljából a várandósnak tanácsos intramuscularis corticosteroid-

prophylaxisban részesíteni (Novák T. és Pál A. 2014). A méhlepényi keringés hetenkénti Doppler-flowmetriás ellenőrzése mellett a biometriai paraméterek 2-3 hetenkénti, folyamatos követése indokolt (Owen, 2001; Baschat 2009). Tekintettel a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok oxigénhiánnyal szembeni nagyobb érzékenységre, naponkénti, akár naponta kétszeri cardiotocographiás vizsgálat szükséges lehet. A gyakorlat szempontjából a rövid távú észlelésben a cardiotocographia, a középtávú monitorizálásban a Doppler-flowmetria számít a legértékesebb vizsgálatnak (Albu 2014; Baschat, 2004).

1.1.15. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat szülésvezetésének szempontjai

A szülés módjának megválasztása szempontjából meghatározó jelentőségű, hogy az intrauterin retardációban szenvedő magzat mind a várandósság során, de különösen a szülés alatt fokozottan szenzibilis az oxigénellátás ingadozására, romlására. Ennek megfelelően az intrauterin retardált magzatoknál szüléskor nagyobb a meconium-aspiratio és a hypoxiás károsodás kockázata; ezért a szülés alatti veszélyállapotra utaló gyanújelek fokozott éberséggel történő értékelése, és szükség esetén azonnali császármetszés végzése feltétlenül indokolt (Kingdom 2000b). Abban az esetben, ha a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka ezt indokoltá teszi (3 /vagy 5/ percentilis alatti becsült magzati súly), a terhesség azonnali lezárása császármetszés útján mérlegelendő. Minél alacsonyabb a születési súly annál nagyobb eséllyel lehet neurológiai szövődmények kialakulására számítani (Baschat 2009; Cummins 1993).

1.1.16. A méhen belüli növekedési visszamaradás kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai

A magzat méhen belüli növekedése összetett, soktényezős folyamat. A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR) hátterében anyai, magzati, méhlepényi és környezeti tényezők egyaránt előfordulhatnak. Az esetek többségében a kórkép kialakulásához méhlepényi működészavar vezet. A placenta, mely az oxigén- és tápanyagtranszport szerve, mind a várandós nő, mind a magzat oldaláról számos endocrin jelet továbbít. Minthogy a placenta a méhen belüli növekedés oxigén- és tápanyagigényét

biztosítja, a növekedés szabályozásában szerepet játszó gének expressziója a méhlepényszövetből reprezentatív módon vizsgálható. E gének élettani folyamatok koordinálásában vesznek részt, melyek egyensúlyának a megbomlása jelentősen hozzájárul a kóros méhen belüli növekedés kialakulásához (Kinare 2000).

1.1.16.1. Növekedési faktorok - insulin-like growth factor 1 és 2 (IGF-1; IGF-2)

Az IGF-1, melynek génje a 12. chromosomán helyezkedik el (12q22-24.1), a magzati szövetekben kb. a 9. terhességi héttől mutatható ki; a 15. héttől már a magzati keringésben is megjelenik (Wang 1992). Az IGF-1 receptorok koraterhességben lényegesen nagyobb érzékenységet mutatnak az IGF-1-gyel szemben, mint a postnatalis élet későbbi időszakában. Az IGF-1 „hozzáférhetőségét” a magzat számára hat IGF-kötő fehérje (IGF-binding protein; IGFBP) szabályozza, melyek közül a várandósság utolsó harmadában az IGFBP-3 a legfontosabb. Az IGF-1 –a GH (growth hormone; növekedési hormon) hormonnal együtt-, a gyermek- és pubertáskori növekedésre is erőteljes hatást gyakorol (Hellström 2016).

Az IGF-2 génje a 11. chromosomán helyezkedik el (11p15.5), közvetlenül az insulin (INS) és a tirozin-hidroxiláz (TH) génjeinek közelében. Az IGF-2 fő funkciója az intrauterin sejtdifferentiatio endocrin és autocrin stimulálása (Jones 1995). Az első trimeszterben főleg a magzati tüdő termeli; a várandósság második harmadában magzatvízben mérhető szintje kb. 3.2-szer magasabb, mint az IGF-1-é.

A méhlepény-szöveti IGF-2 gén aktivitásának fokozódását méhen belüli növekedési visszamaradás esetén több tanulmány is igazolta (Wang 1992; Giudice 1995). Az IGF-2 gén mutációja akár a méhen belüli növekedési visszamaradás családon belüli ismétlődését is okozhatja (Begemann 2015). Az insulin-like növekedési faktorok a magzat méhen belüli növekedésének metabolicus és nem-metabolicus tényezőire egyaránt hatással vannak (Agrogiannis 2014). Az IGF-1 elsősorban a bevitt táplálék mennyiségére érzékeny, míg az IGF-2 főleg a sejtek növekedésének és szövetspecifikus proliferációjának a szabályozásában fontos (Fowden 2003). Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén valószínű, hogy az IGF-2 gén fokozott működése a kevesebb rendelkezésre álló tápanyag és energia szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos; hasonlóan ahhoz az oxigenizációt érintő redistribúciós mechanizmushoz, mely fenyegető intrauterin asphyxia esetén figyelhető meg. E mechanizmus kapcsán fogalmazódott meg az ún. „Thrifty Fenotípus Hipotézis”, melynek lényege, hogy az intrauterin retardációban fellépő energia-redistribúció a postnatalis élet negyedik-ötödik évtizedétől kezdve chronicus betegségek, így szív- és érrendszeri kórképek, illetve diabetes mellitus kialakulására hajlamosít (Hales 2001; Sharma 2016)

Az insulin-like growth factorok biológiai hozzáférhetőségét szabályozó hat kötéfehérje közül elsősorban az IGFBP-3 és IGFBP-1 kapcsán állnak rendelkezésre tudományos eredmények; az IGFBP-3 génjének túlműködése IUGR esetén összefüggésben állhat az insulin- és szénhidrát-anyagcsere megváltozásával.

1.1.16.2. *Növekedési faktorok - epidermal growth factor (EGF)*

Az EGF-t (epidermal growth factor) (4q25) először egér submaxillaris nyálmirigyéből izolálták, s az újszülött egerek szemnyitásával hozták összefüggésbe (Cohen 1962). Az 53 aminosavból felépülő EGF csaknem minden humán szervben megtalálható és mitogén aktivitást fejt ki (Scott 1983). Terhesség során a beágyazódásban, a syncytiotrophoblast-differentiációban, illetve a méhlepény hormontermelő funkcióinak létrehozásában egyaránt szerepet játszhat; összességében a méhlepény várandósság alatti növekedésének és működésváltozásának a szabályozásában nélkülözhetetlen (Maruo 1987; Maruo 1992).

Az EGF egy olyan fehérjecsald tagja, melybe összesen 14, különböző ligandot tartalmazó protein tartozik; többek között ide soroljuk a heparin-binding EGF-t, a TGF- α -t, illetve a neuregulint is (Prenzel 2001). Élettani hatását az EGF-receptoron (EGFR) (más néven: erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog; ErbB-1) keresztül fejt ki. Az EGF-fehérjecsald további tagjai az ErbB-1-4 receptorok valamelyikéhez kötődve fejtik ki élettani hatásukat (Harris 2009). Az ErbB-2-4 receptorok a méhlepény-szövetben a villosus és extravillosus trophoblastsejtekben egyaránt megtalálhatók, míg az EGF megkötésére szolgáló EGFR (ErbB-1) csak a villosus trophoblastokban figyelhető meg (Tanamura 2004).

Méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve rizikóállapotok (pl. terhesség alatti dohányzás) esetén az EGFR-receptorok mennyiségének a megváltozását észlelték, mely az epidermal growth factor fehérje termelődésével, illetve méhlepényi génexpressziójával is összefüggésben lehet (Wang 1987; Cellini 2005).

1.1.16.3. *Növekedési faktorok - transforming growth factor beta (TGF- β)*

A TGF-beta növekedési faktor biológiailag aktív formája egy 25 kD tömegű homodimer. Három izoformájának génje három különböző chromosomán helyezkedik el: a $\beta 1$ gén a 19. (19q13.1), a $\beta 2$ az 1. (1q41), míg a $\beta 3$ a 14. chromosomán (14q24) található. E három izoforma szekvenciája közel 80%-ban megegyező (Roberts 1986). A TGF-ek biológiai funkciója összetett; csaknem minden sejtípus növekedésében, differenciálódásában részt

vesznek; mégis legfontosabb funkciójuk talán az endothelialis sejtek differenciálódásának stimulálása. Ezen túlmenően az egy adott szövet vérellátását biztosító érhalózat kialakulása, illetve az érfalintegritás fenntartása szintén –más tényezők mellett- a TGF- β növekedési faktorokhoz köthető. Amennyiben a TGF- β termelődése csökken, vérellátási zavarra, az érfalak fokozott sérülékenységre, illetve következményes vérzésekre lehet számítani (*Pepper 1997*).

A TGF- β 1 és a TGF- β 3 az endometrium epithelialis és stromasejtjeiben, míg a TGF- β 2 elsősorban a stromában termelődik. Az ugyancsak az endometriumban termelődő activinnal (2q14.2) együtt a TGF- β faktorok feltehetően elősegítik a fogamzást követően az endometriumba történő beágyazódást (*Jones 2006*). A placenta hormontermelésére gyakorolt hatást illetően a TGF- β faktorok és az activin egymással ellentétes hatásúak; míg az előbbi gátolja, addig az utóbbi serkenti a lepényi hormontermelést (*Simpson 2002*).

A várandósság utolsó harmadában, különösen terminusközelben a TGF β -1 a syncytiotrophoblast-sejtjeiben, a chorionlemez sejtjeiben, valamint az extravillosus trophoblastsejtjeiben egyaránt jelentős mennyiségben megtalálható (*Hernandez-Valencia 2001*).

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a kevés rendelkezésre álló tudományos adat alapján valószínűsíthető, hogy a TGF- β 1 csak koraterhességben segíti elő a méhen belüli növekedést, a várandósság későbbi időszakaiban ilyen hatással már nem rendelkezik (*Briana 2012*). Azon magzatok esetén, akiknél a későbbiekben IUGR alakult ki, az első trimeszterben a TGF- β 1 anyai szérumszintje magasabbnak bizonyult (*Kim 2010*). Feltételezik, hogy a TGF- β 1 vérszintjének emelkedése egyfajta kompenzációs mechanizmus eredménye lehet, mellyel a várandós szervezete igyekszik mérsékelni a más eredetű, növekedési visszamaradást eredményező hatást.

1.1.16.4. *Apoptoticus gének - Bcl-2, Bax*

A apoptózis a méhlepény várandósság alatti fejlődésében, a genetikai programnak megfelelő „öregedésben” alapvető szerepet játszik. Szabályozásában pro- (programozott sejthalált elősegítő) és antiapoptoticus (programozott sejthalált gátló) gének vesznek részt. Ebben az összetett szabályozó rendszerben a Bcl-2 (B cell lymphoma 2) fehérjecsalc tagjai kiemelkedő fontosságúak (*Agata 2009; Heazell 2011*); szerkezetük, illetve működésük szerint e csoport is pro- és antiapoptoticus génekre osztható (*Petros 2004*). Az antiapoptoticus gének közé tartozik a Bcl-2, a Bcl-x_L (Bcl-extra long), az A1, a Bcl-w és a Boo gén, míg a proapoptoticus csoportba –egyebek mellett- a Bax, Bak, Box gének tartoznak. Az

antiapoptoticus gének közül a Bcl-2 (18q21.33), míg a proapoptoticus gének közül a Bax (19q13.33) rendelkezik a legmarkánsabb biológiai hatással, ezért az apoptózis folyamata is elsősorban e két gén egyensúlyától függ (De Falco 2001). Egyes elméletek szerint a programozott sejthalál jelentősége –döntően a méhlepény öregedése révén- a terhességi kor előrehaladtával nő, s ez szorosan összefügg az apoptoticus gének működésével (Smith 1997a; Smith 1997b; Halperin 2000; Straszewski-Chavez 2005). A placenta megfelelő fejlődése, működése, majd fiziológiás „öregedése” a szülészeti gyakorlat számára is fontos szempontrendszerként jelent. A méhen belüli növekedési visszamaradás mellett a koraszülés, illetve a preeclampsia is összefüggésbe hozható a méhlepény-szövet trophoblastsejteinek kóros apoptoticus aktivitásával (Cali 2013; Whitehead 2013).

Az apoptoticus gének a placentában a várandósság alatt végig kimutathatók (Isihara 2000). Élettani ütemű intrauterin fejlődés esetén terminusközelben az antiapoptoticus hatású Bcl-2 gén expressziós értékeinek alakulása tekintetében a tudományos felfogás meglehetősen megosztott. Vannak a gén túl- és alulműködésére vonatkozó adatok egyaránt; utóbbi mellett több adat szól (McLaren 1999; Barrio 2004). Az apoptosist elősegítő hatású Bax-gén méhlepényi aktivitása élettani terhesség terminusa közelében feltehetően növekszik; ezt a hipotézist támasztja alá az a tény is, hogy a terminus közelében a placenta fiziológiás öregedésével kell számolni, s ez a trophoblastsejtek apoptoticus aktivitásának fokozódásával jár. E jelenségnek felel meg a terhesgondozás gyakorlata is, mely a várandósság utolsó heteiben, illetve annak terminusát követően a magzati állapot, illetve –indirekt módon, az oxigénellátás monitorizálása révén- a méhlepényfunkció szoros ellenőrzésére törekszik.

A legújabb kutatások a pro- és antiapoptoticus gének placentalis aktivitását méhen belüli növekedési visszamaradás esetén rendszerben vizsgálták, megfelelően a *de Falco* által javasolt szemléletmódnak (De Falco 2001). E modell hangsúlyozza, hogy az apoptózis szabályozásában a stimuláló és gátló gének működése egymással kölcsönhatásban van; különösen igaz ez kóros terhességekben (pl. IUGR esetén), mivel ezen esetekben nagy eséllyel várható a programozott sejthalál mechanizmusának egyensúlyzavara.

1.1.16.5. Glükokortikoid anyagcserét szabályozó gének - 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11β -HSD)

A „*fetal programming*” elmélete szerint bizonyos felnőttkori betegségekre való hajlam már a méhen belüli fejlődés során kialakul, s ebben a glükokortikoid hormonok igen fontos szerepet játszanak (Benediktsson 1993; Seckl 1995). A glükokortikoid-anyagcsere egyik legfontosabb enzime a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11β -HSD), melynek mindkét

izoenzyme (11β -HSD1; 11β -HSD2) megtalálható a méhlepényben. A 11β -HSD1 izoenzim a chorionban, a syncytiotrophoblastokban, illetve a méhlepény ereinek endothel rétegében is fellelhető; a cortisol-cortison átalakulást katalizálja mindkét irányban (Johnstone 2005). A 11β -HSD2 izoenzim (16q22.1) csak oxidáz hatással rendelkezik, vagyis csak a cortisol-cortison átalakulást katalizálja. A 11β -HSD2 emellett a várandósság során kialakít egy placentaris barriert, mely limitálja a magzat anyai eredetű cortisolhormonnal szembeni expozícióját (Tzschoppe 2009). Ahogy a terhesség növekedésével az anyai serum glükortikoid-koncentrációja nő, úgy válik e barrier is erősebbé, köszönhetően a 11β -HSD2 enzim fokozódó aktivitásának (Myatt 2010).

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén e placentaris barrier működése nem megfelelő, s ennek köszönhetően a magzat anyai glükortikoid hormonokkal szembeni expozíciója kifejezettebb. (Fontos megjegyezni, hogy kis mennyiségben e hormonok stimulálják a magzati szervek fejlődését (Reinisch 1978)).

A magzatburkokban található 11β -HSD1 enzim feedback-mechanizmus révén vesz részt a szülés megindításában. A cortisol a prostaglandinok termelődését fokozza, mely a 11β -HSD1 fokozott aktivitásához vezet. A terhesség előrehaladtával a méhlepényben a 11β -HSD1-gén expressziója fokozódik. Noha a fokozott anyai glükokortikoidhatás méhen belül növekedési visszamaradás kialakulásához vezet, a szülést követően a növekedés felgyorsulása tapasztalható („catch-up growth”) (Marsit 2012).

1.1.16.6. Angiogeneticus gének – VEGF A (vascular endothelial growth factor A)

Az érképződés vasculogenesis és angiogenesis útján történik; előbbi esetben az új ér prekursor sejtekből alakul ki, míg az angiogenesis során a már létező érkepletek további differenciálódása (új érágak kialakulása) következik be (Homan 2006). Mindkét folyamat szabályozásában a vascular endothelial growth factor (VEGF) fehérjecsalád kulcsszerepet játszik. A VEGF-ek közé összesen 7 fehérje tartozik, melyeket VEGF-A (6p21.1) (szaknyelvben: VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, illetve placental growth factor (PlGF) névvel jelölünk (Otrock 2007). E növekedési faktorok megfelelő receptorokhoz kapcsolódva vesznek részt a jeltovábbításban; ezek a VEGFR-1 (vascular endothelial growth factor receptor) (flt-1), VEGFR-2 (KDR) és a VEGFR-3 (flt-4) (Otrock 2007).

A méhen belüli növekedési visszamaradás a magzat számára tartós hypoxiát jelent, melynek hátterében a méhlepény-bolyhok rosszabb érellátása valószínűsíthető (Cerdeira 2012; Gourvas 2012). Noha az érképződési zavar molekuláris magyarázata egészében

ismeretlen, valószínűsíthető, hogy az angiogeneticus faktorok működése ezen esetekben megváltozik (*Chen 2002*).

1.1.16.7. *Angiogeneticus gének – endoglin*

Az angiogenesis gátló faktorok közül az endoglin (CD 105) (9q34.11) nevű membrán glikoprotein az egyik legfontosabb (*Demir 2007*). Génje főleg az érendothel-sejtekben expresszálódik, de jelen van a csontvelői és syncytiotrophoblast-sejtekben is (*Ten Dijke 2008*). Az endoglin génjének mutatioja az autosomalis domináns öröklésmentű Osler-Weber-Rendu kór (hereditær haemorrhagiás teleangiectasia) kialakulásához vezet, ugyanakkor szerepet játszhat a daganatképződésben is.

A legújabb tudományos eredmények az endoglin biológiai hatását összefüggésbe hozzák a praeeclampsia, illetve a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásával (*Asvold 2011; Laskowska 2012*); míg azonban praeeclampszában az érpalya funkciózavara szisztémás, addig méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a méhlepényre korlátozódik (*Ramsay 2004*). További vizsgálatok alapján méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az endoglin anti-angiogeneticus biológiai hatása révén gátolja a VEGF és a PlGF (placental growth factor) angiogeneticus hatását, mely az endothelfunkciózavart tovább súlyosbítja (*Yinon 2010*).

1.1.16.8. *Angiogeneticus gének - PlGF (placental growth factor)*

A placental growth factort először 1991-ben izolálták; egy a VEGF-családba tartozó, glikoprotein szerkezetű növekedési faktor, mely elsősorban a trophoblastsejtekben termelődik és az endothelialis sejtek aktiválásában, proliferációjuk, migrációjuk serkentésében játszik szerepet (*Torry 2004*). Valószínű, hogy a várandósság során a PlGF (14q24.3) más angiogeneticus faktorokkal együtt az anyai spirális artériák trophoblast-invasiójának a szabályozásában nélkülözhetetlen (*Cowans 2010*). Megváltozott trophoblast-invasio esetén számolni kell a spirális artériák elégtelen vascularis remodellingjével, amely a méhlepény csökkent vérátáramlásához vezet (*Benton 2012*). Ennek következtében számos terhspathológiai kórkép, így intrauterin retardatio, praeeclampsia, HELLP-syndroma (Haemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet count) alakulhat ki.

A várandósság alatt kialakuló méhlepényi működészavar esetleges előrejelzése nagy előrelépést jelenthetne a kórkép korai felismerése, illetve megelőzése felé. E prognosztikai lehetőséget az anyai vérkeringésben fellelhető biomarkerek jelentik, melyek közül a PlGF az

egyik legígéretesebb. Élettani terhességben serumszintje a második trimeszter végéig fokozatosan emelkedik, majd azt követően hasonló jelleggel csökken (*Makrydimas 2008*).

Irodalmi adatok szerint az alacsony anyai serum PlGF-szint praeklampsziában diagnosztikus értékű lelet, ugyanakkor egyes hipotézisek az intrauterin retardatio kialakulásával is összefüggésbe hozzák (*Taylor 2003*). Noha az anyai serum PlGF-szintek vizsgálatára akár praeklampsziával akár intrauterin retardációval járó terhességekben számos vizsgálat irányult, arra vonatkozóan lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén hogyan alakul a placental growth factor génjének méhlepény-szöveti expressziója.

1.1.16.9. Epigenetikai mechanizmusok

A human genom kb. 30000 gént tartalmaz, s ezeknek viszonylag kis része felelős olyan fehérjék termelődéséért, melyek az emberi szervezet biológiai szabályozásában vesznek részt. A génexpresszió szabályozása DNS-szinten, illetve posttranscriptiós és posttranslatiós szinten történik (*Kosztolányi 2012*). E hatások a DNS-szekvencia direkt mutációját nem okozzák, ugyanakkor a fenotípus öröklődő változását hozzák létre. A mai tudományos felfogás alapján az epigenetikus öröklődés olyan biológiai folyamatok összessége, melyben a génexpresszió a DNS-szekvencia megváltozása nélkül módosul. Megjegyezendő, hogy a méhen belüli fejlődés bizonyos stádiumaiban, illetve bizonyos életszakaszokban a sejtek epigenetikai újraprogramozódása (*epigenetic reprogramming*) megy végbe; ezek közül a várandósság, illetve az öregedés emelhető ki (*Reik 2001*). Egyes tudományos elméletek alapján a méhen belüli, illetve korai postnatalis életben fellépő környezeti ártalmak a génexpresszió hosszútávú megváltozása révén felnőttkori chronicus betegségek kialakulásáért felelősek; ez a hipotézis az ún. *Barker-elmélet*, mely a kis születési súly és a felnőttkori betegségek kialakulása közötti összefüggésre épül (*Barker 1990; Barker 2007*). A Barker-teória azon a tényen alapul, hogy minden élő szervezet fejlődése során vannak szenzitív időszakok, melyekben a környezeti ártalmak tartós károsodást okozhatnak.

A DNS-metilatio a legfontosabb epigenetikai jelzés, melyre a citozinbázis pirimidingyűrűjének ötödik szénatomján bekövetkező metilatio a jellemző; ez a DNS gyakori postreplicatiós modificációját eredményezi. A nucleosomák histonoctamerekre tekeredett, kétfordulatnyi DNS-t tartalmazó chromatinegységek, melyek egymáshoz viszonyított pozíciója a transcriptio szabályozásában fontos szerepet játszik. A histonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizin aminosavakon apró jelzések –posttranslatiós modificációk– találhatók, amelyek represszív, permisszív vagy bivalens jelekként

értelmezhetők a génátíródást szabályozó enzimrendszer számára (Huang 2013). A nem kódoló RNS-ek a DNS-hez fizikailag kötődve változtatják meg az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait. Az e csoportba tartozó rövid, nem kódoló RNS-molekulák, az ún. *micro-RNS*-ek (*miRNA*) a translatiót megakadályozva posttranscriptionálisan csökkentik a célgének hatását (Bartel 2004). A *miRNS*-ek noha a teljes genomnak mindössze 2–3%-át teszik ki, ám az összes gén csaknem 30%-ának működését képesek befolyásolni.

Az alapvető epigenetikai mechanizmusok léte a méhlepény-szövetben működő gének kapcsán is igazolható. A placentatiót és a daganatképződést biológiai szempontból bizonyos hasonlóság jellemzi. A trophoblastsejtek proliferációja, migrációja és invasiója, illetve az immunmechanizmusok „elkerülésének képessége” hasonlít a daganatsejtek biológiai viselkedéséhez (Koslowski 2007).

A méhlepény-szövetben működő epigenetikai mechanizmusok zavarát olyan terhspathológiai kórképekben igazolták, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás, a praeeclampsia, illetve a gestatiós trofoblaszt betegség (McMinn 2006).

1.2. A koraszülés általános klinikai jellemzői

A koraszülés a szülészet egyik legnagyobb kihívását jelentő kórkép. Etiológiája összetett, hiszen létrejöttében genetikai tényezők mellett számos környezeti faktor is részt vesz. A várandósság méhen belüli fennmaradása és növekedése egy komplex szabályozó rendszer egyensúlyára épül, melynek megszűnése indítja be a koraszülést (Csapó 1963). Ennek az érzékeny egyensúlyi állapotnak a felborulása kiindulhat anyai, magzati, illetve méhlepényi oldalról egyaránt.

1.2.1. A koraszülés definíciója

Koraszülésről akkor van szó, ha a várandósság a 37. gestatiós hét előtt végződik szüléssel. Tekintettel arra, hogy bizonyos esetekben a gestatiós kor bizonytalan és pontosan nem megállapítható, a koraszülés diagnosisa az újszülött születési súlya alapján is felállítható; eszerint 2500 grammnál kisebb súlyú magzat születése esetén szintén koraszülésről beszélhetünk. Az ilyen újszülötteket *kissúlyú újszülöttnek* nevezzük. Születési súly szerint az

újszülöttek tovább kategorizálhatók; 1000 és 1499 gramm között *igen kis súlyú újszülöttekről*, 1000 gramm alatt pedig *igen-igen kissúlyú újszülöttekről* beszélünk.

1.2.2. A koraszülés főbb epidemiológiai jellemzői

A világon évente a koraszülés átlagos előfordulási gyakorisága 11-12%; a WHO adatainak tanúsága szerint egy évben kb. 13-15 millió koraszülött jön világra (*Delnord 2015*). Európában az egymással összehasonlítható színvonalú gazdasággal és hasonló fejlettségű egészségügyi rendszerrel rendelkező országokban a koraszülési arány 5-10% között mozog. Általában a legkedvezőbb 5,2-5,9% közötti adatok az Észak-európai országokban, így Finnországban, Svédországban és Litvániában detektálhatók, ugyanakkor hazánkban hasonlóan Belgium vagy Ausztria koraszülési mutatóihoz 8,2-10,9% közötti értékek mérhetők (*European Perinatal Health Report 2010*). Hazánkban az elmúlt 50 évben a koraszülések száma 8,2-11,8% között mozgott (*Molnár GB 2014*). Érdekes módon a két határérték között nem egy folyamatosan csökkenő tendencia volt megfigyelhető; az 1970-ben 10,7%-os koraszülési arány 2000-ben 8,4%-nak, 2005-ben 8,2%-nak, 2010-ben 11,8%-nak, majd 2011-ben 8,9%-nak bizonyult. Minthogy a koraszülés okozza a teljes perinatalis morbiditas és mortalitas kb. 85%-át (*Molnár GB 2014*), nem lehet eléggé hangsúlyozni sem jelentőségét, sem a megelőzésére fordított humán és materiális erőforrások szükségességét.

1.2.3. A koraszülés rizikófaktorai, kóreredete

1.2.3.1. Fenygető vetélés

Koraterhességben jelentkező fenygető vetélésre jellemző tünetek (alhasi görcs, hüvelyi vérzés) növelik a koraszülés kockázatát (*Weiss, 2004*). Ezekben az esetekben a szülészeti ellátásnak, a terhesgondozásnak figyelembe kell vennie a fokozott koraszülési kockázatot és törekednie kell a minél hatékonyabb prevenció alkalmazására.

1.2.3.2. Életmód, ártalmak

A dohányzás, a nem megfelelő táplálkozás, a várandósság alatti drogfogyasztás egyaránt hozzájárulhatnak a koraszülés előfordulásához, miközben a megfelelő magzati növekedést is hátráltathatják. A táplálkozási zavarok, melyek elégtelen várandósság alatti

súlygyarapodáshoz vezetnek, egyértelműen növelik a koraszülés valószínűségét (Hickey 1996), ám újabb tanulmányok azt is kimutatták, hogy a koraszülés szempontjából a túlsúlyos várandósok is veszélyeztetettek, esetükben is magasabb a koraszülés bekövetkezésének az esélye (Ehrenberg 2009). További rizikófaktorok lehetnek az alacsony szocioökonómiai státusz, a megerőltető munkakörülmények, a nagy fizikai igénybevétel (Meis 1995).

1.2.3.3. Etnikai tényezők

Bizonyos népcsoportokban, így az afro-amerikai és afro-karibi populációban szignifikánsan magasabb a koraszülés valószínűsége (Kistka 2007). Ebben minden valószínűség szerint a genetikai és szocioökonómiai tényezők együttesen játszanak szerepet.

1.2.3.4. Fogágybetegség (periodontitis)

A parodontosis olyan chronicus szájüregi gyulladás, melyben felszaporodnak a szájüregi anaerob baktériumok s ezzel a szervezetben egy gócforrás alakul ki. Egy Egyesült Államokban végzett felmérés szerint a fogágybetegség a várandósok csaknem 50%-át érinti (Goepfert 2004). Azóta számos tanulmány látott napvilágot, amely megerősítette a periodontitis potenciális kóroki szerepét a koraszülés hátterében (Corbella 2016; Govindajaru 2015)

1.2.3.5. Fejlődési rendellenességek

A 2007-ben publikált *FASTER-vizsgálat* (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk) adatai szerint a fejlődési rendellenességek általában növelik a koraszülés és az alacsony születési súly kockázatát (Dolan, 2007). Ezt erősítette meg a 2014-ben publikált multicentrikus, nagy esetszámot feldolgozó *EUROCAT-vizsgálat* is (Calzolari 2014).

1.2.3.6. Várandósságok között eltelt idő

Az egymást követő terhességek közötti idő rövideége emeli mind a spontán vetélés, mind a koraszülés kockázatát. Egy 2006-ban közzétett tanulmány szerint amennyiben két várandósság között kevesebb mint 18 hónapnyi idő telik el, a második terhességben nő a koraszülés esélye (Conde-Agudelo 2006).

1.2.3.7. Előzetes koraszülés

Az anamnesisben szereplő koraszülés növeli minden további terhességben a koraszülés kockázatát. Nagy esetszámot feldolgozó tanulmányok igazolták, hogy előzetes koraszülést

követően az ismétlődés kockázata több, mint háromszorosa az első alkalommal érett újszülöttet világra hozó terhesek koraszülési esélyeihez képest (*Bloom 2001*).

1.2.3.8. Fertőzések

Az intrauterin fertőzések minden valószínűség szerint aktiválják a veleszületett immunrendszert; a kórokozók által kiváltott aspecifikus immunválasz interleukinok és tumor necrosis faktor (TNF) termelődéséhez vezet, melyek egyfelől prostaglandinok, illetve más extracelluláris mátrixlebontó enzimek termelődésének fokozódását idézik elő. A prostaglandin erős méhösszehúzó hatású vegyület, mely rendszeres méhtevékenység kialakulását indukálhatja. A magzatburkokban lévő extracelluláris mátrix lebontására képes enzimek a magzatburok idő előtti megrepedését okozhatják (*Kemp 2014*). Mindezek alapján nem meglepő, hogy -becslések szerint-, az intrauterin infectio a koraszülések 25-40%-ának hátterében azonosítható (*Burdet 2014*).

Az intrauterin fertőzések hátterében leggyakrabban az *Ureaplasma urealyticum* vagy a *Mycoplasma hominis* áll. Számos tanulmány látott napvilágot, melyek e két baktérium leggyakoribb kóroki szerepét igazolták a koraszülés hátterében (*Goldenberg 2008; Shim 2004*).

1.2.3.9. Az uterus fejlődési rendellenességei; leiomyoma uteri; az uterus túlfeszülése

A méh fejlődési rendellenességei az uterus belső anatómiai viszonyait megváltoztatva nehezítik vagy akadályozzák a magzati növekedést, és koraszülésre hajlamosítanak (*Venetis 2014*). A leiomyoma uteri elsősorban submucosus lokalizáció esetén befolyásolhatja a várandósság zavartalan kiviselését, növelve a koraszülés kockázatát (*Ciavattini 2015*). Többes terhesség, vagy kifejezett polyhydramnion esetén az uterus tágulási kapacitásának felső határát elérve képtelen lehet a várandósság további növekedésének teret biztosítani, s ez szintén koraszülés bekövetkezéséhez vezethet (*Pri-Paz 2012*).

1.2.4. A koraszülés okai

A koraszülés megindulásának négy közvetlen oka a következő:

- Indukált koraszülés, melyre anyai vagy magzati okból kerül sor; esetleg a terhesség elektív császármetszés útján kerül befejezésre.
- Idő előtti fájástevékenység burokrepedés nélkül

- Idő előtti burokrepedés
- Többes terhességben bekövetkező koraszülés

Goldenberg 2008-ban publikált tanulmányában az indukált koraszülések arányát 30-35%-nak, az idő előtti fájástevékenységét 40%-nak, míg az idő előtti burokrepedését pedig 30-35%-nak találta (*Goldenberg 2008*). A koraszülések kiváltó oka gyakran nem egyetlen tényező, hanem jellemzően több, egymással komplex rendszert alkotó faktor együttes hatásának az eredménye. Ez különösen igaz az idő előtti fájástevékenységgel, illetve idő előtti burokrepedéssel induló koraszülésekre, melyek a koraszülések 70-80%-át jelentik. Nem elhanyagolható az sem, hogy az asszisztált reprodukciós technikák térhódítása a többes terhességek arányának ugrásszerű emelkedéséhez vezetett, amely –ennek megfelelően– a koraszülési arányt is emelte (*Martin 2012*).

Az idő előtti fájástevékenység a koraszülés leggyakoribb közvetlen oka, az esetek kb. 40%-ában azonosítható. *Goldenberg* az idő előtti fájástevékenység okaként három lehetséges tényezőt nevezett meg (*Goldenberg 2008*):

- a progesteron-megvonás
- az oxytocin által történő indukció
- decidualis aktiváció.

A terminus közeledtével a magzati mellékvese egyre érzékenyebbé válik a hypophysis által termelt adrenocorticotrop hormonra (ACTH) és a cortisol termelése fokozódik, mely serkenti a méhlepény 17- α -hidroxiláz aktivitását, s ez csökkenti a progesteron- és növeli az ösztrogéntermelést. Az ösztrogén/progesteron arány megváltozása emelkedő prostaglandin termeléshez vezet, mely további lépéseken keresztül a fájástevékenység megindulását eredményezi.

A fájástevékenység kiváltásában sokkal jelentősebb szerepe lehet a deciduából kiinduló gyulladásos folyamatoknak. Terminusközelben is ez a biológiai rendszer aktiválódik a magzati-deciduális rendszer paracrin szignáljai, illetve a csökkenő helyi progesteron-koncentráción révén. Mindenesetre az idő előtti fájástevékenység számos esetében a deciduális aktiváció kóroki szerepe gyanítható, mely lappangó intrauterin fertőzéssel, illetve vérzéssel hozható összefüggésbe.

1.2.5. A koraszülés lehetséges következményei –újszülöttkori morbiditas, mortalitas

A koraszülés mind egészségügyi, mind társadalmi szempontból nagy jelentőségű szülészeti kórállapot. Fontosságát a magas neonatalis mortalitas és morbiditas adja, mely mind az egészségügyi ellátás mind a pénzügyi források szempontjából óriási terhelést jelent.

A koraszülöttek érintő legfontosabb, rövidtávú komplikációk a következők (Ramachandrappa 2010; Saigal 2008):

Központi idegrendszeri szövődmények: koponyaűri vérzések; periventricularis leukomalacia (PVL); hydrocephalus; újszülöttkori retinopathia (ROP)

Légzőszervi szövődmények: IRDS (idiopathiás respiratoricus distress szindróma); bronchopulmonaris dysplasia (BPD); újszülöttkori apnoe

Cardiovascularis szövődmények: hypotensio; ductus arteriosus persistens (PDA); pulmonaris hypertensio

Gastrointestinalis szövődmények: táplálási nehézség; necrotizáló enterocolitis (NEC)

Homeostasis eltérései: a só-vízháztartás zavara; sav-bázis egyensúly zavara; anaemia (gyakran iatrogen); hypoglycaemia; hyperbilirubinaemia

Endocrin egyensúlyzavarok: cortisolhiány; alacsony thyroxin-szint.

Immunrendszeri működészavarok: nosocomialis fertőzések; immunhiányos állapotok

A koraszülöttség hosszútávú szövődményei:

Központi idegrendszeri szövődmények: cerebral palsy; hydrocephalus; agyi athrophia; fejlődésneurológiai zavarok; vakság; retinaleválás; myopia; strabismus

Légzőszervi szövődmények: bronchopulmonaris dysplasia; légúti betegségek; asthma bronchiale; bronchiolitis

Cardiovascularis szövődmények: magas vérnyomás

Gastrointestinalis szövődmények: rövid-bél szindróma; cholelithiasis

Metabolicus zavarok: növekedési zavarok; csökkent cukortolerancia

Az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek mortalitási és morbiditási mutatói számottevően javultak; ez az 500 gramm alatti születési súllyal világra jött újszülöttek tekintetében különösen látványosnak bizonyult (*Upadhyay 2015*). Az 500 gramm alatti születési súllyal világra jött koraszülöttek ellátása mind szakmai mind etikai szempontból nagy kihívás. Nem áll rendelkezésre olyan egységes, nemzetközileg elfogadott protokoll, mely rendelkezne az aktív resuscitatoról és a neonatalis intenzív ellátásról a születési súly és gestációs kor tükrében, ugyanakkor a konvenciók alapján a 24. gestációs hét, illetve az 500 grammos születési súly jelenti az alsó határt a neonatalis intenzív ellátás alkalmazása szempontjából (*Singh 2007*). Az *American Academy of Pediatrics* állásfoglalása szerint (www.aap.org) jelenleg nem ajánlott újraélesztést kezdeni 23 hétnél fiatalabb, illetve 400 grammnál kisebb súlyú újszülötteknél.

1.2.6. A koraszülés kórismézése

A koraszülés a várandós által is egyértelműen érzékelhető tünetei lehetnek egyfelől a rendszeres méhösszehúzódások, másfelől az idő előtti burokrepedést követően jelentkező magzatvíz-szivárgás. A méhtevékenységet nem mindig egyszerű elkülöníteni a várandósság harmadik harmadában észlelhető *Braxton-Hicks-féle méhösszehúzódásoktól*, melyek élettani jelenségnek tekinthetők.

A koraszülés diagnosisának felállításában az anamnesis részletes felvétele, a magzatvíz-szivárgás hüvelyi feltárásban végzett megítélése, a hüvely-váladékminta levétele kulcsfontosságú információkat szolgáltatnak (*Molnár GB 2014*). Az ultrahangvizsgálat a magzatvíz mennyiségének megítélésére ad módot az *AFI-érték* (amniotic fluid index) meghatározásával.

A méhtevékenység következtében a méhszáj tágulása megkezdődhet, melyet aztán bimanualis vizsgálattal lehet megítélni és progresszióját követni (*Conde-Agudelo 2015*).

A magzati fibronectin fontos szerepet játszik az implantatio alatti intercelluláris adhaesioban és a lepény deciduához történő rögzítésében, de ezen túlmenően a koraszülés

előrejelzésében is szerepet játszhat (*Ridout 2016*). A cervicovaginális váladékban kimutatott 50 ng/ml-nél magasabb fibronectin-érték fenyegető koraszülésre utalhat (*Lockwood 1991*).

1.2.7. A koraszülés terapiája

A koraszülés oki kezelését jelentősen megnehezíti, hogy háttérben meglehetősen ritkán azonosítható egyetlen etiológiai faktor. Sokkal gyakoribb, hogy több tényező együttállása eredményezi a koraszülést. Ezzel együtt a kezelés egyik legfontosabb lépése a méhtevékenység gátlása, mely lehetőséget ad az idiopathiás respiratoricus distress szindróma megelőzése céljából alkalmazott, a magzat tüdőérésének felgyorsítását célzó ún. *steroid-prophylaxis* számára, hogy biológiai hatását kifejthesse (*Nijman 2016*).

A tocolyticumok olyan gyógyszerek, melyek a méhizomzat nyugalomba helyezését képesek lehetővé tenni. Korábban az alkohol kiemelt jelentőségű volt a tocolysisban, manapság a magnézium, illetve az ún. beta-mimeticus szerek jelentik az elsődleges therapiás lehetőséget (*Kayem 2012*).

A tocolyticus hatású anyagok és gyógyszerek között a magnézium az egyik leghatékonyabb. A várandósság alatt a 20. terhességi héttől kezdődően a magnézium per os adása csökkenti az uterus contractio's tevékenységét és ezzel elejét veszi a méhszáj idő előtti kinyílásának és tágulásának, mely a koraszülés kockázatát csökkenti (*Berger 2015*).

A tüdőérelést célzó steroid-prophylaxis minden fenyegető koraszúlással járó esetben elengedhetetlenül szükséges. Alkalmazása a 24-34. gestatiós hét között indokolt azon terhességekben, melyekben egy héten belüli, fenyegető koraszülés igazolható (*Molnár GB 2014*). A kezelés optimális hatása 24 órán túl, de 7 napon belül érzékelhető, ugyanakkor 24 órán belül lezajló koraszülés esetén is érvényesül a magzati tüdőre gyakorolt pozitív hatása. A steroid-prophylaxishoz leggyakrabban betamethasont vagy dexamethasont alkalmazunk; előbbi esetben 2x12 mg/48 óra, utóbbi esetben 4x6 mg/48 óra dosisban.

Mivel a koraszülések leggyakoribb oka az intrauterin infectio, így elkerülhetetlenül szükséges az idejekorán megkezdett antibioticum-kezelés, mely a fertőzés rendezése révén tud a tocolysishez jelentősen hozzájárulni (*Lamont 2015; McCubbin 2015*). Idő előtti burokrepedéssel megindult koraszülés esetén az antibioticum-therapia az újszülöttet megóvjja a felszálló fertőzések következményeitől, egyúttal lehetőséget ad arra, hogy a steroid-prophylaxis hatása kialakuljon. A fertőzés súlyosságáról a laboratóriumi paramétereken kívül a várandós testhőmérséklete, illetve a

magzati szívfrekvencia szolgáltatott információt. Amennyiben ellenjavallat nem áll fenn, az egyik leggyakrabban alkalmazott antibiotikum fenyegető koraszülés esetén a penicillin.

1.2.8.A koraszülés vezetése

Koraszülés esetén a legfontosabb kérdés annak eldöntése, hogy van-e lehetőség a szülés természetes úton történő vezetésére, vagy pedig császármetszés végzésére van-e szükség?

Ennek eldöntéséhez a következő információk ismeretére és mérlegelésére van szükség (Molnár GB. 2014):

- a várandós primipara-e?
- a magzat méhen belüli elhelyezkedése
- gestációs kor
- egyes vagy többes terhességről van-e szó?
- magzatburok állapota
- áll-e fenn esetleges intrauterin infectio?
- szenved-e a várandós valamilyen súlyos alapbetegségben?
- történt-e korábban a méhen valamilyen műtét?

A szülés módjáról való döntéshez nem elhanyagolható az a szempont sem, hogy a koraszülöttek a szülés alatt ingadozó oxigénellátottságra lényegesen érzékenyebben reagálnak, mint érett társaik, ezért a szülész döntésében ennek a szempontnak is feltétlenül meg kell jelennie.

1.2.9. A koraszülés kórereditének főbb genetikai vonatkozásai

A koraszülés komplex etiológiai háttérének kialakulásában számos gén, illetve környezeti tényező vesz részt, s ezek egymással való kölcsönhatása eredményezi a koraszülés bekövetkezését (Demendi 2012). További szempont, hogy olyan környezeti tényezők, mint az alacsony szocioökonómiai helyzet vagy dohányzás „elfedhetik” az egyébként fennálló, koraszülésre való genetikai hajlamot. Mindezek ellenére a koraszülésre nézve genetikai

hajlam igazolható; tudományos szempontból bizonyítást nyert, hogy egyes családokban a koraszülés előfordulása genetikailag hajlamosított állapot következménye (Manuck 2016).

Az egyik legnagyobb olyan tanulmány, mely a koraszülés családi halmozódásával foglalkozott, több mint 30 évvel ezelőtt látott napvilágot, és megállapította, hogy az anamnesisben szereplő egy koraszülés esetén 17, két koraszülés esetén közel 29% az ismétlődés kockázata (Hoffman 1984).

1.2.9.1. Génpolimorfizmusok a koraszülésre való hajlam hátterében

Az ún. *single nucleotide polimorfizmusok* (single nucleotide polymorphism; SNP) a DNS kódoló és nem kódoló szakaszainak pontmutációk révén jellemezhető változatai (Maher 2015).

A fertőzés, illetve a következményes gyulladás a koraszülés leggyakoribb kóroka. A méhen belüli fertőzés miatt koraszüléssel végződő terhességekben több gyulladásos citokin génjének vagy génjeinek polimorfizmusa igazolható volt; példaként a TNF-alfa (TNF), az interleukin-6 (IL-6), az interleukin-4 (IL-4) egyaránt említhető (1. táblázat) (Demendi 2012).

1.táblázat. A koraszüléssel leggyakrabban kapcsolatba hozott anyai génpolimorfizmusok (Demendi 2012)

Gén	Polimorfizmus	Irodalom
TNF-alfa	-308	Roberts 1999; Moore 2004
interleukin-6	-174	Simhan 2003
interleukin-4	-590	Kalish 2004
vascularis endothelialis growth factor (VEGF)	936	Papazoglou 2004

1.2.9.2. A koraszülésre való hajlam szűrése SNP-vizsgálatok révén

A koraszülés komplex kórereditében szerepet játszó genetikai komponensek összetett vizsgálatára már történtek próbálkozások; megkíséreltek egy olyan egy olyan „genetikai szűrőalgoritmust” létrehozni, mely elsősorban a gyulladásos reakciót mediáló gének (pl. citokinek), az uteroplacentaris rendszer működését befolyásoló gének (pl. alvadási faktorok génjei), a méhizomzat kontraktilitását befolyásoló gének (mátrix-metalloproteáz (MMP) gének, oxitocin génje) (Pereza 2014), a metabolicus anyagcsere-útvonalakat befolyásoló gének (pl. alkohol-dehidrogenáz), valamint az oxidatív stresszre hatást gyakoroló gének (nitrogén-oxid szintáz, kataláz génje) vizsgálatát tenné lehetővé (Orsi 2007). E géneket a 2. táblázat foglalja össze (Demendi 2012).

Polimorfizmus	Variáns allél	Vizsgált populáció	Kimenetel	Referencia
Interleukin-1β +3953 (C/T)	az interleukin-1 β in vitro növeli a termelt fehérje mennyiségét	afroamerikai, hispán-amerikai	a magzat T-allél hordozó-állapota fokozza a koraszülés hajlamot	Genc 2002
Tumor-necrosis faktor alfa -308 (G/A)	az A-allél növeli a fehérje termelését	afroamerikai	az A-allél jelenlétében gyakoribb az IEBR-rel induló koraszülés	Roberts 1999
Tumor-necrosis faktor alfa -863 (C/A)	az A-allél in vitro növeli, in vivo csökkenti a fehérje termelését	vegyes amerikai	összefüggés nem igazolódott	Amory 2004
interleukin-6 -174 (G/C)	a C-allél csökkenti a fehérje termelését	vegyes amerikai	CC-genotípus esetén a koraszülés esélye alacsonyabb	Simhan 2003
V. alvadási faktor		mexikói	összefüggés nem igazolódott	Valdez 2004
II. alvadási faktor		mexikói	összefüggés nem igazolódott	Valdez 2004
Metil-tetrahidrofolát-reduktáz +677 (C/T)		mexikói	a T-allél koraszülésre hajlamosít	Valdez 2004
β2-adrenerg receptor Arg16Gly	a Gly16 allél in vitro fokozza receptor-deszenzitizációt	hispán-amerikai	Arg16 homozigóta állapot esetén a koraszülés esélye alacsonyabb	Landau 2002
Vascularis endothelialis faktor -634 (G/C)	a C-allél fokozza a VEGF-termelést	görög	összefüggés nem igazolódott	Papazoglou 2004
Vascularis endothelialis faktor +936 (C/T)	a T-allél csökkenti a fehérje termelődését	görög	a T-allél koraszülésre hajlamosít	Papazoglou 2004
Dihidrofolát-reduktáz 1p bp deléció az Lintronban	a deléció csökkenti a folsav felhasználhatóságát	afroamerikai, hispán-amerikai	a deléciós allél koraszülésre hajlamosít	Johnson 2005

2.táblázat Leggyakrabban vizsgált génpolimorfizmusok a koraszülésre való hajlam hátterében (Demendi 2012)

1.2.9.3. *A környezet szerepe a genetikai hajlam érvényesülésében*

A koraszülés családi halmozódásában a genetikai hajlam mellett a környezet hasonlóságát is figyelembe kell venni; ezt a kórkép komplex etiológiai háttere is megkívánja. Erre vonatkozóan iker-iker vizsgálatok adtak értékes információkat; különböző környezetben a koraszülési esély különbözőnek adódott, bizonyítva ezzel a környezet erőteljes kóroki befolyását (Lunde 2007).

1.2.9.4. *A rassz szerepe a koraszülésben*

A rassz szerepét a koraszülés hátterében elsősorban amerikai tanulmányok vizsgálták; epidemiológiai szempontból az amerikai populáció genetikai sokfélesége magyarázza e vizsgálatok szükségességét. A vizsgálatok eredménye alapján úgy tűnik, hogy az afroamerikai populációba tartozó nők körében a koraszülésre való esély magasabb, mint a fehér populációban (Mendez 2014; Dunlop 2011).

1.2.9.5. *Az insuline like growth faktorok (insuline-like growth factor; IGF) szerepe a koraszülés etiológiájában*

A koraszülés leggyakoribb okának tartott méhüri fertőzés kialakulását markáns molekuláris változások követik, s ezek között az insulin-like growth faktor-rendszert érintők is jelentősek, a koraszülés etiológiája szempontjából vizsgálatra érdemesek (Rahkonen 2010). Valószínűsíthető, hogy az intrauterin infectio következtében kialakuló magzati immunválasz hatást gyakorol az IGF-rendszer működésére (Hansen-Pupp 2007), és bizonyos, koraszülöttség kapcsán gyakori szövődmények kialakulásával is összefüggésbe hozható.

Az IGF-1 nagyjából a 9. gestációs héttől mutatható ki a magzati szövetekből, néhány héttel később már a magzati vérkeringésben is megjelenik (Wang 1992). Az IGF-receptorok már a terhesség első trimeszterében számos szövetben megjelennek; affinitásuk a várandósság alatt az IGF-ekkel szemben változik. A magzat számára az insuline-like growth faktorok valamely kötőfehérjéhez (IGF-binding protein; IGFBP) kapcsolódva válnak hozzáférhetővé (Hellström 2016).

Az IGF-2 szintén az intrauterin növekedésben szerepet játszó fehérje, mely elsősorban az intrauterin sejtdifferentiatio endocrin és autocrin serkentésével járul hozzá a magzat méhen belüli növekedéséhez (Jones 1995). Az IGF-2-t az első trimeszterben legnagyobb mennyiségben a magzati tüdő állítja elő; szintje mind a magzati szövetekben, mind a magzatvízben a várandósság során jelentősen változik.

1.2.9.6. Az apoptosis etiológiai szerepe a koraszülés hátterében

A programozott sejthalál (apoptosis) alapvető szerepet játszik a méhlepény várandósság alatti fejlődésében, illetve -a terhesség vége felé közeledve-, öregedésében. Utóbbira utal a görög eredetű *apoptosis* szó jelentése is: „fáról lehulló levél” (Heazell 2011). A programozott sejthalál szabályozásában pro- és antiapoptoticus gének vesznek részt. A proapoptoticus gén-alcsoportba tartozó gének közül a Bax-gén rendelkezik a legerőteljesebb biológiai hatással, míg az antiapoptoticus gének közül a Bcl-2-t tekinthetjük a legjelentősebbnek. A pro- és antiapoptoticus gének egységes rendszerben működve fejtik ki hatásukat, ezért működésüket is célszerű egy egésként tekinteni és egységes rendszerben értelmezni (De Falco 2001).

A placenta várandósság alatti fejlődése ugyanúgy egy genetikai program alapján történik, ahogy az embryo/magzat növekedése is élettani esetben egy szigorú kronológiát követ. A méhlepény fiziológiás „öregedése” a terhesség kiviselésének és a terminus közeli szülésnek alapvető feltétele. Abban az esetben, ha a várandósság alatti apoptoticus folyamatok egyensúlya felborul, terhespathológiai kórképek alakulhatnak ki, melyek szorosan összefüggenek a placenta megváltozott működésével (IUGR, koraszülés, praeeclampsia) (Diplas 2009).

1.2.9.7. A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változásainak szerepe a koraszülés etiológiájában

A „fetal programming” elmélete szerint bizonyos felnőttkori betegségekre való hajlam már a méhen belüli fejlődés során kialakul. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11 β -HSD) enzim két izoenzime (11 β -HSD1; 11 β -HSD2) alapvető szerepet játszik a glükokortikoid anyagcserében (Stewart 1999, Johnstone 2005); mindkettő megtalálható a placentában. A 1. típusú izoenzim (11 β -HSD1) NADP(H)-dependens működésű; a cortisol-cortison átalakulást katalizálja mindkét irányban. A 11 β -HSD2 izoenzim működésében NAD-dependens és *in vivo* csak oxidáz hatással rendelkezik, vagyis a cortisol-cortison átalakulást katalizálja (Wächter 2009). Az enzim az agy-, vese- és lepényszövetben nagyobb, míg a zsír- és májszövetben kisebb mennyiségben található. A terhesség során a 11 β -HSD2 izoenzim kialakít egy ún. *placentaris barriert*, mely kontrollálja és limitálja a magzat anyai cortisolhormonnal szembeni expozícióját (Tzschoppe 2009). Ahogy a terhesség növekedésével az anyai szérum glükokortikoid-koncentrációja emelkedik, úgy nő a 11 β -HSD2 enzim aktivitása is, hogy a magzatot a fokozódó anyai hormonhatással szemben védelmezze (Myatt 2010; Struwe 2007).

Koraszülés esetén az alacsony születési súly részben a 11β -HSD2 enzim csökkent működésének köszönhető.

A magzatburkokban található 11β -HSD1 enzim feedback-mechanizmus révén vesz részt a szülés megindításában. A cortisol a prostaglandinok metabolizmusát gátolja, szintézisüket stimulálja, mely utóbbi a 11β -HSD1 fokozott aktivitásához vezet (*Schoof 2001*). A terhesség előrehaladtával a placentaris 11β -HSD1-gén expressziója fokozódik (*Giannopoulos 1982*).

A koraszülöttek, különösen az igen kis születési súllyal világra jövők méhen belül általában nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíciónak voltak kitéve. Lényeges szempont, hogy a fenyegető koraszülés esetén a magzati tüdő érlelése céljából alkalmazott steroid-prophylaxis még kifejezettebbé teheti az élettani mértéket eredendően meghaladó glükokortikoid hatást (*Marciniak 2011*).

1.3. A leiomyoma uteri általános klinikai jellemzői

A leiomyoma, a méh benignus, simaizom eredetű daganata, mely a nők akár 20-25%-ában is kialakulhat, s vérzészavart, alhasi fájdalmat, esetleg meddőséget okozhat. Kóreredete komplex, nehezen azonosítható; benne endocrin, genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak.

A leiomyoma uteri-t először *Matthew Baillie* írta le a londoni St. George Hospital Kórházban, 1793-ban (*Okolo 2008*). Az esetek nagyobb részében a páciens tünetekről nem számol be; az elváltozás időnként véletlenül, mellékleletként kerül felismerésre. A therápia megválasztása személyre szabottan, a beteg életkorát, családtervét, a tumor nagyságát, elhelyezkedését figyelembe véve történik.

1.3.1. A leiomyoma uteri főbb epidemiológiai jellemzői

A leiomyoma kóreredeti faktorai közé a genetikai tényezőkön, a steroidhormonok esetleges használatán, a reproductiós szempontokon túl a környezeti és életviteli faktorok, illetve a rassz tartoznak. Utóbbi kapcsán valószínűnek tűnik, hogy a leiomyoma uteri afroamerikai nők

körében tapasztalható magasabb előfordulási gyakorisága a simaizom-sejtek ösztrogén-alfa receptorainak polimorfizmusára vezethető vissza (Wei 2006; Marshall 1997). Ugyanakkor legalábbis kétséges, hogy van-e bármilyen számottevő különbség a steroidhormon-receptorok expressziója vonatkozásában az egyes népcsoportok között.

Leiomyoma uteri nagyobb eséllyel alakul ki nulliparák között. A myomaképződés valószínűsége a kiviselt terhességek számával arányosan csökken, vagyis multiparák között számottevően alacsonyabb. Az anamnesis oldaláról a leiomyoma uteri további rizikófaktorai a korai menarche, az időskori primiparitas, illetve az egyes terhességek közötti hosszabb (10 évet meghaladó) időszakok (Faerstein 2001). Nulliparáknál a magasabb kockázat feltehetően a folyamatos (terhesség és szoptatás által nem felfüggesztett) ösztrogén-expozícióval állhat összefüggésben.

Egy 1990-ben publikált vizsgálat adatai szerint a méh leiomyomájának előfordulási gyakorisága a klinikai (fizikális) vizsgálatok alapján 33, az ultrahang-diagnosztika alapján 50, míg a méheltávolítások kapcsán végzett szövettani vizsgálatok alapján 77%-ra tehető (Cramer 1990). Ezért jellemző, hogy a leiomyoma uteri incidenciáját inkább egy tartománnyal szokták körülírni; ez nagyjából 30-70%-nak felel meg. A fertilis életszakaszon belül az életkor növekedésével az incidencia is emelkedik.

1.3.2. A leiomyoma uteri etiológiai tényezői, rizikófaktorai

Várandósság során a myomák az első trimeszterben növekedést mutatnak, ezt követően azonban a terhesség végéig általában méretük csökkenése figyelhető meg (Hammoud 2006). A várandósság alatti endocrin hatások valószínűsíthetően gátolják a leiomyoma uteri képződését illetve növekedését, noha a méh simaizom-sejtjei a terhesség során reverzibilisen hypertrophizálódnak.

Hormonális okok alapján feltételezhető kapcsolat van a leiomyoma uteri és a polycystás ovarium szindróma (PCO) között; az utóbbi esetben kialakuló LH-hypersecretio, esetleges insulin-rezisztencia, illetve az emelkedett IGF-1 szintnek mind szerepet játszhatnak a daganat kialakulásában.

A rizikófaktorok között meghatározó jelentőségű az obesitas. 70 kg feletti testsúly esetén a leiomyoma kialakulásának esélye közel háromszor magasabb, mint az 50 kilogramm alatti nőknél (Shikora 1991). Az obesitas tartós ösztrogéntúlsúlyos állapotot eredményez, amely az androgének fokozott ösztrogénné történő peripheriás átalakulása, illetve a

szexuálhormon-kötő globulinok májbeli termelésének csökkenése révén alakul ki; ez az ösztrogéntúlsúly az, amely a leiomyoma uteri kialakulását elősegítő hormonális háttér létrejöttét eredményezi.

Olyan chronicus betegségek, mint a diabetes mellitus, a hypertonia szintén a leiomyoma uteri rizikófaktorai; valószínűsíthető, hogy e kórképekben, illetve obesitas esetén insulin-rezisztencia alakul ki, s a fokozott IGF-1 aktivitás, illetve magasabb serum-androgénszint vezethet a méh simaizom-daganat kialakulásához (Wise 2005).

1.3.3. A leiomyoma uteri pathophysiológiája

A kórkép kórélettani háttere, miképp kóreredete, teljes egészében feltáratlan. A genetikai hajlam, a hormonális háttér jelenléte mellett bizonyos növekedési faktorok, illetve a fokozott angiogenesis együttesen vezetnek a daganat kifejlődéséhez.

A myoma kialakulásának folyamatában legalább két lényeges fázis azonosítható: az első a normális myometriumsejtek kórossá válásának folyamata, melynek révén először több, kisebb méretű leiomyoma alakul ki. A nagyobb méretű daganatok kifejlődésében az ún. *clonalis expansio* is szerepet játszik (Fleischer 2008).

A simaizomszövet fibroticus átalakulása fokozott ér-újdonképződéssel jár együtt. Míg kisebb méretű myomák esetén elsősorban a tumort körülvevő érfonat (*perifibroticus érhalózat*) válik kifejezetté, addig nagyobb méretű daganatoknál magában a tumorszövetben is nagyszámú új ér található (Ciavattini 2013).

A leiomyoma-sejtek fokozott proliferációja az ösztrogénhatásra mellett számos növekedési faktor (TGF- β – transforming growth factor beta; EGF – epidermal growth factor; bFGF – basic fibroblast growth factor; IGF-ek – insulin-like growth factorok – PDGF – platelet-derived growth factor) fokozott termelésére is visszavezethető.

A leiomyoma uteri pathophysiológiájának mind alaposabb felderítése a jövőben a therapia hatékonyabbá válásában gyümölcsözhet.

1.3.4. A leiomyoma uteri klinikai megjelenése, tünetei, szövődményei

Anatómiai elhelyezkedése alapján a myomák több típusa különböztethető meg. Amennyiben a daganat az uterus falában helyezkedik el, intramuralis göbrről (*leiomyoma intramurale*)

beszélünk. Ezek jellemzője, hogy a méh méretét növelik, alakját deformálják. Ha a leiomyoma a perimetrium alatt helyezkedik el, subserosus, ha az endometrium alatt, submucosus myomáról beszélünk (*leiomyoma subserosum*; *leiomyoma submucosum*) beszélünk. A myomagöbök kb. 5-10%-a az endometrium alatt helyezkedik el; egyes esetekben a növekvő göb kitöltheti a méhűrt, méhösszehúzódásokat generálhat és a cervixcsatornán át megszülethet (*leiomyoma submucosus in stadio nascendi*).

Növekedése során annyira elkülönülhet a méhtől, hogy csak egy vékony nyél köti össze vele; ilyen esetekben *leiomyoma pendulum* a kórisme. A méhnyak-méhtest határról kiinduló göbök a ligamentum latum lemezei közé terjedhetnek (*leiomyoma intraligamentare*).

A leiomyoma uteri tünetei közül az egyik leggyakoribb a rendellenes méhűri vérzés, melyet általában a menstruatio időtartamának megnyúlása és az elvesztett vér mennyiségének növekedése jellemez. Önmagában a vérzési rendellenességek nem pathognosticus tünetek, noha nagy eséllyel vetik fel leiomyoma jelenlétének lehetőségét. Súlyos fokú, elhúzódó vérzésszavar gyakran vezet vashiányos anaemia kialakulásához. A vérzési rendellenesség mint tünet, elsősorban a submucosus, illetve intramuralis lokalizációjú myomák esetén alakul ki (Gupta 2008).

A kismencedei fájdalom a leiomyoma uteri másik, gyakori tünete, ám –miként a vérzésszavar-, ez sem tekinthető pathognosticusnak. A páciens tompa, nyomó jellegű, alhasi discomfortérzésről számol be, melynek punctum maxima többnyire a myomagöb lokalizációjának megfelelő, ám bizonyos esetekben más területekre, így pl. a hátba, esetleg gáttájra is kisugározhat. A daganat belsejében fellépő vérzés kapcsán –nem ritkán terhességben-, ún. *vörös degeneratio* alakul ki (Papp 2007; Han 2014).

A leiomyoma uteri a kismencedei szervek compressióját is okozhatja, melyre elsősorban akkor lehet számítani, ha a myomás méh mérete meghaladja a 28 hetes terhességnek megfelelő nagyságot (Gupta 2008). Jellemzően a húgyutak és a rectum-sigma régió az, melyek compressió érintettsége a vizelet- és széklettartás zavarainak kialakulásához vezethet.

Napjainkban a nők gyermekvállalása egyre későbbre tolódik, s így –az emelkedő genetikai kockázat mellett- a várandósságok szülészeti kockázata is magasabb lesz. A rizikófaktorok közé tartozik, hogy a 40 év körüli vagy annál idősebb nők között a várandósság gyakrabban társul a méh simaizomeredetű daganatához. Ez nem csak a terhesség kiviselését nehezítheti, hanem egyes esetekben (5-10%) sterilítást is okozhat. A várandósság során legnagyobb valószínűséggel a submucosus elhelyezkedésű myomagöbök vezethetnek komplikációkhoz, melyek –súlyos esetben- akár vetélés, koraszülés is lehetnek (Dogan 2016).

Előzetes myomectomiát követő terhesség befejezéseként általában császármetszés végzésére kerül sor, noha egyre több tanulmány foglal állást amellett, hogy ezen esetekben a hüvelyi szülés sem ellenjavallt (Villot 2015).

A leiomyoma uteri eseteinek kb. 0,1-0,3%-ában a tumor malignus transformatiója (leiomyosarcoma) következik be (Montague 1965).

1.3.5. A leiomyoma uteri diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája

Mivel a méh myomája által okozott tünetek nem pathognosticusak, a végleges kórisme képalkotó eljárások segítségével állítható fel. A képalkotó eljárások közül a legelterjedtebb, a mindennapi klinikai gyakorlat részét képező ultrahangtechnika, mely hatékony, széles körben hozzáférhető diagnosztikai eszköz. Alkalmazása várandósság alatt is kockázatmentes. Transabdominalis és transvaginalis formája együtt adja a leghitelesebb képet a myomagöb(ök) fő jellemzőiről.

Az MRI-vizsgálat (magnetic resonance imaging) a myomák elhelyezkedésének megítélésében, a méhnyálkahártyától való pontos távolság meghatározásában nyújthat többletinformációt az ultrahanghoz képest; ezenkívül hatékony a nagyméretű myomagöb(ök) szomszédos szervekhez való viszonyának pontos megítélésére, illetve adenomyosis esetén annak differenciál-diagnózisára (Shwayder 2014; Duvnjak 2016). Az MRI-technika legnagyobb hátránya az ára, mely pillanatnyilag legfőbb akadálya széleskörű elterjedésének.

Differenciál-diagnosztikai szempontból fontos még, hogy a leiomyosarcoma hasonló tüneteket okoz, elkülönítése a myomától nem mindig egyszerű, mivel sem a hagyományos ultrahangvizsgálat, sem a CT-technika nem képes biztonsággal differenciálni a két kórképet. A leiomyoma és a leiomyosarcoma biztos elkülönítését csak a laparotomia, illetve a szövettani vizsgálat garantálja (Goto 2002).

A méhtest-ráknak –miként a leiomyomának– egyik legfontosabb tünete a méhűri vérzés. Noha az ultrahangvizsgálat, illetve az MRI képes lehet a méhtestrák és a myoma differenciálására, legbiztosabb módon szövettani vizsgálat segítségével különíthető el a két kórkép.

A petefészek rosszindulatú daganatai leginkább a subserosus lokalizációjú myomák kórismézését nehezíthetik meg, főleg akkor, ha a malignusan átalakult ovariumot, a tuba uterinát és esetleg egyéb képleteket tartalmazó adnexconglomeratum közvetlenül a méh

mellett helyezkedik el. A differenciál-diagnosztikában elsődlegesen az ultrahang, a Doppler-flowmetria, illetve a computer tomographia jelenthet alternatívát.

A benignus ovariumtumorok közül a Brenner-tumor MRI-technikával, míg a dermoid cysták ultrahang-, MRI-, vagy CT-vizsgálattal különíthetők el a leiomyoma uteri-től (McLucas 2008).

Az adenomyosis uteri a méhmyomához nagyon hasonló tüneteket okoz. Transvaginalis ultrahangvizsgálattal adenomyosis esetén a méh egyes területein az echogenitas fokozódása látható, ezenkívül a méh diffúz megnagyobbodása is megfigyelhető, míg leiomyoma uteri mellett a méretbeli növekedés aszimmetrikus, a göb elhelyezkedésének megfelelő. A két kórkép elkülönítésében az MRI-technika jól kiegészítheti az ultrahangtechnika által nyújtott információkat (McLucas 2008).

1.3.6. A leiomyoma uteri kezelése

A leiomyoma uteri therapiájának megválasztásában a beteg kora, családterve, a panaszok súlyossága, a daganat mérete, elhelyezkedése egyaránt mérlegelendő információk.

A konzervatív kezelés lehetőségei közül elsősorban az ún. *farmakológiai therapia* említendő, mely a myomagöb által okozott vérzést csökkenti ugyan, ám a definitív kezelést nem teszi lehetővé. A gyógyszerek közül a fogamzásgátló tabletták, gesztagén-származékok, progeszteronreceptor-antagonisták (pl. *mifepristone*), selectiv progeszteronreceptor-modulátorok (selective progesterone receptor modulator; SPRM) (pl. *ulipristal-acetát* /*Esmya*/; *asoprisnil*), valamint GnRH-agonisták/antagonisták jönnek szóba (Chwalisz 2007; Friedman 1991).

A sebészi kezelés lehetőségei közül a legrégebb alkalmazott eljárás a méheltávolítás. A méheltávolítás javallatai közül a leiomyoma uteri a leggyakoribb (Farquahar 2002). A műtét hasi és hüvelyi úton egyaránt elvégezhető, függően a daganat elhelyezkedésétől, méretétől, illetve a beteg fizikai adottságaitól (pl. *obesitas*).

A myomaenucleatio (myomectomy) szintén a kórkép sebészi megoldását kínálja, azzal a lényeges különbséggel, hogy a méh megkímélése révén a későbbi terhesség(ek) vállalásának esélye megmarad. A beavatkozás hysteroscopia, laparoscopia és laparotomia révén egyaránt elvégezhető (Luciano 2009; Sangha 2015).

A leggyakrabban laparoscopia útján végzett *myolysis* során a myomagöb vérellátását fókuszált, nagy energiaforrás felhasználásával szüntetik meg, s ez a tumor roncsolódását okozza (Goldfarb 2008).

A *cryomyolysis* egy igen alacsony hőmérsékletre hűtött szonda segítségével a myomagöb hyalinos degenerációját idézi elő. Az eljárás – miként a *myolysis* - laparoscopia útján történik, s hatékonysága valamelyest elmarad a *myolysis*-étől.

Az *arteria uterina embolisatioja* (*uterine artery embolization; UAE*) lényege, hogy röntgenvezérelt módon trisacryl-zselatin mikroszemcséket vagy polyvinyl-alkohol particulumokat juttatnak mindkét oldalon az *arteria uterinába*, mely elzáródásukat okozza (Kwan 2015).

Az *arteria uterina laparoscopos occlusioja* (*laparoscopic uterine artery occlusion; LUAO*) során az *arteria uterinák* occlusiójára retroperitonealis megközelítésből kerül sor. A LUAO főleg olyan betegek esetén lehet célravezető, akiknél előzetes műtét kapcsán –pl. kiterjedt adhaesiók miatt- miatt a kismencedei anatómiai viszonyok a megszokottól eltérőek (Holub 2004).

Az *MRI-vezérelt ultrahang* (*MRI-guided focused ultrasound; MRgFUS*) célzott hőenergia segítségével a daganat coagulációs necrosisát okozza, s így roncsolja a myomagöb szövetét. Az ultrahangkészülék által kibocsájtott, nagy energiatartalmú hullámok képesek a hasfalon áthatolni, ezért a beavatkozás elvégzéséhez incisio nem szükséges. Az MRI-technika az ultrahanghullámok pontos irányításában, illetve a kezelés után a myomagöb szöveti hőmérsékletének a megítélésében nyújt segítséget (Han 2013).

1.3.7. A leiomyoma kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai

Három olyan öröklődő betegség ismert, amelynek részjelenségeként méhizomdaganat előfordulhat; a *herediter leiomyomatosis*, a veserák egyik formája, az ún. „*renal cell*” *carcinoma*, illetve a *Reed-szindróma* (MCUL1; multiple cutaneous and uterine leiomyomata) (Kiuru 2001). Az első kettő autosomalis domináns öröklésmenetű kórkép, amelyben a bőr elváltozásai mellett a méh izomdaganata jellegzetes, de nagyobb eséllyel kell számítani a szemölcsös veserák (*papillaris carcinoma*) kialakulására is. Abban mindhárom kórkép közös, hogy kialakulásuk genetikai oka a *fumarát-hidratáz* enzim génjének (1q42.1) a mutációja (Alam 2003), amely a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus működését érinti.

Noha eddig még nem azonosítottak az izoláltan (nem szindróma részeként) jelentkező méh-leiomyoma kialakulásáért felelős gént, a számos tanulmányban leírt családi halmozódás valószínűsíthetővé teszi a genetikai determináció létezését.

1.3.7.1. Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében

Az IGF-2 az egyik legfontosabb növekedési tényező, amely a sejtdifferenciatio endocrin, autocrin és paracrin serkentő hatásával fokozza a méhizom-daganatok növekedését (Hsieh 2010). Noha több vizsgálat felvetette az IGF-2 fokozott képződésének kóroki szerepét a méhizom-daganatok keletkezésében, ám ezt élettanilag és klinikailag sem bizonyították egyértelműen (Rainho 1999).

1.3.7.2. Az apoptoticus gének (Bcl-2 és Bax) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében

Miként a daganatok növekedését általában, a myomák növekedését is a sejtgyparodás és az apoptosis (sejthalál) közötti egyensúly határozza meg. A daganatnövekedés a fokozott sejtosztódás és/vagy a csökkent apoptoticus aktivitás következtében indul meg (Heazell 2011). Az antiapoptoticus géncsoportból a Bcl-2, míg a proapoptoticus gének közül a Bax bír a legjellegzetesebb biológiai hatással; a sejthalál létrejötté – erőteljesen leegyszerűsítve – e két gén egyensúlyának a viszonyától függ. Korábbi vizsgálatok már feltételezték, hogy a méhizom-daganat szövetében a Bcl-2- és a Bax-gén kifejeződése az ép méhizomszövetben mérhetőhöz képest eltér (Wu 2002; Matsuo 1997), bár ezt nagy betegszámú vizsgálatban ezidáig nem bizonyították. A méhizom-daganatokban végzett genetikai vizsgálatok a sejthalál kóroki szerepének a vizsgálatára is irányultak, különös tekintettel a Bcl-2- és a Bax-gén működésére.

A jó- és rosszindulatú daganatok növekedése egyaránt a sejtgyparodás és a sejtpusztulás közötti egyensúly felborulásából adódik, ez pedig a génműködés megváltozásának a következménye. Az irodalmi adatok nem egységesek; mind a pro- mind az antiapoptoticus aktivitás megváltozására vonatkozó kutatási eredmények napvilágot láttak, de olyan publikációk is születtek, melyek leiomyoma uteri esetén az apoptoticus aktivitás változatlanságát igazolták (Bourlev 2003; Dixon 2002).

1.3.7.3. Az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH-1) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében

A myometriumsejtek myofibroblastsejtté történő átalakulásában és így a leiomyoma uteri kifejlődésében az extracellularis mátrix szerkezetének átrendeződése lényeges tényező (Axel

2001). Az A-vitamin biológiailag aktív származékai, a retinoidok számos szövet extracellularis mátrixának a szintézisében, illetve a sejtek közötti adhaesiós kapcsolatok kialakításában vesznek részt. Myomaszövetben is igazolták a retinol-szignalizációs rendszer bizonyos génjeinek az expresszióváltozását, amelyet a kórkép pathogenesisével hoztak összefüggésbe (Catherino 2004).

A retinoidok a táplálékkal jutnak az emberi szervezetbe, ahol retinolészter formájában a májsejtekben raktározódnak; a plazmában retinol formájában egy specifikus transzportfehérjéhez (retinol-binding protein; retinol-kötőfehérje) kötődve szállítódnak. A sejtekbe egy cytoplazmaticus fehérje, az ún. *cellular retinol binding protein* (CRBP) révén jutnak be. (Axel 2001). A sejten belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) (4q23) és az aldehyd-dehidrogenáz-1 (ALDH1) (9q21.13) enzimek segítségével alakul át. A retinsav biológiai hatásainak érvényesülését a retinsavreceptorok (*retinoic acid receptor*; RAR), valamint a *retinoid-X-receptorok* (RXR) szabályozzák; mindkettőnek három altípusa (alfa, béta, gamma) létezik. Valószínű, hogy a myometriumsejtek daganatos elfajulásának megindulásában az RAR- és az RXR-receptorok (Zaitseva 2007), illetve a retinol–retinsav átalakulást katalizáló enzimek (ADH1; ALDH1) szerkezetváltozása fontos szerepet játszik; vagyis a retinoid-szignalizációs rendszer a leiomyoma uteri kialakulásában is részt vesz (Zaitseva 2007).

A myometrialis sejteken belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehyd-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul. Az enzim aktivitásának csökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsavtartalmának mérséklődéséhez vezet, ez a myomasejtek extracellularis mátrixának átalakulásában érvényesíti hatását (Molotkov 2003). Ismert, hogy a retinoidok tumorszuppresszor hatású anyagok, amelyek a klinikai onkológia therapiás eszköztárának a részét képezik; elég, ha csak a szájjüregi, vérképzőszervi vagy emlődaganatokat említjük példaként.

1.3.7.4. A MED12-gén mint etiológiai faktor a leiomyoma uteri hátterében

A MED12 (Xq13.1) azon gének közé tartozik, melyek mutációját a leiomyoma uteri kialakulásával összefüggésbe hozták. A MED12 az RNS-polimeráz II enzimre gyakorolt hatása révén a legtöbb gén transcriptió aktivitását befolyásolja. (Turunen 2014). Egy 2016-ban publikált tanulmány adatai szerint a MED12-gén mutációja csaknem minden harmadik beteg esetén szerepet játszik a myoma kialakulásában (Sadeghi 2016).

1.3.7.5. A protein tirozin-foszfataz non-receptor típus 22 gén (*proten tyrosin phosphatase*

non-receptor-type 22; PTPN22) mint etiológiai faktor a leiomyoma uteri hátterében

Friss vizsgálati adatok felvetik a PTPN22-gén (1p13.2) myomák képződésében játszott kóroki szerepét, mely elsősorban fiatalabb életkorban lehet lényeges etiológiai tényező. A gén megváltozott működése elsősorban az intramuralis lokalizációjú myomák képződésére való hajlamot fokozhatja (*Gloria-Bottini 2015*).

1.3.7.6. Az angiogeneticus gének mint etiológiai faktorok a leiomyoma uteri hátterében

A daganatok növekedése minden esetben jó vérellátást igényel, ami az ellátó érrendszer megfelelő kapacitását teszi szükségessé. Ebből fakadóan a daganatokra az igen intenzív angiogeneticus aktivitás jellemző, mely ezt lehetővé teszi. A leiomyoma uteri kialakulásának hátterében is igazolható az intenzív angiogeneticus aktivitás, mely elsősorban a VEGF, az EGF, a TGF-beta 2, valamint a PDGF (platelet-derived growth factor) (7p22.3) fokozott aktivitása formájában jelenik meg (*Tal 2014*).

1.3.7.7. Epigenetikai mechanizmusok a leiomyoma uteri hátterében

Számos fejlődési rendellenesség, illetve chronicus betegség kóreredete több tényezőtől függ, vagyis a hajlam környezeti kiváltó hatások révén jut érvényre. Az epigenetikai mechanizmusok az alapvető életfolyamatok szabályozásában részt vevő gének működésének a megváltoztatásával fejtik ki hatásukat.

Jelenleg több mint 30 olyan gént ismert, amelyeknek hipermetiláció révén létrejövő funkció csökkenése/gátlása a myomaszövetben egyértelműen igazolható (*Navarro 2012*). E gének közül a *KRT19* (keratin 19; 17q21.2), a *KLF11* (Kruppel-like factor 11; 2p25), a *DLEC1* (deleted in lung and esophageal cancer 1; 3p21.3), a *HOXA5* (homebox 5; 7p15.2), illetve a *CLDN5* (claudin 5; 22q11.21) érdemes a kiemelésre. Ugyanakkor 10 másik gén esetében a hipometilatio fokozódása vezet a myomaképződéshez (pl. *PLP1*, proteolipid1; Xq22, *IL17B*, interleukin 17B; 5q33.1). Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a myomaszöveti mintákban leggyakrabban a promoterrégió hipermetilációja vezet a tumorsuppressor gén átíródásának a gátlásához, és ezzel a daganatképződéshez. Ugyancsak meghatározó pathobiokémiai folyamat a DNS-hipometiláció és a génaktivitás-fokozódás közötti kapcsolat, amely szintén jelentős szerepet játszhat a myomaképződésben (*Navarro 2012*).

A leiomyoma uteri kialakulásában feltehetően kóroki szerepet játszó gének sajátossága, hogy kisebb-nagyobb mértékű működésváltozásuk a sejtdifferentiatio és -proliferatio folyamatát ugyanúgy befolyásolja, mint az apoptosist vagy az extracellularis

mátrix leépülését (*Zavadil 2010*). Ugyanakkor tisztázásra vár, hogy e gének effektorként vagy promoterként vesznek-e részt a myomák keletkezésében és növekedésében.

A leiomyoma uteri kialakulása hátterében azonosítható epigenetikai mechanizmusok között egyre több adat áll a miRNS-ek kapcsán is rendelkezésre. A miRNS21 –egyéb gének mellett- az apopticus Bcl-2, a miRNS-197 az IGFBP-3, a miRNS-27a az IGF-1, míg a miRNS-200 a VEGF-A gének működésére gyakorol hatást (*Karmon 2014*). E micro-RNS-ek expressziós aktivitásának megváltozása mellett egyre több további hasonló epigenetikai változásra derül fény, melyek a leiomyoma uteri összetett kóreredetének genetikai tényezői között jelentősséggel bírhatnak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)
- IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3)
- EGF (epidermal growth factor)
- TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)
- Bax
- Bcl-2
- 11 β -HSD2 (11-beta hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2)
- VEGF-A (vascular endothelial growth factor A)
- Endoglin
- PlGF (placental growth factor)

1. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?
2. Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?
3. Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?
4. Mutat-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a placenta 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2- és vascular endothelial growth factor-A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?

5. Hogyan alakul a méhen belüli növekedésben visszamaradott magzatoknál kialakuló intrauterin fenyegető asphyxia mellett a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 placentaris aktivitása?

2.2. Koraszülés

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)
- IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3)
- Bax
- Bcl-2
- 11 β -HSD2 (11-beta hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2)

6. Mekkora placentaris génaktivitást mutatnak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó méhlepény-mintákon?
7. Mutat-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
8. Van-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestatiós kor között?

2.3. Leiomyoma uteri

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)

- Bax
- Bcl-2
- ADH-1 (alkohol-dehidrogenáz 1)

9. Hogyan változik a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?
10. Igazolható-e génexpressziós aktivitáskülönbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének esetén?
11. Befolyásolja-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást a vizsgált gének esetén?
12. Befolyásolja-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza?

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

3.1.1. *Beteganyag*

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülött születése során nyert méhlepény-szövetminta génexpressziós aktivitását hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születésekor nyert méhlepény-szövetminta génexpressziós eredményeihez. A vizsgált esetekben számos klinikai információt is gyűjtöttünk, melyek közül nem mindegyik került a vizsgálatok során felhasználásra, ugyanakkor további klinikai vizsgálatokhoz még értékes adatokat szolgáltathatnak:

- anyai életkor
- apai életkor
- szülészeti anamnesis
- genetikai anamnesis
- általános orvosi anamnesis
- gestációs kor a szüléskor
- újszülött neme
- várandósság alatti anyai súlygyarapodás
- várandósság alatti anyai BMI-változás
- dohányzás a várandósság alatt
- a várandós születési súlya
- a szülés módja
- esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása
- az újszülött születési súlya
- APGAR-score a szülést követően

A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikus feltételének a becsült magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket a kórkép súlyossági foka alapján 0-5 percentilis, illetve 5-10 percentilis közé eső testsúlyértékeik alapján soroltuk két csoportba; az előbbi esetben súlyos, az utóbbi esetben enyhe intrauterin retardációról beszéltünk (A szakirodalom nem egységes abban a tekintetben, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a 3 vagy 5 percentilisértéket tekinti-e a súlyos intrauterin retardatio határának).

Azon eseteket, amelyekben a méhen belüli növekedési visszamaradás okaként intrauterin infectio, magzati fejlődési rendellenesség, anyai alultápláltság, többes terhesség, esetleg a méhlepény vagy a köldökzsinór valamilyen organicus eltérése igazolható volt, vizsgálatainkból kizártuk. A vizsgálatainkba bevont esetekben kivétel nélkül méhlepényi functiozavar volt feltételezhető.

A vizsgált terhességek befejezésére -az adott esetben rendelkezésre álló klinikai és demográfiai adatoknak megfelelően- per vias naturales, illetve császármetszés révén – vegyesen- került sor.

A fenyegető intrauterin asphyxia diagnosisát cardiotocographiás és/vagy Doppler-flowmetriás vizsgálat révén, illetve meconiumos magzatvíz igazolásával állítottuk fel. Fenyegető magzati oxigénhiány esetén mind a méhen belüli növekedésben visszamaradt, mind a kontrollként szolgáló eutróf magzatok esetében sürgős császármetszésre került sor. A méhlepényi szövetminták feldolgozásakor a szülés módja nem jelentett szelekciós szempontot.

3.1.2. Méhlepény-szöveti mintavétel

A méhlepényből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont várandósok több demográfiai és klinikai adatát összegyűjtöttük (lásd korábban).

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor. A placentaszöveti mintavétel minden esetben a betegek részletes felvilágosítását követően, írásos beleegyezésük birtokában történt.

3.1.3. Génexpressziós vizsgálatok

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének a következők voltak:

- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)
- IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3)
- EGF (epidermal growth factor)
- TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)
- Bax
- Bcl-2
- 11 β -HSD2 (11-beta hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2)
- VEGF-A (vascular endothelial growth factor A)
- Endoglin
- PlGF (placental growth factor)

A vizsgált gének mindegyikénél a méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek placenta-szövetmintáin meghatározott génexpressziós aktivitást viszonyítottuk az eutróf kontrollesetek hasonló értékeihez. Összevetettük a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos (0-5 percentilis súlytartomány), valamint enyhe (5-10 percentilis súlytartomány) eseteiben meghatározható génexpressziót, illetve összehasonlítottuk a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú- és leány újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás-értékeket. A VEGF-A és 11 β -HSD2 esetén a méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttek méhlepény-szöveti génexpressziós mintázatát a szüléskor fennálló gestatiós kor függvényében is vizsgálatuk, ezenkívül utóbbi gén esetén az esetlegesen fennálló fenyegető intrauterin asphyxia tekintetében is vizsgálatuk a génexpressziós aktivitás alakulását.

3.1.3.1. RNS tisztítás és cDNS szintézis

A méhlepény-mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Research) révén az RNS-állományt kinyertük és koncentrációját NanoDrop spektrofotométer (NanoDrop) segítségével meghatároztuk. A reverz transcriptiót (RT) 20 μ l végtérfogatban végeztük el: 5 μ g teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV Reverse

Transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, ezt követően az enzimet 70°C –on 15 percig inaktiváltuk.

3.1.3.2. Valósídejű PCR

A reverz transcriptio reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primerek megtervezésére Primer Express Software (Applied Biosystems) segítségével került sor. A primerek szekvenciáit az 3. táblázat tartalmazza. A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valósídejű PCR reakcióra MX3000 Real-time PCR (Stratagen) készülék segítségével került sor. Az alkalmazott program a következő volt: 40 ciklus, 95°C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primer-bekapcsolódás, lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi *β-actin* génhez (egy esetben *GADPH*-génhez is) normalizáltuk.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert (Stratagen) használtunk. A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatja meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

3. táblázat: A vizsgált génekkel végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
IGF-1	5'-AATAGAGACGGGTTTACC-3'	5'-TGAGGAGAATGATCATGT-3'
(NC_000012)		
IGF-2	5'-AGCAGGTGTGTAAACAGAGG-3'	5'-AGAGGTCCACAGAGCTT-3'
(NC000011)		
IGFBP-3	5'-TTCTGTTTGTGGTGAAGTGA-3'	5'-GATAGGAAGCGACAAGAAAA-3'
(NC000007)		
EGF	5'- AATACCGTTAAGATACAGTGTAGGCACTTTA- 3'	5'-ATCACAACCTCATTTTGGCAAAATC-3'
(NM_001963)		
TGF-β1	5'-CCCAGCATCTGCAAAGCTC-3'	5'-GTCAATGTACAGCTGCCGCA-3'
(NM_000660)		
Bcl-2	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
(NM_000633)		
Bax	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC -3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
(NM_004324)		
11β-HSD2	5'-AGGAAAGCTCATGGGAGGACTAG-3'	5'- ATGGTGAATATCATCATGAAAAAGATTG- 3'
(NC_000016)		
VEGF-A	5'-TGCAGATTATGCGGATCAAACC-3'	5'-TGCATTACATTTGTTGTGCTGTAG-3'
(NC_000006)		
Endoglin	5'-CCACTGCACTTGGCCTACA-3'	5'-GCC CAC TCAAGG ATCTGG-3'
(NM_000118)		
PIGF	5'-CCCAGCATCTGCAAAGCTC-3'	5'-GTCAATGTACAGCTGCCGCA-3'
(NC_0000149)		
β-Actin	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
(M10277)		
GADPH	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGT-3'
(JN038570)		

3.1.3.3. Statisztikai elemzés

A méhlepény-szövetmintákon, az egyes vizsgált gének expressziós aktivitásának kiszámításához kétmintás t próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterthwaite korrekcióval végeztük.

A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük:

- (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke >1 , $p < 0,05$;
- (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke <-1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke $<1, >-1$, $p < 0,05$.

Minden statisztikai kiértékelésre GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtunk.

A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez Spss-programcsomag felhasználásával alkottunk modelleket. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót - dichotóm függő változóink miatt-, variancia-analízist (ANOVA) és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén igazoltunk.

3.2. Koraszülés

3.2.1. Beteganyag

A vizsgálatok során 104 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán világra jött koraszülött születése során nyert placenta-szövetminta génexpressziós eredményeit viszonyítottuk 140 érett újszülött születésekor vett méhlepény-szövetminta génexpressziós eredményeihez. A génexpressziós vizsgálatok mellett a beteganyagra vonatkozó klinikai és demográfiai adatok, információk feldolgozására is sor került. A koraszülés diagnózisát azon esetekben állítottuk fel, melyekben a várandósság a 37. gestációs hét előtt ért véget és/vagy az újszülött születési súlya 2500 gramm alatt volt. A vizsgálatokból kizártuk a koraszülés indukált eseteit; a kutatásba bevont

várandósoknál a szülés spontán méhtevékenység és/vagy idő előtti burokrepedés révén indult meg. Ugyancsak kizárásra kerültek azon esetek is, melyekben a koraszülés ikerterhességhez, congenitalis malformatióhoz, magzati chromosoma-rendellenességhez, a placenta tapadási vagy beágyazódási rendellenességéhez, esetleg a várandós veleszületett genitális fejlődési rendellenességéhez társult.

A vizsgált esetekben a szülés – a szülészeti szempontoknak és protokollnak megfelelően - hüvelyi úton, illetve császármetszéssel ment végbe. A nyert méhlepény-szöveti minták feldolgozásakor a szülés módja nem volt releváns szempont.

A vizsgált esetekben számos klinikai információ gyűjtésére is sor került, melyek közül nem mindegyik került a vizsgálatok során felhasználásra, ugyanakkor további klinikai vizsgálatokhoz még értékes adatokat szolgáltathatnak:

- anyai életkor
- apai életkor
- szülészeti előzmény
- genetikai előzmény
- általános orvosi előzmény
- egyéb betegségek
- anya születési súlya
- gestációs kor a szüléskor
- magzat neme
- súlygyarapodás a terhesség alatt
- BMI-változás a terhesség alatt
- hüvelyi Streptococcus-B fertőzés a harmadik trimeszterben
- anyai dohányzás
- szénhidrátanyagcsere-zavar a várandósság alatt
- egyéb terhespathologiai kórkép a terhesség alatt
- az újszülött születési súlya
- Apgar-score a szülést követően

3.2.2. Méhlepény-szöveti mintavétel

A placentából történő szövetminta-vétel során kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk.

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor. A vizsgálatokhoz való hozzájárulásukat, előzetes részletes tájékoztatást követően a várandósok a beleegyező nyilatkozat kitöltésével, aláírásukkal erősítették meg.

3.2.3. *Génexpressziós vizsgálatok*

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének a következők voltak:

- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)
- IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3)
- Bax
- Bcl-2
- 11β-HSD2 (11-beta hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2)

A vizsgált gének mindegyikénél a koraszülött újszülöttek placenta-szövetmintáin meghatározott génexpressziós aktivitást viszonyítottuk az érett, kontrollesetek hasonló értékeihez. Összehasonlítottuk a koraszülötként világra jött fiú- és leány újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás-értékeket. Végül megvizsgálatuk a fenti gének expressziós aktivitását a koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a szüléskor fennálló gestációs kor függvényében.

3.2.3.1. *RNS tisztítás és cDNS szintézis*

A méhlepény-mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Research) révén a teljes RNS-állomány kinyerésére került sor; annak koncentrációját NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop) határoztuk meg. A reverz transcriptiót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. Ezután a reakcióelegy 2 órás, 42°C-on történő inkubációja következett, végül az enzimet 70°C-on 15 percig inaktiváltuk.

3.2.3.2. Valósídejű PCR

A reverz transcriptió reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primer megtervezésére a Primer Express Software (Applied Biosystems) alkalmazásával került sor. A primerek szekvenciáit az 4. táblázat tartalmazza. A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol, gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. A PCR-reakciók során alkalmazott program a következő volt: MX3000 Real-time PCR (Stratagen) készülék segítségével 40 ciklus, 95°C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primer-bekapcsolódás, lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi *β-actin* génhez normalizáltuk.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert (Stratagen) használtunk. A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatja meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

4. táblázat: A vizsgált génekkel végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
IGF-1	5'-AATAGAGACGGGTTTTACC-3'	5'-TGAGGAGAATGATCATGT-3'
(NC_000012)		
IGF-2	5'-AGCAGGTGTGTAAACAGAGG-3'	5'-AGAGGTCCCACAGAGCTT-3'
(NC000011)		
IGFBP-3 (	5'-TTCTGTTTGTGGTGAAGTGA-3'	5'-GATAGGAAGCGACAAGAAAA-3'
NC000007)		
Bcl-2	5'- ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
(NM_000633)		
Bax	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC - 3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
(NM_004324)		
11β-HSD2	5'- AGGAAAGCTCATGGGAGGACTAG- 3'	5'- ATGGTGAATATCATCATGAAAAAGATTC- 3'
(NC_000016)		
β-Actin	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
(M10277)		

3.2.3.3. Statisztikai elemzés

A méhlepény-szövetmintákon, a vizsgált gének expressziós értékeinek kiszámítása kétmintás t próba segítségével történt (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterhwaite korrekcióval végeztük.

A génexpressziós értékek értelmezésére a következők alapján került sor:

- (1) túl működés: ha a számított adat Ln értéke >1 , $p < 0,05$;
- (2) alul működés: ha a számított adat Ln értéke < -1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke <1 , > -1 , $p < 0,05$.

A statisztikai analízishez a GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtuk.

A demográfiai és klinikai adatok analízise a matematikai statisztika eszközszerrendszerének alkalmazásával az Spss-programcsomag segítségével történt. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót - dichotóm függő változóink miatt -,

variancia-analízist (ANOVA) és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén fogalmaztunk meg.

3.3. Leiomyoma uteri

3.3.1. Beteganyag

A vizsgálatban 2010. május 1. és 2011. október 31. között a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 101, leiomyoma uteri miatt műtéten átesett beteg műtéti anyagából származó szövetminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 110 egyéb (nem onkológiai) javallat alapján méheltávolításon átesett nő műtéti preparátumából nyert szövetminta génexpressziós értékeihez. A leiomyoma uteri praeoperatív diagnosisának felállítására bimanualis vizsgálat és ultrahang-vizsgálat (szükség esetén egyéb képalkotó eljárás) révén került sor. A választott műtét típusát a beteg életkora, esetleges további családterve, a myomagöb(ök) elhelyezkedése, mérete és száma függvényében, a beteg kérését is figyelembe véve választottuk meg. A génexpressziós vizsgálatok szempontjából a műtét típusa (hüvely méheltávolítás, hasi méheltávolítás, myomectomy) nem volt szelekciós szempont. A génexpressziós vizsgálati eredmények értékelésénél csak azokat az eseteket vettük figyelembe, melyekben a leiomyoma uteri diagnosisát a postoperatív histopathologiai vizsgálat is megerősítette. Kontrollként csak olyan eseteket használtunk, melyekben a hysterectomy javallatát nem leiomyoma uteri vagy malignus elváltozás jelentette; e kritériumok megvalósulását minden esetben postoperatív szövettani vizsgálattal ellenőriztük.

A genetikai vizsgálatba bevont betegek következő klinikai, és demográfiai adatai kerültek összegyűjtésre (ezek közül nem minden adat került felhasználásra):

- életkor
- leiomyoma uteri-re vonatkozó családi előzmény
- menarche időpontja
- terhességek száma
- szülések száma és módja

- a terhesség(ek)et követően a lactatiós időszak(ok) (összesített) hossza
- sikertelen terhességek (spontán vetélés, missed abortion, méhen belüli elhalás)
- orális anticoncipiensek alkalmazása és annak hossza (összesen)
- a műtét előtti ultrahangvizsgálat tartalma
- a myomagöbök száma, mérete és elhelyezkedése
- az elvégzett műtét típusa
- a szövettani vizsgálat eredménye
- az előzményben szereplő terhességek összesített hossza (várandósságonként átlagosan 37 hétnyi gestatiós időtartammal kalkuláltunk. A spontán vetéléssel vagy terhesség-megszakítással végződött terhességek időtartamát –tekintettel rövideksükre- nem vettük figyelembe).

3.3.2. Myomaszövet-mintavétel

Myomectomy esetén az eltávolított daganatból –lehetőség szerint- 1x1x1 cm (1 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. Több myomagöb eltávolítása esetén minden rezekált daganatból mintát nyertünk; az egyes myomagöb-mintákon mért génexpressziós eredményeket átlagoltuk és azt egy végső értéként vettük figyelembe. Hysterectomy esetén –amennyiben erre lehetőség nyílt- a szövetmintát a myomagöbből nyertük; ha erre nem volt mód (a myomagöb környezetétől nem volt jól elkülöníthető) a szövetminta-vétel kapcsán kb. 6-8 cm³ térfogatú uteruszövetet távolítottunk el a fundus uteri területéről. A kontrollokban a 2x2x2 cm-es méhszövet-mintát szintén a méhfenék területéről nyertük.

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor. Az elvégzett vizsgálatokhoz való hozzájárulásukat, előzetes részletes tájékoztatást követően a betegek a beleegyező nyilatkozat kitöltésével, aláírásukkal erősítették meg.

3.3.3. Génexpressziós vizsgálatok

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének a következők voltak:

- IGF-2 (insulin-like growth factor 2)

- Bax
- Bcl-2
- ADH-1 (alkohol-dehidrogenáz 1)

Vizsgálataink során elemeztük, hogy miként változott a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest. Ugyancsak vizsgáltuk, hogy igazolható volt-e génexpressziós aktivitás-különbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének tekintetében. Vizsgálati szempont volt az is, hogy befolyásolta-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást? Végül áttekintettük, hogy a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követően a lactációs időszak(ok) hossza befolyásolta-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását?

3.3.3.1. RNS-tisztítás és cDNS-szintézis

A méhlepény mintákból Nucleospin RNA II microprep kit (Macherey-Nagel) segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük, s koncentrációját NanoDrop spektrofotométerrel határoztuk meg. A reverz transcriptiót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 200 U Super-Script™ II RNase H-Reverse Transcriptase enzim (Invitrogen) és 1x-es puffer (Invitrogen) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, majd az enzimet 70°C-on 15 percig inaktívtuk.

3.3.3.2. Valósídejű PCR

A reverz transcriptio reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (a primerek szekvenciáit az 5. táblázat tartalmazza). A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol, gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valósídejű PCR reakcióra MX3000 Real-time PCR (Stratagen) készülék segítségével a következő program szerint került sor: 40 ciklus, 95°C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primer-bekapcsolódás, lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig.

Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi β -actin- és GAPDH-génekhez normalizáltuk.

A génexpressziós értékek kiszámításához Stratagen MX3000 real time PCR szoftvert (Stratagen) használtunk.

A küszöb-ciklusszám (threshold cycle, Ct) azt a reakcióidőt (real-time PCR ciklus időt) jelenti, amikor a kiértékelő szoftver az alapjeltől jól elkülöníthető fluoreszcens jelemelkedést érzékel. A delta Ct érték (ΔCt) a vizsgált mintán mért célgén és belső kontrollgén Ct értéke közötti különbséget ($\Delta Ct = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{belső kontroll gén}}$) demonstrálja. Az α -érték két különböző minta esetében a célgén relatív különbségét ($\Delta Ct_{\text{minta 1}} - \Delta Ct_{\text{minta 2}}$) jellemzi. A 2^{α} érték természetes alapú logaritmus mutatja meg, hogy a célgén-RNS relatív mennyisége hogyan viszonyul egymáshoz a két vizsgálati minta között.

5. táblázat: A vizsgált génekkel végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
IGF-2 (NC000011)	5'-AGCAGGTGTGTAAACAGAGG-3'	5'-AGAGGTCCCACAGAGCTT-3'
Bcl-2 (NM_000633)	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
Bax (NM_004324)	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC -3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
ADH (NG_011435)	5'-GATTAGTAGCAAAACCCTCAAATAC-3'	5'- CTAACCATGTGGTCATCTGCG -3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
GADPH (JN038570)	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGT-3'

3.3.3.3. Statisztikai elemzés

A génexpressziós eredmények feldolgozása kétmintás t próba alkalmazásával történt (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokokat Welch-Satterhwaite korrekcióval határoztuk meg.

A kapott génexpressziós értékek értelmezése a következő módon történt:

- (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke >1 , $p < 0,05$;
- (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke < -1 , $p < 0,05$;
- (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke <1 , > -1 , $p < 0,05$.

Minden statisztikai kiértékelésre GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtunk.

A demográfiai és klinikai adatok elemzésére az Spss-programcsomag felhasználásával került sor. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót - dichotóm függő változóink miatt -, variancia analízist (ANOVA) és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén láttunk igazoltnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

4.1.1. Kliniko-demográfiai adatok

4.1.1.1. Az anyai életkor és a terhességi kor alakulása

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttet világra hozó várandósok életkori mediánértéke $30,8 \pm 4,3$ évnek adódott, szemben a kontrollcsoport (eutróf újszülöttet szülő várandósok) $31,4 \pm 3,1$ éves adatával ($p > 0,05$).

A szüléskor fennálló gestatiós kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén $36 \pm 3,1$ hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán $38 \pm 1,8$ hétnek bizonyult ($p > 0,05$).

4.1.1.2. A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás IUGR esetén

A méhen belüli növekedésben visszamaradott és eutróf újszülöttet világra segítő várandósok terhesség alatti súlygyarapodása, illetve Body Mass Index-ük (BMI) változása szignifikáns különbséget mutatott. Az eutróf magzatot világra hozó várandósok átlagos terhesség alatti súlygyarapodása 14,8 kg-nak, míg a retardált magzatot viselő várandósoké 10,9 kg-nak bizonyult ($p < 0,05$). A várandósság alatti BMI-változás a retardált újszülöttet világra hozó nőknél 4,1-nek, míg a kontrollcsoportban 5,3-nak bizonyult ($p < 0,05$).

4.1.1.3. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása

A 101 intrauterin retardációval világra jött újszülöttből 64 leány, 37 fiú volt (fiú:leány arány: 0,58), míg a kontrollcsoportban a fiú:leány arány 1,09-nek bizonyult (fiú: 73 leány 67) ($p < 0,05$).

4.1.1.4. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek között az intrauterin retardatio súlyosságának megoszlása

A súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek aránya 30,7%-nak (n=31), míg az enyhébb (5-10 percentilis) fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak (n=80) bizonyult.

4.1.1.5. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának összefüggése a várandósság alatti anyai súlygyarapodással

A várandósság alatti 3-9, illetve 14-17 kilogramm közé eső anyai súlygyarapodás esetén szignifikánsan gyakrabban fordult elő az intrauterin retardatio súlyosabb formája (újszülött 0-5 percentilis között), mint azon várandósok körében, akiknek terhesség alatti testsúlynövekedése 10-13 kg közötti volt ($p<0,05$).

4.1.1.6. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának összefüggése az anya születési súlyával.

Az anya születési súlyát tekintve igazolást nyert, hogy a 0-5 percentilis közötti születési súlyú újszülöttet világra hozó nők születéskori testsúlya (medián: 2830 ± 230 gramm) szignifikánsan alacsonyabb, mint azon terheseké, akik 5-10 percentilis közötti születési súllyal születő újszülötteknek adtak életet (medián: 3120 ± 195 gramm) ($p<0,05$).

4.1.1.7. A császármetszés-frekvencia alakulása intrauterin retardációval járó terhességekben; a fenyegető intrauterin asphyxia mint műtéti javallat az IUGR-ben szenvedő magzatok esetén

A magzat méhen belüli növekedési visszamaradásával járó terhességek 38,6%-a per vias naturales szüléssel (39 eset), illetve 61,4%-a (62 eset) császármetszéssel ért véget ($p<0,05$). A 62 császármetszés kétharmadában (66,1%; 41 eset) a műtetre fenyegető intrauterin asphyxia miatt került sor. A kontrollcsoportban a sectio caesarea aránya 38,7%-nak (51 eset), míg a hüvelyi szülés aránya 61,3%-nak (89 eset) bizonyult. A fenyegető magzati asphyxia műtét indikációként a kontrollcsoportban 23 esetben (45,2%) merült fel.

4.1.2. Génexpressziós eredmények

4.1.2.1. Az insulin-like growth factor 1 és 2, (IGF-1, IGF-2), illetve az insulin-like growth factor kötőfehérje 3 (insulin-like growth factor binding protein 3; IGFBP-3) méhlepény-

szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepényszöveti mintákban az IGF-2, illetve IGFBP-3 gén szignifikáns túlműködése volt igazolható az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (6. táblázat). Az IGF-1 gén placentaris expressziója intrauterin retardatio esetén a kontrollcsoportot képező eutróf magzati növekedéssel járó esetekhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

6. táblázat Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
IGF-1	$3,18 \pm 0,82$	$3,10 \pm 0,7$	$0,08 \pm 0,5$	0,05	működésében nem változott
IGF-2	$4,56 \pm 0,93$	$2,14 \pm 0,48$	$2,42 \pm 0,57$	1,67	túlműködött
IGFBP-3	$4,82 \pm 0,76$	$2,57 \pm 0,64$	$2,25 \pm 0,43$	1,55	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$;

$n_{\text{eutrof}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.2. Az epidermal growth factor (EGF) méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

Az EGF gén expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns alulműködést mutatott (7. táblázat).

7. táblázat Az EGF génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
EGF	$1,63 \pm 0,59$	$3,37 \pm 0,62$	$-1,74 \pm 0,77$	-1,34	alulműködött

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.3. A transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

A TGF- β 1 gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli növekedési visszamaradással járó és 140 eutróf magzattól származó méhlepény vizsgálata alapján került sor (8. táblázat); az IUGR-rel járó terhességekből származó méhlepény-szöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest a TGF- β 1 szignifikáns működésváltozása nem volt megfigyelhető.

8. táblázat A TGF- β 1 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
TGF-β1	$1,97 \pm 0,71$	$1,73 \pm 0,54$	$0,24 \pm 1,02$	0,16	működésében nem változott

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.4. A Bax- és Bcl-2-gének méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

Az apoptosist stimuláló Bax-gén expressziójában a méhlepény-szöveti mintákban szignifikáns aktivitásváltozás nem volt detektálható, vagyis a placentaris Bax proapoptoticus gén méhen belüli retardációval járó terhességekből származó méhlepény-mintákban ugyanolyan aktivitással működött, mint eutróf terhességek esetén. Az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban az eutróf terhességekből származó kontrollmintákhoz képest szignifikáns alulműködést mutatott (9. táblázat).

9. táblázat A Bax és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
Bax	$3,18 \pm 0,63$	$4,04 \pm 0,67$	$-0,86 \pm 0,39$	0,13	működésében nem változott
Bcl-2	$4,48 \pm 0,82$	$6,32 \pm 0,86$	$-1,84 \pm 0,81$	-1,83	alulműködött

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.1.2.5. A 11β -hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 (11β -HSD2) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött újszülöttektől származó méhlepényi szövetmintákban a 11β -HSD2 génjének szignifikáns alulműködése volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (10. táblázat).

10. táblázat A 11 β -HSD2 génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
11 β -HSD2	5,32 $\pm$ 0,57	7,18 $\pm$ 0,92	-1,86 $\pm$ 0,78	-1,96	alulműködött

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.1.2.6. A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a VEGF-A gén az eutróf magzatok placentaris génexpressziójához képest szignifikáns túlműködést mutatott (11. táblázat).

11. táblázat A VEGF-A génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
VEGF-A*	3,24 $\pm$ 0,72	1,27 $\pm$ 0,7	1,97 $\pm$ 0,41	1,36	túlműködött
VEGF-A**	4,02 $\pm$ 0,68	1,76 $\pm$ 0,81	2,26 $\pm$ 0,77	1,56	túlműködött

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$; A: $\Delta C_{t_{\text{érett}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\text{GADPH}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$; B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\text{GADPH}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

*Kontroll gén β -aktin;

** Kontroll gén GAPDH;

4.1.2.7. Az endoglin (CD 105) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek születésekor nyert méhlepény-szövetmintákban az endoglin gén méhlepényi expressziója az eutróf magzatok placentaris génaktivitásához képest szignifikáns túlműködést mutatott (12. táblázat).

12. táblázat Az endoglin génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
endoglin	$5,02 \pm 0,63$	$2,57 \pm 0,59$	$2,45 \pm 0,73$	1,69	túlműködött

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.1.2.8. A placental growth factor (PlGF) gén méhlepény-szöveti génexpressziójának alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

Az intrauterin retardációban szenvedő magzatok születésekor nyert méhlepény-szövetminták PlGF génexpressziós aktivitása az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott (13. táblázat).

13. táblázat A PlGF génexpressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
PlGF	$3,68 \pm 0,76$	$2,34 \pm 0,56$	$1,34 \pm 0,78$	0,92	működésében nem változott

A: $\Delta C_{t_{\text{eutróf}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

B: $\Delta C_{t_{\text{IUGR}}} = C_{t_{\text{vizsgált gén}}} - C_{t_{\beta\text{-actin}}}$;

C: $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$;

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

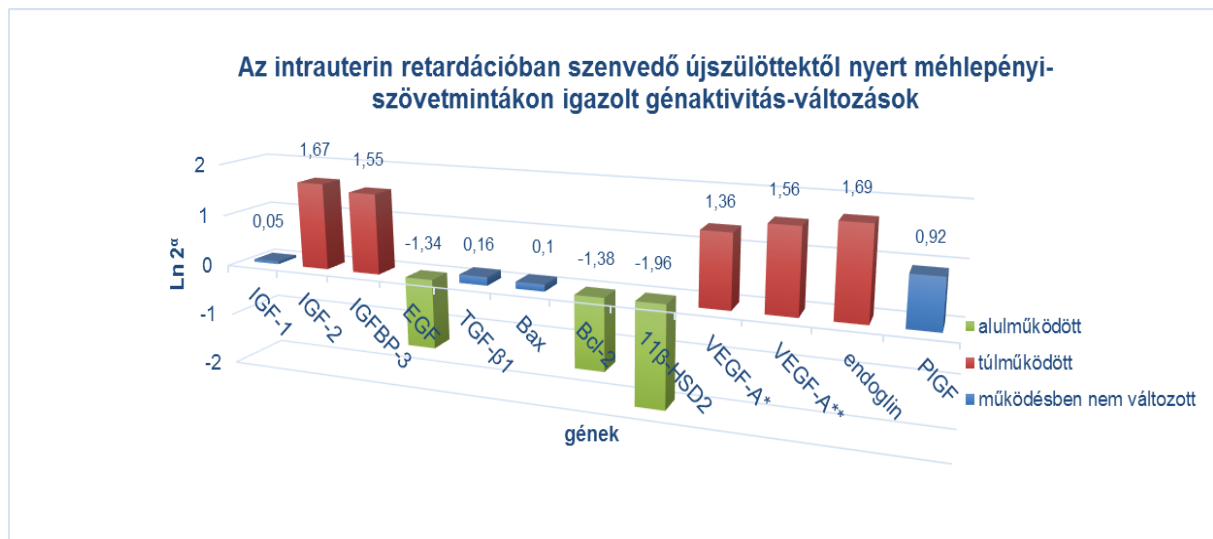
4.1.2.9. Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok számos alapvető biológiai funkció módosulását igazolták. Az eredmények alapján az energetikai folyamatok megváltozása (IGF-2, IGFBP-3: túlműködés) mellett a differentiatio és a proliferatio genetikai szabályozásának megváltozása (EGF: alulműködés) szintén észlelhető volt. Ugyancsak módosult az apoptoticus aktivitás (Bcl-2: alulműködés), miként az angiogenesis szabályozásában részt vevő fontosabb gének placentaris aktivitása is megváltozott (VEGF-A, endoglin: túlműködés). Végül, de nem utolsósorban a steroid-anyagcsere szabályozásában részt vevő vizsgált gén működése is szignifikáns módosulást mutatott (11 β -HSD2). (Természetesen a vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének módosulására). A 14. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

14. táblázat. Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-1	nem változott
	IGF-2	túlműködött
	IGFBP-3	túlműködött
Differentiatio, proliferatio	EGF	alulműködött
	TGF- β 1	nem változott
Apoptosis	Bax	nem változott
	Bcl-2	alulműködött
Szteroid-anyagcsere	11 β -HSD2	alulműködött
Angiogenesis	VEGF-A	túlműködött
	Endoglin	túlműködött
	PlGF	nem változott

1. ábra. Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások



4.1.2.10. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis-tartomány) az IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 gének placentaris aktivitása szignifikáns különbséget az enyhe méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (5-10 percentilis-tartomány) újszülöttek méhlepényi szövetmintáin mért génaktivitáshoz képest nem mutatott (15. táblázat).

15. táblázat Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^a$	Génexpressziós változás
IGF-1	$3,20 \pm 0,72$	$2,98 \pm 0,70$	$0,22 \pm 0,39$	0,15	működésében nem változott
IGF-2	$1,95 \pm 0,40$	$2,35 \pm 0,60$	$-0,40 \pm 0,42$	0,47	működésében nem változott
IGFBP-3	$2,80 \pm 0,81$	$2,30 \pm 0,47$	$0,5 \pm 0,60$	0,34	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.11. Az EGF gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis-tartomány) az EGF-gén expressziós aktivitása az intrauterin retardatio enyhébb eseteiben (5-10 percentilis-tartomány) mért génműködéshez képest szignifikáns különbséget nem mutatott (16. táblázat).

16. táblázat Az EGF gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
EGF	$2,17 \pm 0,65$	$2,29 \pm 0,54$	$-0,12 \pm 0,65$	0,63	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{vizsgált\ gén\ enyhe\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_B = Ct_{vizsgált\ gén\ súlyos\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$;

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.12. Az TGF- $\beta 1$ gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó méhlepény-szövetminták TGF- $\beta 1$ -génaktivitása az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paraméteréhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott (17. táblázat).

17. táblázat A TGF- $\beta 1$ gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
TGF-$\beta 1$	$3,07 \pm 0,58$	$2,60 \pm 0,61$	$0,47 \pm 0,88$	0,32	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{vizsgált\ gén\ enyhe\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_B = Ct_{vizsgált\ gén\ súlyos\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$;

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.13 A Bax- és Bcl-2 gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli retardatio súlyosságát illetően, a génexpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó méhlepény-szövetek Bax-génre és Bcl-2 génre vonatkozó működését tekintve szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttek hasonló paramétereikhez képest nem mutattak (18. táblázat).

18. táblázat A Bax- és Bcl-2 gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
Bax	$4,32 \pm 0,46$	$3,76 \pm 0,30$	$0,56 \pm 0,28$	0,38	működésében nem változott
Bcl-2	$6,92 \pm 0,58$	$5,7 \pm 0,64$	$1,22 \pm 0,53$	0,84	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.14. A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepény-szöveti génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis-tartomány) a nyert méhlepény-szövetminták 11 β -HSD2-génre vonatkozó aktivitása az enyhébb intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek (5-10 percentilis-tartomány) génexpressziós értékeihez képest szignifikáns különbséget nem mutatott (19. táblázat).

19. táblázat A 11 β -HSD2-gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5 -10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
11 β -HSD2	$7,34 \pm 0,77$	$7,02 \pm 0,81$	$0,32 \pm 0,65$	0,22	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.15. A VEGF-A gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis súlytartomány) a méhlepény-szöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása a kórkép enyhébb formájában (5-10 percentilis-súlytartomány) szenvedő újszülöttek VEGF-A génexpressziós aktivitásához képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott (20. táblázat).

20. táblázat A VEGF-A-gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR) két kontrollgénhez viszonyítva (* β -actin kontrollgén; **GADPH kontrollgén)

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
VEGF-A*	$1,45 \pm 0,64$	$1,20 \pm 0,52$	$0,25 \pm 0,51$	0,17	működésében nem változott
VEGF-A**	$1,62 \pm 0,45$	$1,054 \pm 0,8$	$0,57 \pm 0,37$	0,39	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

* $\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

** $\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\text{GADPH}}$

* $\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

** $\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\text{GADPH}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$;

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

* β -aktin kontrollgén; **GADPH kontrollgén

4.1.2.16. Az endoglin gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának a placentaris endoglin génexpressziós aktivitására gyakorolt hatását illetően, a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekéhez képest nem mutatott (21. táblázat).

21. táblázat Az endoglin-gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
Endoglin	$5,82 \pm 0,49$	$5,86 \pm 0,56$	$-0,04 \pm 0,54$	0,67	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

4.1.2.17. A *PIGF* gén méhlepény-szöveti génaktivitása a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó placentaszövet-mintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A súlyos (0-5 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták *PIGF* génexpressziós aktivitása az enyhébb, 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttek génexpressziós értékéhez képest szignifikáns csökkenést mutatott (22. táblázat).

22. táblázat A *PIGF*-gén expressziójának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának a függvényében (A: 5-10 percentilis-tartomány - enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis-tartomány - súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
PIGF	$4,37 \pm 0,51$	$6,22 \pm 0,53$	$-1,85 \pm 0,62$	-1,89	alulműködött

A: 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{vizsgált gén enyhe IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{vizsgált gén súlyos IUGR-ben}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_A - \Delta Ct_B$

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

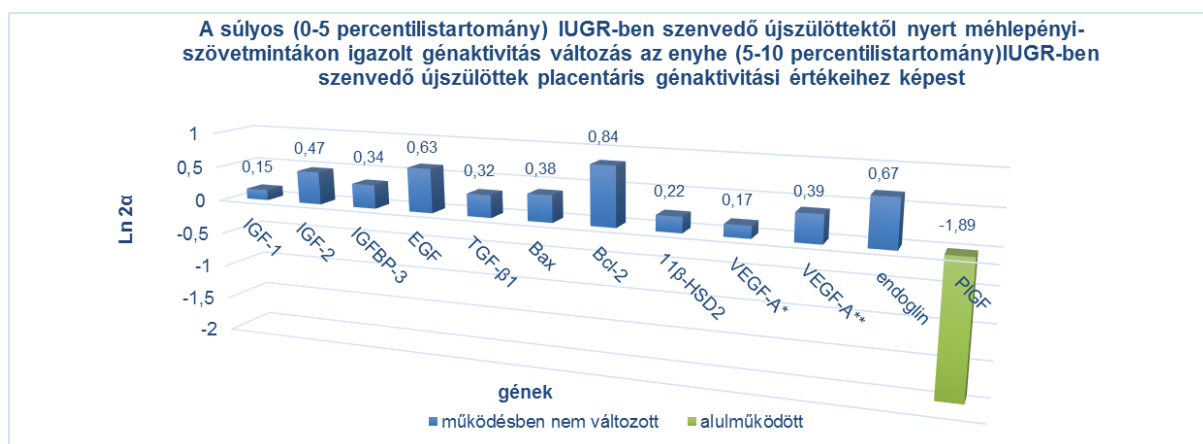
4.1.2.18. A súlyos (0-5 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változás az enyhe (5-10 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génaktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

A súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok a legtöbb biológiai funkció tekintetében a kórkép enyhe változatában szenvedő újszülöttek méhlepény-szöveti mintájának génexpressziós aktivitásához képest szignifikáns működésváltozást nem igazoltak; kivételt az angiogenesis szabályozásában részt vevő placentál growth factor génje jelentett, melynek szignifikáns alulműködése volt észlelhető. Megjegyzendő: az angiogenesis szabályozásában részt vevő két további vizsgált gén (VEGF-A, endoglin) aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságával szignifikáns összefüggést nem mutatott. (Ismét meg kívánom jegyezni, hogy a vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, esetleges működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására). A 23. táblázat a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának és a vizsgált gének expresszióváltozásainak igazolt összefüggéseit foglalja össze.

23. táblázat. A súlyos (0-5 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változás az enyhe (5-10 percentilis-tartomány) méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentaris génaktivitás-értékeihez képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-1	nem változott
	IGF-2	nem változott
	IGFBP-3	nem változott
Differentiatio, proliferatio	EGF	nem változott
	TGF- β 1	nem változott
Apoptosis	Bax	nem változott
	Bcl-2	nem változott
Steroid-anyagcsere	11 β -HSD2	nem változott
Angiogenesis	VEGF-A	nem változott
	Endoglin	nem változott
	PlGF	alulműködött

2. ábra. A súlyos (0-5 percentilis-tartomány) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változás az enyhe (5-10 percentilis-tartomány) méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentalis génaktivitási értékeihez képest



4.1.2.19. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiú újszülött esetén az IGF-1 és IGFBP-3 gének méhlepényi expressziója nemtől függő szignifikáns változást nem mutatott, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó méhlepény-szövetben az IGF-2 gén túlműködése volt igazolható (24. táblázat).

24. táblázat Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentalis génexpressziós aktivitáshoz képest (A:fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	Ln 2 ^α	Génexpressziós változás
IGF-1	3,36 ± 0,33	2,84 ± 0,50	0,52 ± 0,39	0,36	működésében nem változott
IGF-2	2,88 ± 0,60	1,40 ± 0,35	1,48 ± 0,70	1,02	túlműködött
IGFBP-3	3,12 ± 0,93	2,02 ± 0,68	1,10 ± 0,71	0,76	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

kontrollgén: β -actin

4.1.2.20. Az EGF gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány- és fiú újszülöttek méhlepény-szöveti EGF génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott (25. táblázat).

25. táblázat Az EGF gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentalis génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
EGF	$4,76 \pm 0,43$	$4,12 \pm 0,51$	$0,64 \pm 0,34$	0,44	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

kontrollgén: β -actin

4.1.2.21. A TGF- β 1 gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány-, illetve fiú újszülöttek placentaris TGF- β 1 génexpressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (26. táblázat).

26. táblázat A TGF- β 1 gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
TGF-β1	$3,89 \pm 0,37$	$4,06 \pm 0,54$	$-0,17 \pm 0,93$	0,60	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.1.2.22. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány-, illetve fiú újszülöttek placentaris Bax- és Bcl-2 génexpressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (27. táblázat).

27. táblázat A Bax- és Bcl-2 gének expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
Bax	$3,26 \pm 0,24$	$2,65 \pm 0,56$	$0,69 \pm 0,34$	0,47	működésében nem változott
Bcl-2	$3,32 \pm 0,76$	$2,42 \pm 0,66$	$0,90 \pm 0,67$	0,62	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$;

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

kontrollgén: β -actin

4.1.2.23. A 11 β -HSD2 gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

Az intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepény-szöveti 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (28. táblázat).

28. táblázat A 11 β -HSD2 gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
11β-HSD2	$7,01 \pm 0,73$	$6,87 \pm 0,70$	$0,14 \pm 0,51$	0,09	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$;

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.1.2.24. A VEGF-A gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepény-szöveti VEGF-A gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (29. táblázat).

29. táblázat A VEGF-A gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
VEGF-A*	$3,23 \pm 0,56$	$2,05 \pm 0,75$	$1,18 \pm 0,71$	0,81	működésében nem változott
VEGF-A**	$3,52 \pm 0,61$	$2,74 \pm 0,80$	$0,78 \pm 0,67$	0,54	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

* $\Delta Ct_A = Ct_{vizsgált\ gén\ enyhe\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$

** $\Delta Ct_A = Ct_{vizsgált\ gén\ enyhe\ IUGR-ben} - Ct_{GADPH}$

* $\Delta Ct_B = Ct_{vizsgált\ gén\ súlyos\ IUGR-ben} - Ct_{\beta-actin}$

** $\Delta Ct_B = Ct_{vizsgált\ gén\ súlyos\ IUGR-ben} - Ct_{GADPH}$

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$;

$n_{leány} = 61$; $n_{fiú} = 40$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

* β -aktin kontrollgén; **GADPH kontrollgén

4.1.2.25. Az endoglin gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek placentaris endoglin génexpressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (30. táblázat).

30. táblázat Az endoglin gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
endoglin	$4,22 \pm 0,51$	$4,46 \pm 0,43$	$-0,24 \pm 0,54$	0,56	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$;

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.1.2.26. A PlGF gén expressziós aktivitásának alakulása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó méhlepény-szöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi PlGF-gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (31. táblázat).

31. táblázat A PlGF gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
PlGF	$5,01 \pm 0,64$	$3,97 \pm 0,41$	$1,04 \pm 0,80$	0,72	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepény-minta

$\Delta Ct_{leány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

$\Delta Ct_{fiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{fiú} - \Delta Ct_{leány}$;

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.1.2.27. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása a leány újszülöttektől nyert

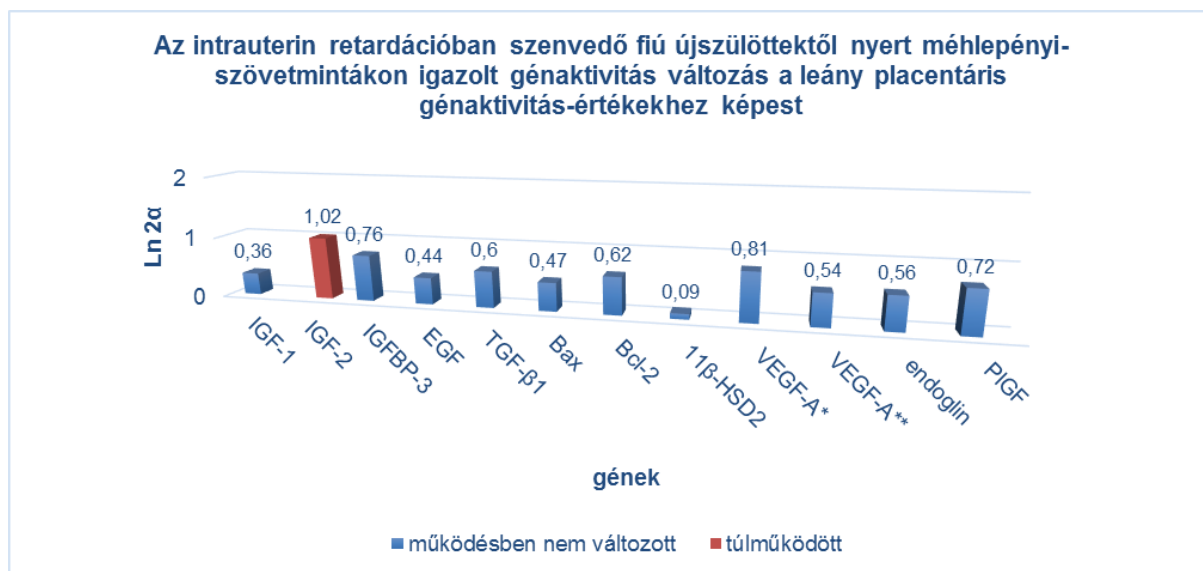
méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok az újszülött nemével -egy gént kivéve- összefüggést nem mutattak; az IGF-2 génjének szignifikáns túlműködése a fiú újszülöttektől nyert placentaris szövetmintákon megfigyelhető volt. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, esetleges működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására). A 32. táblázat a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának és a vizsgált gének expresszióváltozásainak igazolt összefüggéseit foglalja össze.

32. táblázat. Az intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás alakulása a leány placentaris génaktivitási értékeihez képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-1	nem változott
	IGF-2	túlműködött
	IGFBP-3	nem változott
Differentiatio, proliferatio	EGF	nem változott
	TGF- β 1	nem változott
Apoptosis	Bax	nem változott
	Bcl-2	nem változott
Steroid-anyagcsere	11 β -HSD2	nem változott
Angiogenesis	VEGF-A	nem változott
	Endoglin	nem változott
	PlGF	nem változott

3. ábra. Az intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás alakulása a leány placentaris génaktivitási értékeihez képest



4.1.2.28. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11β-HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a placentaris 11β-HSD2 génexpresszió az eutróf újszülöttektől származó méhlepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást nem mutatott, ugyanakkor a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti, illetve 37. terhesség hét utáni előfordulása esetén az IUGR-ben szenvedő magzatoktól származó méhlepény-szövetminták 11-βHSD2 génje az eutróf kontrollokhoz hasonló génexpressziós értékeihez képest szignifikáns alulműködést mutatott (33. táblázat).

33. táblázat A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek 11β -HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása az eutróf újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest a gestációs kor függvényében

IUGR méhlepényszöveti minták száma (n=99)	Terhességi kor	α érték $\pm$ SE(α)	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
15	< 33. hét	$-0,92 \pm 0,65$	0,07	működésében nem változott
21	33-37. hét	$-1,72 \pm 0,68$	-1,27	alulműködött
63	>37. hét	$-1,90 \pm 0,81$	-2,30	alulműködött

$$\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

(2 esetben a pontos gestációs kor nem állt rendelkezésre)

4.1.2.29. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta VEGF-A génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a méhlepény-szöveti VEGF-A génexpresszió az eutróf magzatoktól származó placentaris génexpressziós értékekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott, csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti, illetve 37. terhességi hét utáni eseteiben (34. táblázat).

34. táblázat A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek VEGF-A gén-expressziós aktivitásának alakulása az eutróf újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest a gestációs kor függvényében

IUGR méhlepényszöveti minták száma (n=99)	Terhességi kor	α érték $\pm$ SE(α)	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
15	< 33. hét	$1,73 \pm 1,02$	1,19	túlműködött
21	33-37. hét	$1,84 \pm 0,69$	1,27	túlműködött
63	>37. hét	$1,96 \pm 0,71$	1,35	túlműködött

$$\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$$

p < 0,05; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

(2 esetben a pontos gestációs kor nem állt rendelkezésre)

4.1.2.30. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminta 11 β -HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása fenyegető intrauterin asphyxia esetén

A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén szignifikáns alulműködést mutatott mind az eutróf, fenyegető asphyxia miatt világra segített újszülöttektől származó placentaris génexpressziós értékekhez (-1,24-szeres alulműködés; p < 0,05), mind a méhen belül növekedésében visszamaradt, de élettani oxigenizációjú magzatoktól származó lepenyi génexpressziós mintázatokhoz képest (-1,41-szeres alulműködés; p < 0,05).

4.2. Koraszülés

4.2.1. Kliniko-demográfiai adatok

4.2.1.1. Az anyai életkor alakulása a vizsgálatba bevont koraszülő nők között

A koraszülöttet világra hozó várandósok életkorának mediánértéke 30,7 $\pm$ 5,20 évnek,

míg a kontrollként szolgáló, érett újszülöttet szülő nők életkori mediánértéke $31,45 \pm 3,12$ évnek bizonyult ($p > 0,05$).

4.2.1.2. *A gestatiós kor a koraszülés időpontjában*

A vizsgált, koraszüléssel végződő terhességekben a szüléskor fennálló gestatiós kor mediánértéke $32,8 \pm 3,7$ hétnek bizonyult. Az esetek 13,5%-ában (14 eset) a várandósság a 24-28. terhességi héten, 17,3%-ában (18 eset) a 28-32. hét között, míg 68,3%-ában (71 eset) a 33-37. gestatiós hét között ért véget koraszüléssel. (A fennmaradó egy esetben a gestatiós kor bizonytalansága miatt a koraszülés diagnosisa az újszülött 2500 gramm alatti születési súlya alapján került felállításra.)

4.2.1.3. *A várandós terhesség alatti testsúly-változása és a várandósság előtti BMI értékének alakulása*

A koraszülöttet világra hozó várandósok terhesség alatti testsúly-gyarapodása $11,6 \pm 4,6$ kg-nak, míg az érett újszülöttet szülő nők hasonló paramétere $14,7 \pm 2,6$ kg-nak bizonyult; a két érték között szignifikáns különbség volt megállapítható ($p < 0,05$).

A terhesség előtti Body Mass Index alacsony értéke a koraszülés rizikófaktorai között számon tartott adat. A várandósság előtti BMI-érték a koraszülöttet, illetve az érett újszülöttet világra hozó nők esetén szignifikáns különbséget nem mutatott ($BMI_{\text{koraszülő nők}}: 21,2 \pm 3,72$; $BMI_{\text{érett újszülöttet szülő nők}}: 23,3 \pm 2,92$; $p > 0,05$)

4.2.1.4. *A koraszülés megindulásának módja*

A koraszülés az esetek 70,2%-ában (73/104 eset) idő előtti burokrepedéssel, míg 29,8%-ában (31/104 eset) spontán méhtevékenységgel indult meg ($p < 0,05$).

4.2.1.5. *A koraszülöttek nemi megoszlása*

A 104 koraszülöttből 55 leány, 49 fiú volt (fiú:leány arány: 0,89), míg a kontrollcsoportként szolgáló érett újszülöttek között ugyanez a megoszlás 67-73-nak bizonyult (fiú:leány arány: 1,09) ($p > 0,05$)

4.2.1.6. *A koraszülésre vonatkozó előzmény alakulása. A gravida koraszülöttsége*

A 104 vizsgált koraszülő várandós közül 15 esetében (14,4%), az előzményben legalább egy koraszülés szerepelt. Az érett újszülöttet világra hozó nők között ugyanez az arány 4,3%-nak (6/140 eset) bizonyult, szignifikáns különbséget eredményezve ($p < 0,05$).

A vizsgálatainkban szereplő, koraszülő nők 17,2%-a maga is koraszülöttként jött világra (7/41 eset) (a gravida születésekor fennálló gestatiós kor és/vagy születési súly 41 esetben állt rendelkezésre). Az érett újszülöttet világra hozó nők 8,7%-a volt maga koraszülött (5/57 eset); a két adat szignifikáns különbséget mutatott (a gravida születésekor fennálló gestatiós kor vagy születési súly 57 esetben állt rendelkezésre).

4.2.1.7. Hüvelyi B csoportú Streptococcus-fertőzés (GBS) a koraszülést megelőző 4 héten belül

A terhesgondozás során a koraszüléssel végződő terhességek közül 34 esetben történt hüvelykenet-vizsgálat a szülés bekövetkezése előtti 4 héten belül. A lelet az esetek 14,7%-ában (5/34 eset) pozitívnak, míg 85,3%-ban (29/34 eset) negatívnak bizonyult. A kontrollcsoportba tartozó érett szüléseket megelőzően, a terhesgondozás során a vizsgálatra 92 esetben került sor; a hüvelykenet-vizsgálat eredménye a leletet GBS-fertőzésre nézve az esetek 81,5%-ában (75/92 eset) negatívnak, míg 18,5%-ban (17/92 eset) pozitívnak bizonyult; a megoszlásokat tekintve szignifikáns különbség nem volt igazolható ($p > 0,05$).

4.2.1.8. A dohányzás előfordulása a koraszülő nők körében

A vizsgálatokba bevont koraszülő nők 26,9%-a (28/104 eset) a várandósság alatt rendszeresen dohányzott, míg a kontrollcsoportban a rendszeresen dohányzók aránya 7,1%-nak (10/140 eset) bizonyult ($p < 0,05$).

4.2.2. Génexpressziós eredmények

4.2.2.1. Az insulin-like growth factor 1 és 2, (IGF-1, IGF-2), illetve az insulin-like growth factor kötőfehérje 3 (insulin-like growth factor binding protein 3; IGFBP-3) méhlepényszöveti génexpressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentaris génexpressziójához képest

A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szövetmintákban az IGF-1 génjének szignifikáns alulműködése volt megfigyelhető az érett magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (35. táblázat). Az IGF-2, illetve az IGFBP-3 gének működése az érett, illetve koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban szignifikáns aktivitáskülönbséget nem mutatott.

35. táblázat Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az érett újszülöttek lepenyszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
IGF-1	$3,18 \pm 0,82$	$4,90 \pm 0,91$	$-1,72 \pm 0,60$	-1,27	alulműködött
IGF-2	$4,56 \pm 0,93$	$3,88 \pm 0,48$	$0,68 \pm 0,90$	0,47	működésében nem változott
IGFBP-3	$4,82 \pm 0,76$	$5,38 \pm 0,71$	$-0,56 \pm 0,59$	-0,36	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$;

$n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.2.2.2. A Bax- és Bcl-2 gének méhlepény-szöveti expressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentaris génexpressziójához képest

A proapoptoticus Bax-gén és az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén placentaris expressziójának érett szülésekből származó méhlepény-mintákkal történő összehasonlítására 104 koraszülésből származó és 140 érett magzattól származó placenta vizsgálata alapján került sor; a koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szöveti mintákban a Bcl-2-gén aktivitása az érett újszülötteknél igazolt placentaris génexpresszióhoz képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott, ugyanakkor a Bax-gén szignifikáns túlműködése igazolható volt (36. táblázat)

36. táblázat A Bax- és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban, az érett újszülöttek lepenyszöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
Bcl-2	$3,18 \pm 0,63$	$3,41 \pm 0,91$	$-0,23 \pm 0,60$	0,57	működésében nem változott
Bax	$4,48 \pm 0,82$	$2,53 \pm 0,61$	$1,95 \pm 0,72$	1,35	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$;

$n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.2.2.3. A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti expressziójának alakulása koraszülés esetén az érett újszülöttek placentalis génexpressziójához képest

A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti expressziója a koraszülések kapcsán nyert placentamintákon vizsgálva az érett szülésekből származó lepenyekkel történő összehasonlítás alapján szignifikáns alulműködést mutatott (37. táblázat).

37. táblázat A 11 β -HSD2 génexpressziós mintázatának alakulása koraszüléssel végződő terhességekből származó méhlepény-szövetekben, az érett újszülöttek méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
11β-HSD2	$5,32 \pm 0,57$	$7,13 \pm 0,62$	$-1,81 \pm 0,56$	-1,66	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{koraszülött}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{koraszülött}}$;

$n_{\text{érett}} = 140$; $n_{\text{koraszülött}} = 104$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

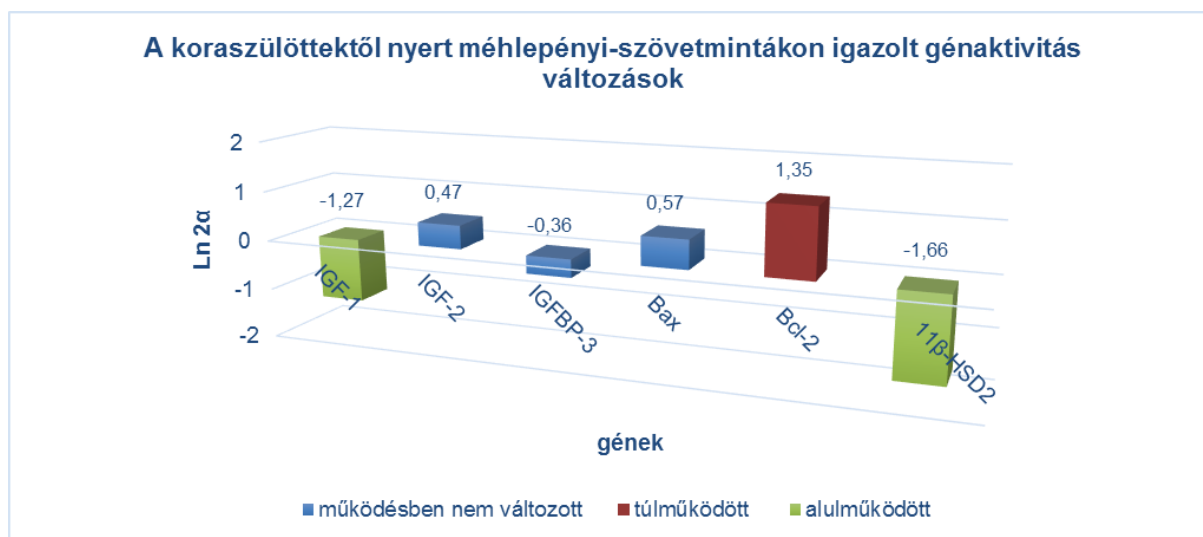
4.2.2.4. A vizsgálatokban szereplő koraszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

A koraszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok minden vizsgált biológiai mechanizmus esetén működésváltozást igazolták. Az eredmények alapján az energetikai folyamatok megváltozása (IGF-1: alulműködés) mellett az apoptoticus aktivitás módosulása (Bcl-2: túlműködés) és a steroid-anyagcsere megváltozása (11 β -HSD2: alulműködés) egyaránt igazolható volt. Ahogy arra már a méhen belüli növekedési visszamaradással járó esetek vizsgálatakor is utaltam, a vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének módosulására). A 38. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

38. táblázat. A koraszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-1	alulműködött
	IGF-2	nem változott
	IGFBP-3	nem változott
Apoptosis	Bax	túlműködött
	Bcl-2	nem változott
Steroid-anyagcsere	11 β -HSD2	alulműködött

4. ábra. A koraszülöttektől nyert méhlepényi-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások



4.2.2.5. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentalis génexpressziós aktivitásértékeihez képest

A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi IGF-1 génaktivitásában szignifikáns különbséget nem találtunk, ugyanakkor fiú újszülöttek születésekor, a méhlepény-szöveti mintavételt követő génexpressziós vizsgálat az IGF-2 és IGFBP-3 gének szignifikáns túlműködését igazolta. (39. táblázat).

39. táblázat Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós mintázatának alakulása fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány koraszülöttek méhlepény-szövetmintán mért IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{korafiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{koraleány} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
IGF-1	$5,12 \pm 0,80$	$5,78 \pm 0,60$	$-0,66 \pm 0,46$	0,29	működésében nem változott
IGF-2	$2,79 \pm 0,40$	$1,09 \pm 0,70$	$1,70 \pm 0,70$	1,17	túlműködött
IGFBP-3	$6,11 \pm 0,62$	$4,65 \pm 0,53$	$1,46 \pm 0,44$	1,01	túlműködött

A: fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

A: $\Delta Ct_{koraleány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

B: $\Delta Ct_{korafiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{koraleány} - \Delta Ct_{korafiú}$;

$n_{koraleány} = 55$; $n_{korafiú} = 49$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.2.2.6. A Bax- és Bcl-2 gének méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentaris génexpressziós aktivitásértékeihez képest

A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi Bax- és Bcl-2-gén expressziójában szignifikáns különbséget nem igazoltunk (40. táblázat).

40. táblázat A Bax- és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon leány koraszülöttek méhlepény-szövetmintán mért Bax- és Bcl-2 génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{korafiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{koraleány} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^a$	Génexpressziós változás
Bax	$4,85 \pm 0,70$	$5,14 \pm 0,61$	$-0,29 \pm 0,42$	0,53	működésében nem változott
Bcl-2	$2,56 \pm 0,30$	$1,29 \pm 0,70$	$1,27 \pm 0,70$	0,88	működésében nem változott

A: fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

A: $\Delta Ct_{koraleány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

B: $\Delta Ct_{korafiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{koraleány} - \Delta Ct_{korafiú}$;

$n_{koraleány} = 55$; $n_{korafiú} = 49$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

4.2.2.7. A 11 β -HSD2 gén méhlepény-szöveti génexpressziós aktivitása koraszülött fiúk esetén a leány koraszülöttek placentaris génexpressziós aktivitásértékeihez képest

A koraszüléssel végződő terhességekben a fiú koraszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány kora újszülöttek placentaris szövetmintáin mért génexpressziós értékekhez képest a 11 β -HSD2 gén tekintetében szignifikáns aktivitáskülönbséget nem igazoltunk (41. táblázat).

41. táblázat A 11 β -HSD2 génexpressziós mintázatának alakulása fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon leány koraszülöttek méhlepény-szövetmintán mért 11 β -HSD2 génexpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{korafiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{koraleány} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
11 β -HSD2	7,85 $\pm$ 0,73	8,17 $\pm$ 0,79	-0,32 $\pm$ 0,55	0,51	működésében nem változott

A: fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

B: leány koraszülöttektől nyert méhlepény-minta

A: $\Delta Ct_{koraleány} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

B: $\Delta Ct_{korafiú} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{\beta-actin}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{koraleány} - \Delta Ct_{korafiú}$;

$n_{koraleány} = 55$; $n_{korafiú} = 49$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontrollgén: β -actin

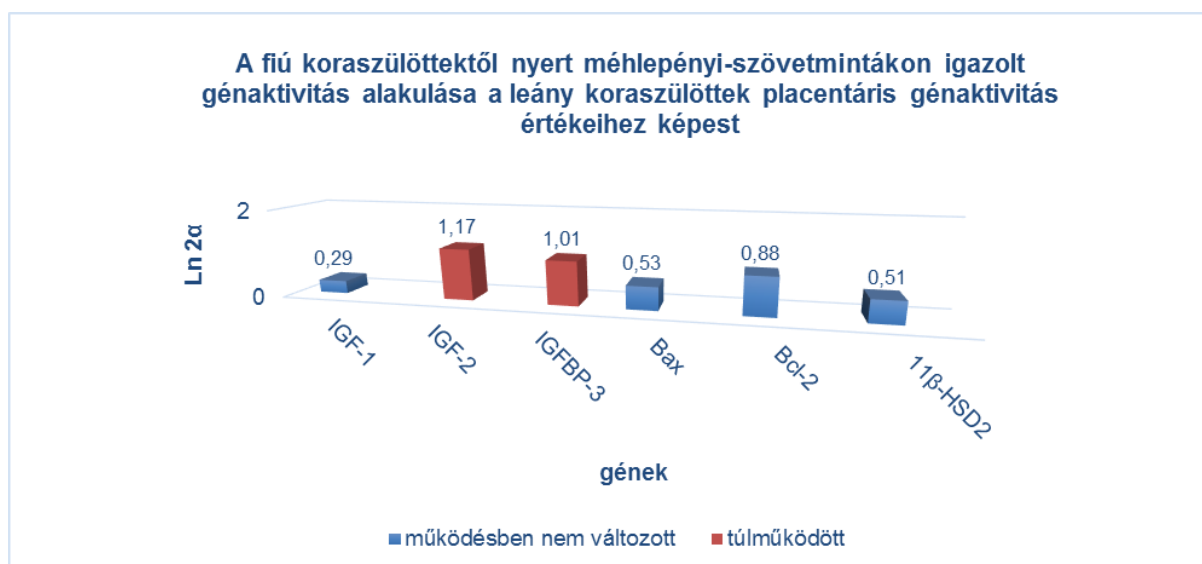
4.2.2.8. A koraszülött fiú újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása a leány koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

A koraszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok a vizsgált biológiai mechanizmusok szabályozásához köthető gének nagyobb részében a koraszülött neme függvényében szignifikáns működéskülönbséget nem igazoltak. A génexpressziós eredmények alapján fiú koraszülöttekben az IGF-2 és IGFBP-3 gének túlműködése volt igazolható, vagyis az energetikai folyamatok koraszülés esetén az újszülött neme függvényében szignifikáns módosulást mutatnak. Ugyanakkor az apoptózis és a steroid-anyagcsere folyamatai kapcsán a koraszülött neme alapján szignifikáns működéskülönbség nem igazolódott. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására). A 42. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

42. táblázat. A fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás alakulása a leány koraszülöttek placentalis génaktivitási értékeihez képest, biológiai funkció szerint vizsgálva

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-1	nem változott
	IGF-2	túlműködött
	IGFBP-3	túlműködött
Apoptosis	Bax	nem változott
	Bcl-2	nem változott
Steroid-anyagcsere	11 β -HSD2	nem változott

5. ábra. A fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon igazolt génaktivitás alakulása a leány koraszülöttek placentalis génaktivitási értékeihez képest



4.2.2.9. *A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestatiós kor függvényében*

A koraszüléssel végződő terhességekben a kontroll esetekhez képest a gestatiós kortól függetlenül az IGF-1 gén alulműködést mutatott, míg az IGF-2, illetve az IGFBP-3 működésében nem változott (43. táblázat).

43. táblázat. Az IGF-1, IGF-2 és IGFBP-3 gének expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény-szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestatiós kor (hét)	IGF-1 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	IGF-2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	IGFBP-3 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 - 28	-1,18	alulműködött	0,12	működésében nem változott	-0,89	működésében nem változott
25	28 - 32	-1,53	alulműködött	0,73	működésében nem változott	0,35	működésében nem változott
65	32 - 36	-2,00	alulműködött	0,56	működésében nem változott	-0,23	működésében nem változott

$n_{\text{kora}} = 104$, $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{kora}}$,
 $p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.2.2.10. *A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták Bax és Bcl-2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestatiós kor függvényében*

A terhességi kor függvényében, a koraszülésből származó Bax- és Bcl-2- méhlepény-szöveti génexpressziós értékek az érett szülésekből származó placentaris értékekhez viszonyítva a következőképpen alakultak: míg a Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns különbség nem volt igazolható, addig a Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködést mutatott, ugyanakkor a 24-28. gestatiós héten bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott (44. táblázat).

44. táblázat. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós szintje kora méhlepény-szövetben érett méhlepény-szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestációs kor (hét)	Bax Ln 2 ^a	Génaktivitás változás	Bcl-2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 – 28	0,87	működésében nem változott	0,03	működésében nem változott
25	28 – 32	1,56	túlműködött	-0,58	működésében nem változott
65	32 – 36	1,41	túlműködött	0,40	működésében nem változott

$n_{\text{kora}} = 104$, $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{kora}}$,
 $p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.2.2.11. A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták 11 β -HSD2 génexpressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében

A 24-28. gestációs hét között világra jött koraszülöttek 11 β -HSD2-génexpressziós aktivitása az érett szülésekből származó placentaris génexpressziós értékekhez viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a 28-32., illetve 32-36. gestációs hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns génaktivitás-csökkenés volt igazolható (45. táblázat).

45. táblázat. A 11 β -HSD2 gén expressziós szintje kora méhlepény-szövetben érett méhlepény-szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Gestációs kor (hét)	11 β -HSD2 Ln 2 ^a	Génaktivitás változás
14	24 – 28	-0,86	működésében nem változott
25	28 – 32	-2,23	alulműködött
65	32 – 36	-1,89	alulműködött

$n_{\text{kora}} = 104$, $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{kora}}$,
 $p < 0,05$; szignifikáns különbség

4.2.2.12. A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása az érett kontrollesetek placentaris génexpressziós aktivitásához képest, gestációs kor szerint, biológiai funkció szerint vizsgálva

A különböző gestációs korban világra jött koraszülöttek méhlepény-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok számos szignifikáns változást mutattak. Mindhárom vizsgált biológiai mechanizmus szabályzásában részt vevő gén(ek) esetén szignifikáns működéskülönbség a gestációs kor függvényében igazolható volt. Az energetikai folyamatok szabályozásában részt vevő IGF-1 gén a 24-36. terhességi hét között folyamatosan alulműködött, míg az IGF-2 és IGFBP-3 gének működése a születéskor fennálló gestációs kortól függetlenül nem változott. A proapoptoticus Bax-gén a 28-36. terhességi hét között világra jött koraszülöttek méhlepény-szövetmintáin mutatott szignifikáns túlműködést, ugyanakkor a 24-28. hét között világra jött koraszülöttek esetén szignifikáns működésváltozás nem volt igazolható. Az apoptosizgálásban szerepet játszó Bcl-2 gén a gestációs kortól függetlenül működéskülönbséget nem mutatott. A 11β -HSD2 gén, mely elsősorban a steroid-anyagcsere szabályozásában vesz részt szignifikáns alulműködést mutatott a 28-36. gestációs hét között, ugyanakkor a 24-28. gestációs hét között világra jött koraszülöttek placentaris szövetmintáin szignifikáns működésváltozás nem volt igazolható. A vizsgálati eredmények koraszülés esetén a méhlepényszöveti génexpressziós aktivitás megváltozását a vizsgálat biológiai mechanizmusok tekintetében elsősorban a 28-36. gestációs hetek között igazoltak. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására). A 46. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

46. táblázat. A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása az érett kontrollesetek placentaris génexpressziós aktivitásához képest, gestatiós kor szerint, biológiai funkció szerint vizsgálva

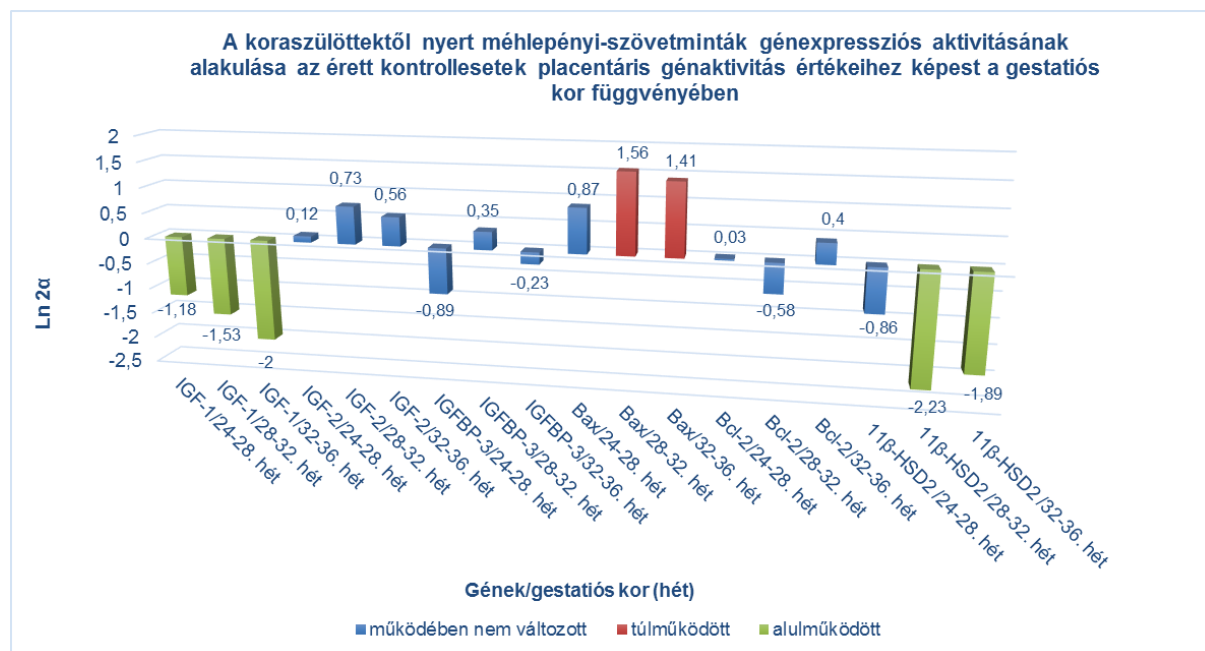
Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás		
		24-28. hét	28-32. hét	32-36. hét
Energetikai folyamatok	IGF-1	↓	↓	↓
	IGF-2	→	→	→
	IGFBP-3	→	→	→
Apoptosis	Bax	→	↑	↑
	Bcl-2	→	→	→
Steroid-anyagcsere	11β-HSD2	→	↓	↓

↑: túl működött

↓: alul működött

→: működésében nem változott

6. ábra. A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásának alakulása az érett kontrollesetek placentáris génaktivitás értékeihez képest, gestációs kor szerint.



4.3. Leiomyoma uteri

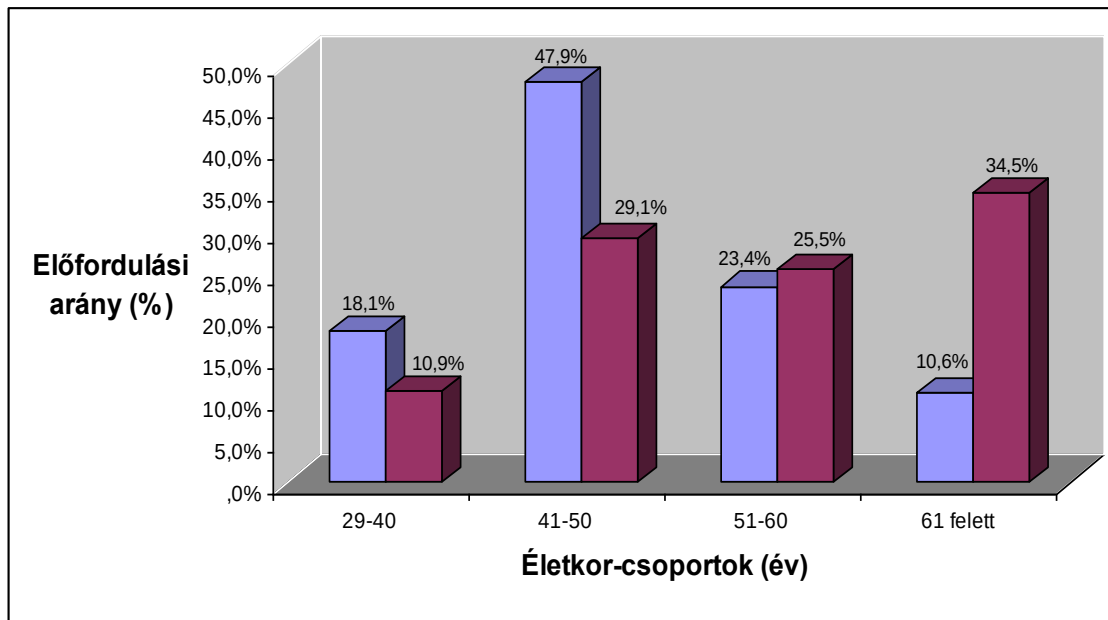
4.3.1. Kliniko-demográfiai adatok

4.3.3.1. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek életkora

A leiomyoma uteri eseteiben a betegek életkorának mediánértéke szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($47,5 \pm 12,1$ év), mint a kontrollesortot alkotó, egyéb okból méheltávolításon átesett nők életkorának mediánértéke: ($54,7 \pm 10,2$ év) ($p < 0,05$).

Leiomyoma uteri leggyakrabban 41-50 éves kor került felismerésre; az összes eset csaknem felét (48%) e korcsoportban diagnosztizálták. A menopausát követően a leiomyoma uteri előfordulási gyakorisága szignifikánsan csökkent; 61 év felett az összes esetnek csak 10,6%-a került felismerésre. A kontrollesortba tartozó esetek előfordulása miatt – szükségszerűen- az életkor szerinti megoszlásértékek jelentős eltéréseket mutattak (7. ábra).

7. ábra A leiomyoma uteri-ben szenvedő és a kontrollcsoportba tartozó betegek életkor-csoport szerinti megoszlása



lila: leiomyoma uteri esetek;
bordó: kontroll esetek

4.3.3.2. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek anamnesise

Leiomyoma uteri-re nézve pozitív családi előzmény a myomás esetek 37,6%-ában (38/101), míg a kontrollesetek 47,2%-ában (52/110) fordult elő ($p > 0,05$).

4.3.3.3. A menarche időpontjának alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek között

A menarche időpontjának mediánértéke a két vizsgált csoportban szignifikáns különbséget nem mutatott (myoma-csoport: $13,2 \pm 2,1$ év – kontrollcsoport: $13,4 \pm 1,9$ év) ($p > 0,05$).

4.3.3.4. Várandósság a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők előzményében

A várandósságban összesen eltöltött idő hetekben kifejezett, egy nőre számított mediánhosszát tekintve igazolódott, hogy a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők szignifikánsan rövidebb időszakot töltöttek várandósan ($105,1 \pm 8,2$ hét), mint a kontrollcsoportba tartozó páciensek ($127,2 \pm 9,1$ hét) ($p < 0,05$).

A terhesség(ek)et követő szoptatási időszak –értelemszerűen- a myoma-csoportban szignifikánsan rövidebbnek bizonyult, mint a kontrollcsoportban (47. táblázat).

47. táblázat A várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának alakulása leiomyoma uteri esetén és a kontrollcsoportban

	Leiomyoma uteri		Kontroll	
Szoptatási idő (hét)	n	%	n	%
0	20	27,4%	2	3,0%
6-12	14	19,2%	6	9,1%
12-36	15	20,5%	30	45,5%
>36	24	32,9%	28	42,4%
Összes	73	100%	66	100%

(A szoptatásra vonatkozó adatok nem minden esetben álltak rendelkezésre)

A nulliparitas a myomában szenvedő nők körében szignifikánsan magasabbnak (32/101; 31,7%) bizonyult, mint a kontrollcsoportban (6/110; 5,5%) ($p < 0,05$).

4.3.3.5. A szülés módjának alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők korábbi terhességében/terhességeiben

A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek esetén a korábban kiviselt terhesség(ek) közel egyharmada (31,7%) császármetszéssel végződött; a kontrollcsoportban a császármetszésfrekvencia 29,2%-nak bizonyult ($p > 0,05$).

4.3.3.6. A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetének előfordulása a vizsgált betegcsoportokban

A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünete a vérzészavar és az alhasi fájdalom. A két tünet együttes előfordulása, illetve a vérzészavar izolált előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek között, mint a kontrollcsoportban. Az alhasi fájdalom vérzészavar nélküli előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek és a kontrollcsoportba tartozó páciensek között (48. táblázat).

48. táblázat. *A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetének előfordulása a leiomyoma uteri eseteiben és a kontroll-csoportban*

		Leiomyoma uteri		Kontroll	
		N	%	N	%
Tünetek	alhasi fájdalom: negatív; vérzészavar: negatív	26	25,7	56	51,1
	alhasi fájdalom: negatív; vérzészavar: pozitív	28	27,8	21	19,2
	alhasi fájdalom: pozitív; vérzészavar: negatív	12	11,9	16	14,4
	alhasi fájdalom: pozitív; vérzészavar: pozitív	35	34,6	17	15,3
	Összes	101	100,0	110	100,0

4.3.3.7. *A leiomyoma uteri esetén alkalmazott sebészi kezelés módja, a praeoperatív diagnosztika révén kórismézett leiomyoma uteri göb(ök) átmérőjének alakulása a különböző műtéti eljárások előtt; hysterectomia esetén az eltávolított méh-specimenek tömegének alakulása a leiomyoma uteri-ben szenvedő, illetve a kontrollcsoportba tartozó betegek esetén*

A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek 39,6%-ában (40/101 eset) myoma-enucleatióra, míg 60,4%-ában (61/101 eset) hysterectomiára került sor. A műtéteket megelőző ultrahangvizsgálat során a myomectomiára váró betegek esetén a myomagöbök medián-átmérője szignifikánsan nagyobbnak bizonyult ($d=4,92\pm1,9$ cm), mint a méheltávolítás előtt elvégzett ultrahang-vizsgálatok során igazolt leiomyoma-átmérő-érték ($d=3,41 \pm 1,7$ cm) ($p<0,05$).

A leiomyoma uteri miatt végzett méheltávolítások során az eltávolított specimen tömegének mediánértéke ($263,9\pm23,2$ gr) szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a kontrollcsoportba tartozó esetekben egyéb okból végzett hysterectomiák kapcsán eltávolított méhek tömegének mediánértéke ($99,1 \pm 17,8$ gr) ($p<0,05$)

4.3.4. Génexpressziós eredmények

4.3.4.1. *Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) szöveti génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban*

A leiomyoma uteri 101 esetében az IGF-2 gén expressziója –mindkét alkalmazott kontrollgénhez viszonyítva- szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó 110 esethez képest (49. táblázat).

49. táblázat Az IGF-2 génexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
IGF-2★	5,49 ± 0,77	3,43 ± 0,60	2,06 ± 0,62	1,42	túlműködött
IGF-2★★	6,68 ± 0,89	4,20 ± 0,72	2,48 ± 0,74	1,71	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ □ β -actin kontrollgén

★★ □ GAPDH kontrollgén

4.3.4.2. A Bax- és Bcl-2 gének szöveti expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban

A leiomyoma uteri 101 esetében az antiapoptoticus Bcl-2-gén expressziója –mindkét kontrollgénhez képest- szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek génexpressziós értékeihez képest. A proapoptoticus Bax-gén aktivitása a két vizsgált csoportban szignifikáns különbséget nem mutatott (50. táblázat).

50. táblázat A Bax- és Bcl-2 génexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
Bax ★	12,72 ± 1,01	13,93 ± 0,90	-1,21 ± 0,95	-0,23	működésében nem változott
Bax ★★	9,46 ± 0,84	8,83 ± 0,98	0,63 ± 0,80	0,43	működésében nem változott
Bcl-2 ★	8,24 ± 0,83	6,03 ± 0,82	2,21 ± 0,75	1,53	túlműködött
Bcl-2 ★★	7,98 ± 0,90	5,92 ± 0,83	2,06 ± 0,78	1,42	túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ $\square$ β -actin kontrollgén

★★ $\square$ GAPDH kontrollgén

4.3.4.3. Az alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) gén szöveti génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban

A leiomyoma uteriben szenvedő betegektől nyert myoma-szövetmintákon mért ADH-1 génexpressziós aktivitás a kontrollcsoportba tartozó esetekhez képest –mindkét alkalmazott kontrollgénhez viszonyítva- szignifikáns alulműködést mutatott (51. táblázat)

51. táblázat Az ADH-1 génexpressziós mintázatának alakulása leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
ADH-1 ★	12,34±1,01	14,17±0,95	-1,83±0,92	-1,77	alulműködött
ADH-1 ★★	11,08±0,93	12,86±0,88	-1,78 ± 0,71	-1,51	alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{kontroll}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{\text{leiomyoma}} = 101$; $n_{\text{kontroll}} = 110$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ $\square$ β -actin kontrollgén

★★ ☐ GAPDH kontrollgén

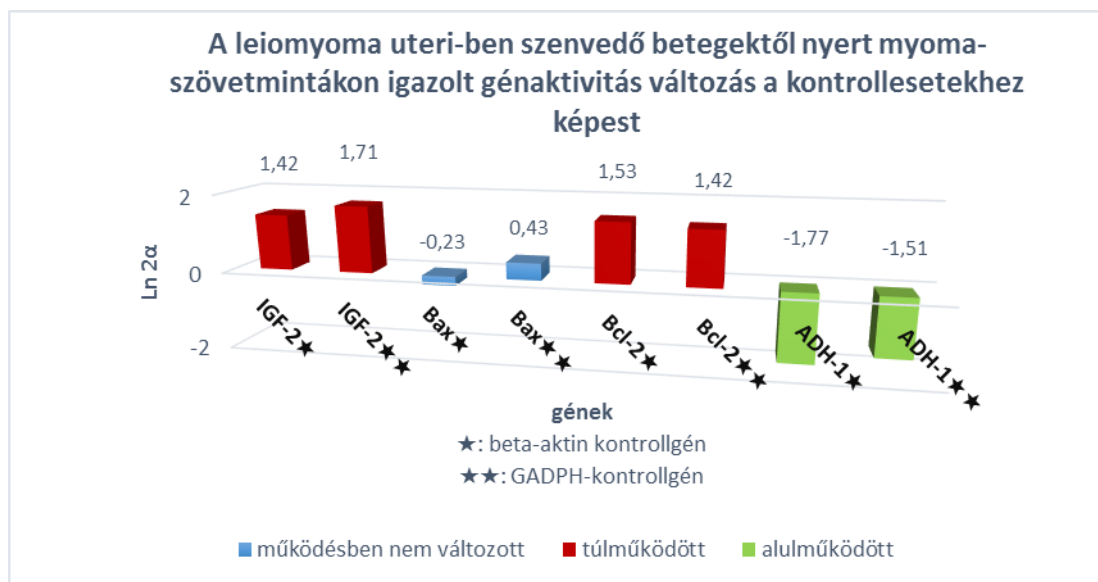
4.3.4.4. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegektől nyert leiomyoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok több alapvető biológiai funkció megváltozását mutatták. Az IGF-2 génexpressziós módosulása a myomaszöveti energetikai folyamatok megváltozására utal, miként a Bcl-2 gén túlműködése az apoptoticus aktivitás megváltozásáról árulkodik. Az ADH-1 gén leiomyoma uteri-ben észlelt módosult aktivitása a retinol szignalizációs rendszer működésének változását mutatja, mely az extracellularis matrix élettani szerkezetének módosulására utal. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének módosulására). Az 52. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

52. táblázat. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-2	túlműködött
Apoptosis	Bax	működésében nem változott
	Bcl-2	túlműködött
Retinol-szignalizációs rendszer	ADH-1	alulműködött

8. ábra. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás változások



4.3.4.5. Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében

Az IGF-2 gén leiomyoma uteri szövetmintában mért expressziója a kórképre nézve pozitív és negatív előzménnyel rendelkező betegek esetén szignifikáns különbséget nem mutatott ($p > 0,05$) (53. táblázat).

53. táblázat Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozóan negatív előzménnyel rendelkező betegek leiomyoma szövetmintáin a pozitív anamnesissel rendelkező páciensek szövetmintáihoz viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{poz.anamn.}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
IGF-2★	$3,10 \pm 0,45$	$3,56 \pm 0,52$	$-0,46 \pm 0,50$	0,43	működésében nem változott
IGF-2★★	$3,78 \pm 0,62$	$4,02 \pm 0,68$	$-0,24 \pm 0,69$	0,56	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$

B: $\Delta Ct_{\text{poz.anamn.}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} - \Delta Ct_{\text{poz.anamn.}}$

$n_{\text{poz.anamn.}} = 38$; $n_{\text{neg.anamn.}} = 63$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ □ β-aktin kontrollgén

★★ □ GAPDH kontrollgén

neg. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve negatív anamnesis

poz. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve pozitív anamnesis

4.3.4.6. A Bax- és Bcl-2 gén expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében

Amennyiben a proapoptoticus Bax és az antiapoptoticus hatású Bcl-2 gén expresszióját a leiomyoma uteri-re nézve negatív és pozitív családi előzményű betegeknél vetettük össze a kontrollesetekkel, szignifikáns génexpressziós aktivitás-különbség egyik gén esetén sem volt igazolható (54. táblázat).

54. táblázat A Bax és Bcl-2 gének génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozóan negatív előzménnyel rendelkező betegektől származó leiomyoma szövetmintán a pozitív anamnesissel rendelkező páciensek szövetmintáihoz viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{poz.anamn.}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
Bax ★	11,87± 1,24	12,56, ± 1,04	-0,69 ± 0,99	0,27	működésében nem változott
Bax ★★	8,85± 0,79	8,47 ± 0,66	0,38 ± 0,71	0,26	működésében nem változott
Bcl-2 ★	5,87± 0,74	6,11 ± 0,42	-0,24 ± 0,56	0,56	működésében nem változott
Bcl-2 ★★	5,78± 0,59	5,98 ± 0,62	-0,20 ± 0,5	0,58	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{poz.anamn.}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$; C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} - \Delta Ct_{\text{poz.anamn.}}$;

$n_{\text{poz.anamn.}} = 38$; $n_{\text{neg.anamn.}} = 63$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★□β-actin kontrollgén

★★□GAPDH kontrollgén

neg. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve negatív anamnesis

poz. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve pozitív anamnesis

4.3.4.7. Az alkohol-dehidrogenáz-1 gén (ADH-1) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében

Az ADH-1 gén leiomyoma uteri szövetmintában mért génaktivitása a kórképre nézve negatív előzményű betegek esetén a terhelő előzménnyel rendelkező páciensek génexpresszió értékéhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott (55. táblázat).

55. táblázat Az alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) génexpressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozóan negatív előzménnyel rendelkező betegek leiomyoma szövetmintáin a pozitív anamnesissel rendelkező páciensek szövetmintáihoz viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{neg.anamn.} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{poz.anamn.} \pm SE^{(B)}$	$\alpha \text{ érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^a$	Génexpressziós változás
ADH-1★	15,46± 0,87	16,22 ± 0,76	-0,76 ± 0,74	0,21	működésében nem változott
ADH-1★★	15,74± 0,9	15,92 ± 0,85	-0,18 ± 0,79	0,59	működésében nem változott

A: $\Delta Ct_{neg.anamn.} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{kontroll\ gén}$;

B: $\Delta Ct_{poz.anamn.} = Ct_{vizsgált\ gén} - Ct_{kontroll\ gén}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{neg.anamn.} - \Delta Ct_{poz.anamn.}$;

$n_{poz.anamn.} = 38$; $n_{neg.anamn.} = 63$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

★ $\square$ β -Actin kontrollgén

★★ $\square$ GAPDH kontrollgén

neg. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve negatív anamnesis

poz. anamn.: leiomyoma uteri-re nézve pozitív anamnesis

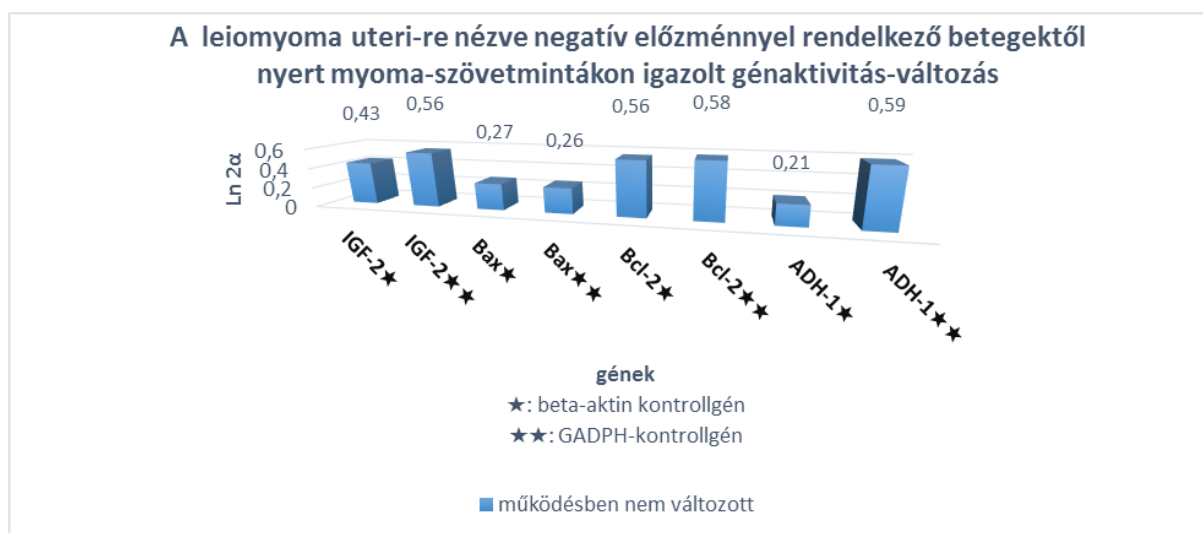
4.3.4.8. A leiomyoma uteri-re nézve negatív előzménnyel rendelkező betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások a pozitív anamnesisű betegek génexpressziójához képest, biológiai funkció szerint

A leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegek myoma-szövetmintáin végzett génexpressziós vizsgálatok egyik vizsgált alapvető biológiai funkció kapcsán sem mutattak szignifikáns génaktivitás-változást. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a leiomyoma uteri kialakulására vonatkozó genetikai hajlam az energetikai folyamatok, az apoptózis, illetve a retinol szignalizációs rendszer genetikai szabályozásának változásával feltehetően nem függ össze, ugyanakkor tény, hogy a vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét. Az 56. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat (jelen esetben azok hiányát) foglalja össze

56. táblázat. A leiomyoma uteri-re nézve negatív előzménnyel rendelkező betegektől nyert myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások a pozitív anamnesissel rendelkező páciensek myomaszöveti génexpressziós értékeihez képest, biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-2	működésében nem változott
Apoptosis	Bax	működésében nem változott
	Bcl-2	működésében nem változott
Retinol-szignalizációs rendszer	ADH-1	működésében nem változott

9. ábra A leiomyoma uteri-re nézve negatív előzménnyel rendelkező betegektől nyert leiomyoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változások a pozitív anamnesissel rendelkező páciensek myomaszöveti génexpressziós értékeihez képest, biológiai funkció szerint



4.3.4.9. Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) gén génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében

A myomagöbök számának függvényében a kontrollgénekhez képest szignifikáns IGF-2 génexpressziós különbség nem igazolódott, vagyis a vizsgált gén fokozott aktivitása a daganatok számával nem mutatott szignifikáns összefüggést (57. táblázat). Az 1 myomagöb esetén észlelt génexpressziós túlműködés szinte teljesen megegyezett a 2 vagy 2-nél több göb esetén tapasztalható túlműködés mértékével.

57. táblázat. Az IGF-2 gén expressziós mintázatának alakulása a myomagöbök számának függvényében a kontroll myometrium-minták expressziós aktivitásához képest

Leiomyoma göbök száma (darab)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2 ^a	Génexpressziós változás
1	2,2 $\pm$ 0,71	1,52	túlműködött
2	1,98 $\pm$ 0,48	1,37	túlműködött
2-nél több	2,18 $\pm$ 0,8	1,51	túlműködött

$\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{1 \text{ göb}} = 59$; $n_{2 \text{ göb}} = 25$; $n_{3 \text{ göb}} = 17$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin és GADPH

(Megjegyzés: 2 vagy több myomagöb esetén az egyes minták génexpressziós aktivitását átlagoltuk és a számításokhoz ezt a génexpressziós átlagértéket használtuk)

4.3.4.10. A Bax és Bcl-2 gének génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében

A myomagöbök számának függvényében a normális myometriumhoz képest szignifikáns Bax-génexpressziós különbség nem igazolódott, ugyanakkor a Bcl-2 gén aktivitása a daganatok számával szignifikáns összefüggést mutatott; vagyis a túlműködés mértéke több myomagöb esetén szignifikánsan kifejezettebbnek bizonyult ($p < 0,05$) (58. táblázat).

58. táblázat. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós mintázatának alakulása a myomagöbök számának függvényében a kontroll myometrium-minták expressziós aktivitásához képest

Bax (leiomyoma göbök száma) (db)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	-0,65 $\pm$ 0,98	0,30	működésében nem változott
2	0,02 $\pm$ 0,80	0,01	működésében nem változott
2-nél több	-0,42 $\pm$ 0,64	0,45	működésében nem változott
Bcl-2 (leiomyoma göbök száma) (db)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	2,01 $\pm$ 0,69	1,39	túlműködött
2	2,89 $\pm$ 0,80	2,00	túlműködött
2-nél több	3,30 $\pm$ 0,74	2,28	túlműködött

$\alpha = \Delta Ct_{\text{kontroll}} - \Delta Ct_{\text{leiomyoma}}$;

$n_{1 \text{ göb}} = 59$; $n_{2 \text{ göb}} = 25$; $n_{3 \text{ göb}} = 17$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin és GADPH

(Megjegyzés: 2 vagy több myomagöb esetén az egyes minták génexpressziós aktivitását átlagoltuk és a számításokhoz ezt a génexpressziós átlagértéket használtuk)

4.3.4.11. Az alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) gén génexpressziójának alakulása a leiomyoma uteri göbök számának függvényében

A myomagöbök számának függvényében a kontrollesetekhez képest az ADH-1 gén alulműködésének mértéke szignifikáns különbséget nem mutatott ugyan a myomagöbök számával, ám az alulműködés mértéke korrelált a myomagöbök számával (59. táblázat).

59. táblázat. Az ADH-1 gén expressziós mintázatának alakulása a myomagöbök számának függvényében a kontroll myometrium-minták expressziós aktivitásához képest

Leiomyoma göbök száma (darab)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2 ^a	Génexpressziós változás
1	-1,81 $\pm$ 0,856	-1,66	alulműködött
2	-1,87 $\pm$ 0,92	-2,04	alulműködött
2-nél több	-1,91 $\pm$ 0,76	-2,40	alulműködött

$\alpha = \Delta C_{t_{\text{kontroll}}} - \Delta C_{t_{\text{leiomyoma}}}$;

$n_{1 \text{ göb}} = 59$; $n_{2 \text{ göb}} = 25$; $n_{3 \text{ göb}} = 17$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin és GAPDH

(Megjegyzés: 2 vagy több myomagöb esetén az egyes minták génexpressziós aktivitását átlagoltuk és a számításokhoz ezt a génexpressziós átlagértéket használtuk)

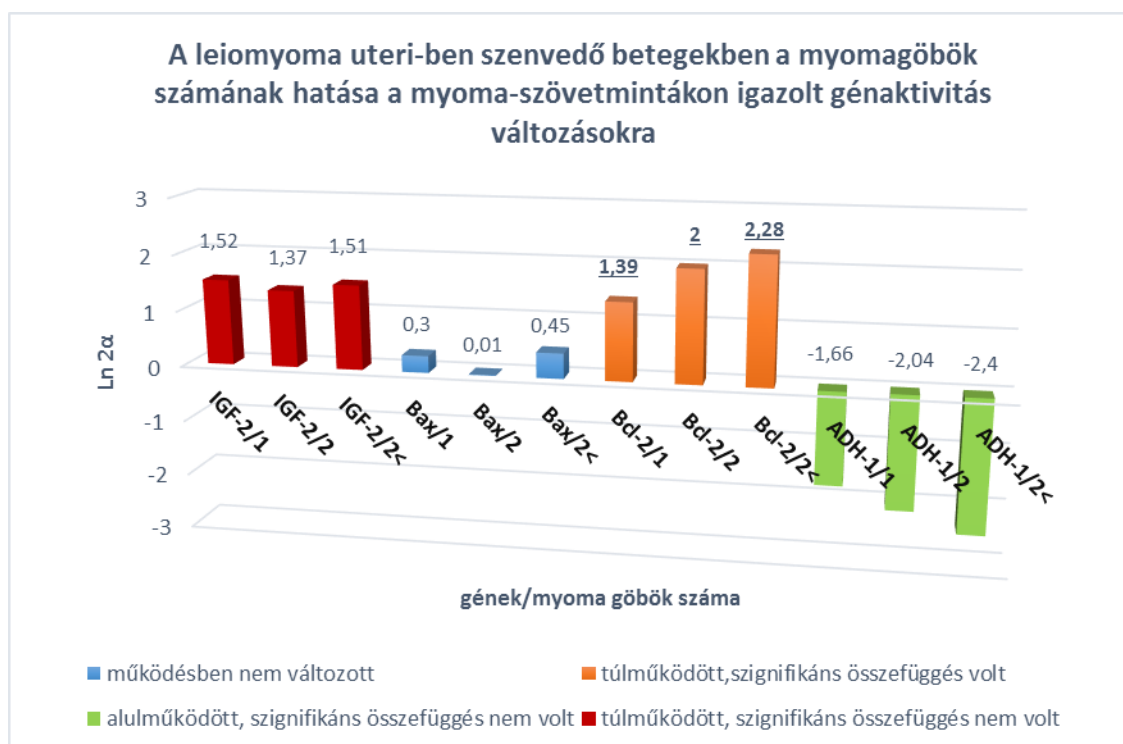
4.3.4.12. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegekben a myomagöbök számának hatása a vizsgált gének expressziós aktivitására, biológiai funkció szerint

A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegekben a myomagöbök száma az IGF-2 génexpressziót szignifikáns mértékben nem befolyásolta, vagyis a leírt túlműködés mértéke nem mutatott statisztikailag releváns összefüggést a benignus simaizom-daganatok számával. A proapoptoticus Bax-gén működése leiomyoma uteri esetén az egészséges myometrium-szövethez képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott, ezért –értelemszerűen– a myomagöbök száma sem volt meghatározó e génexpresszió alakulásában. Az apoptosiscgátló Bcl-2 gén túlműködése szignifikáns összefüggést mutatott a myomagöbök számával, vagyis több daganat jelenléte esetén a myomaszövetben szignifikánsan magasabb Bcl-2 génaktivitás volt észlelhető. A retinol szignalizációs rendszert reprezentáló ADH-1 gén alulműködését a myomagöbök száma szignifikánsan nem befolyásolta, ugyanakkor köztük matematikai korreláció fennállt. Vagyis a vizsgált biológiai rendszerek közül egyedül az apoptózis kapcsán igazolódott a leiomyoma uteri göbök számának szignifikáns hatása, de mérsékelt összefüggést a retinol szignalizációs rendszer is mutatott. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására). Az 60. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat foglalja össze

60. táblázat. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegekben a myomagöbök számának hatása a myoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változásokra biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-2	túlműködött, de a myomagöbök számával szignifikáns összefüggést nem mutatott
Apoptosis	Bax	működésében nem változott
	Bcl-2	túlműködött és a myomagöbök számával szignifikáns összefüggést mutatott
Retinol-szignalizációs rendszer	ADH-1	alulműködött, de a myomagöbök számával szignifikáns összefüggést nem, de matematikai korrelációt mutatott

10. ábra. A leiomyoma uteri-ben szenvedő betegekben a myomagöbök számának hatása a leiomyoma-szövetmintákon igazolt génaktivitás-változásokra



4.3.4.13. *A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziójára*

A leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hosszának függvényében, az IGF-2 génexpressziós aktivitását vizsgálva a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változás nem igazolódott (61. táblázat).

61. táblázat. Az IGF-2 gén expressziós mintázata az előzményben szereplő várandósságo(ka)t követő szoptatás összesített hosszának függvényében, a szoptatásra nézve negatív előzményű esetekhez képest.

Összesített lactatiós időszak hossza (hónap)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2 ^{α}	Génexpressziós változás
0-6	0,48 $\pm$ 0,81	0,33	működésében nem változott
6-12	-0,09 $\pm$ 0,53	0,64	működésében nem változott
>12	0,40 $\pm$ 0,86	0,27	működésében nem változott

$\alpha = \Delta C_{t_{\text{kontroll}}} - \Delta C_{t_{\text{lactatiós hossz csoport}}}$

$n_{\text{nem szoptatott}} = 43$; $n_{0-6 \text{ hónap lactatio}} = 26$; $n_{6-12 \text{ hónap lactatio}} = 18$; $n_{>12 \text{ hónap lactatio}} = 14$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin

4.3.4.14. *A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti Bax- és Bcl-2 génexpressziójára*

A leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követően a lactatiós időszak hosszának függvényében a Bcl-2 és Bax génexpressziós aktivitását vizsgálva a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változás nem igazolódott (62. táblázat).

62. táblázat. A Bax- és Bcl-2 gén expressziós mintázata az előzményben szereplő várandósságo(ka)t követő szoptatás összesített hosszának függvényében, a szoptatásra nézve negatív előzményű esetekhez képest.

Bax (összesített lactatiós időszak hossza (hónap))	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
0-6	0,53 $\pm$ 1,05	0,36	működésében nem változott
6-12	0,02 $\pm$ 0,51	0,01	működésében nem változott
>12	-0,26 $\pm$ 0,48	0,59	működésében nem változott
Bcl-2 (összesített lactatiós időszak hossza (hónap))	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
0-6	1,12 $\pm$ 0,93	0,77	működésében nem változott
6-12	1,03 $\pm$ 0,81	0,71	működésében nem változott
>12	0,98 $\pm$ 0,72	0,67	működésében nem változott

$\alpha = \Delta C_{t_{\text{kontroll}}} - \Delta C_{t_{\text{lactatiós hossz csoport}}}$

$n_{\text{nem szoptatott}} = 43$; $n_{0-6 \text{ hónap lactatio}} = 26$; $n_{6-12 \text{ hónap lactatio}} = 18$; $n_{>12 \text{ hónap lactatio}} = 14$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin

4.3.4.15. A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1) génexpressziójára

A leiomyoma uteri-ben szenvedő nők anamnesisében szereplő, kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hosszának függvényében az ADH1 gén expressziós aktivitása a korábban nem szoptató nők génaktivitásához képest szignifikáns változást nem mutatott (63. táblázat).

63. táblázat. Az ADH-1 gén expressziós mintázata az előzményben szereplő várandósságo(ka)t követő szoptatás összesített hosszának függvényében, a szoptatásra nézve negatív előzményű esetekhez képest.

Összesített lactatiós időszak hossza (hónap)	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2 ^a	Génexpressziós változás
0-6	1,25 $\pm$ 0,61	0,86	működésében nem változott
6-12	1,05 $\pm$ 0,49	0,72	működésében nem változott
>12	0,79 $\pm$ 0,64	0,54	működésében nem változott

$\alpha = \Delta C_{t_{\text{kontroll}}} - \Delta C_{t_{\text{lactatiós hossz csoport}}}$

$n_{\text{nem szoptatott}} = 43$; $n_{0-6 \text{ hónap lactatio}} = 26$; $n_{6-12 \text{ hónap lactatio}} = 18$; $n_{>12 \text{ hónap lactatio}} = 14$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

kontroll gén: β -aktin

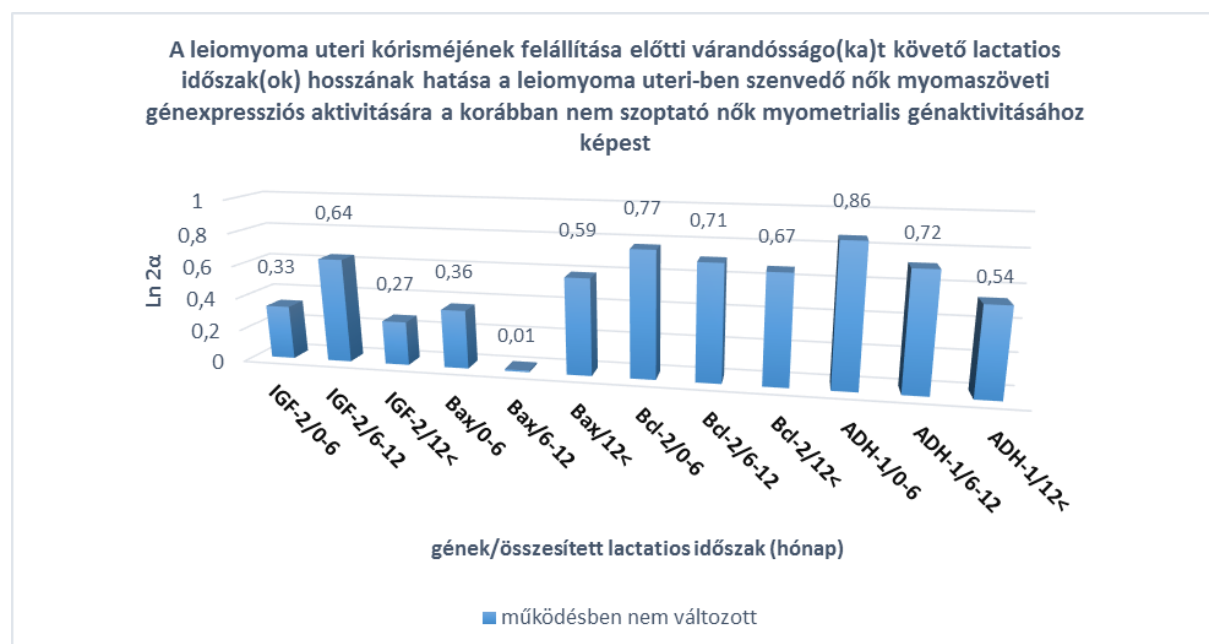
4.3.4.16. A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti génexpressziós aktivitására biológiai funkció szerint

A leiomyoma uteri-ben szenvedő nők előzményében előfordult lactatiós időszakok hossza a különböző biológiai rendszerekhez kötődő gének expressziós aktivitására szignifikáns hatást nem gyakorolt. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a leiomyoma uteri keletkezésében esetlegesen szerepet játszó gének aktivitására a lactatiós időszak(ok) során a hormonrendszerben kialakuló változások érdemi hatást nem gyakorolnak. (A vizsgált gének nem reprezentálják az adott biológiai funkció teljes genetikai szabályozásának komplex rendszerét, működésváltozásuk ugyanakkor utal az adott élettani mechanizmus működésének megváltozására. Az 64. táblázat ezen genetikai működésváltozásokat (jelen esetben azok hiányát) foglalja össze

64. táblázat. A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti génexpressziós aktivitására a korábban nem szoptató nők myometrialis génaktivitásához képest, biológiai funkció szerint

Biológiai funkció	Biológiai funkcióhoz kapcsolódó vizsgált gének	Működésváltozás
Energetikai folyamatok	IGF-2	működésében nem változott
Apoptosis	Bax	működésében nem változott
	Bcl-2	működésében nem változott
Retinol-szignalizációs rendszer	ADH-1	működésében nem változott

11.ábra. A leiomyoma uteri kórisméjének felállítása előtti várandósságo(ka)t követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteri-ben szenvedő nők myomaszöveti génexpressziós aktivitására a korábban nem szoptató nők myometrialis génaktivitásához képest



5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

5.1.1. Kliniko-demográfiai adatok

Mind a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő, mind a koraszülöttként világra jövő újszülöttek esetszáma (IUGR: 101 eset; koraszülés: 104 eset) az elvégzett génexpressziós vizsgálatokhoz, az irodalmi adatok alapján, megfelelően nagy, ugyanakkor ezen esetszámok a kapott kliniko-demográfiai eredmények kapcsán epidemiológiai igényű következtetések levonására nem alkalmasak. A kapott eredmények inkább tájékoztató jellegűek, a vizsgált beteganyag megfelelő klinikai jellemzését szolgálják.

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek körében a leányok túlsúlya volt megfigyelhető, míg a kontrollcsoport nemi megoszlása megfelelt az átlagpopulációnak.

Az anyai életkor mediánértékei között szignifikáns különbség nem volt igazolható, ugyanakkor a 17-24 év, illetve a 35-44 év közötti anyai életkor esetén a magzati méhen belüli növekedési visszamaradás szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint 25-34 év között. Bár az epidemiológiai szempontból alacsony esetszám ezen eredmény kifejezett limitációját jelenti, valószínűsíthető, hogy az egészen fiatal, illetve a szülészeti-genetikai szempontból idősebb anyai életkorhoz a várandósság élettani ütemű fejlődése tekintetében kisebb „biológiai alkalmasság” társul; bizonyos terhespathológiai kórképek (pl. koraszülés, IUGR, diabetes gestationis), valamint genetikai rendellenességek (chromosoma-aberrációk) gyakoribb előfordulása az egészen fiatal és idősebb várandósok körében alátámaszthatja e megfigyelést (*Fraser 1995; Cunningham 1995*).

A várandósság alatti anyai súlygyarapodás és BMI-növekedés tekintetében szignifikáns különbség jelent meg az eutróf és a méhen belüli növekedésében visszamaradt magzatokkal járó terhességek között; azon várandósok esetén, akiknek terhességi súlygyarapodása elmaradt az élettani terhességekben megfigyelhető, átlagosan 12,5-13 kg-os értéktől, nagyobb valószínűséggel kellett intrauterin retardatio kialakulására számítani.

A 0-5 súlypercentilis közötti méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülötteknek életet adó gravidák születési súlya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az 5-10 súlypercentilis közötti retardált újszülöttet világra hozó terheseké; ez a méhen belüli retardatio hátterében genetikai tényezők kóroki szerepének valószínűségét erősíti.

5.1.2. Génexpressziós eredmények

5.1.2.1. Az insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 2 (IGF-2) és insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

A génexpressziós vizsgálatok méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő, illetve eutróf méhen belüli növekedést mutató újszülöttek méhlepény-szövetmintáin az IGF-1 esetén szignifikáns különbséget nem mutattak, ugyanaakkor az IGF-2 és IGFBP-3 kapcsán szignifikáns túlműködést igazoltak. A méhlepény-szöveti IGF-2 aktivitásnövekedést megerősítő, illetve azt nem igazoló irodalmi adat egyaránt fellelhető (Sheikh 2001; Lee 2010; Street 2006).

Az insulin-like növekedési faktorok a méhen belüli növekedés metabolikus és nem-metabolikus komponenseire egyaránt hatással vannak. Míg az IGF-1 elsősorban a táplálékbevitel megfelelő mennyiségére szenzitív, addig az IGF-2 főleg a sejtnövekedés és a szövetspecifikus sejtproliferatio általános szabályozásában játszik szerepet (Fowden 2003). Feltételezhető, hogy az IGF-2 génjének túlműködése a csökkent energia-bevitel célirányos, szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos; hasonlóan a fenyegető intrauterin asphyxia esetén bekövetkező redistribúciós mechanizmushoz (Hales 2001). Az ún. „Thrifty Fenotípus Hipotézis” szerint ez a fajta, az IUGR-ben bekövetkező „energia-redistribúció” a postnatalis élet későbbi évtizedeiben cardiovascularis betegségek, illetve diabetes mellitus kialakulására hajlamosíthat (Hales 2001; Wang 2012).

Az IGF-ek hozzáférhetőségét hat IGFBP-kötőfehérje szabályozza; az IGFBP-3 génjének túlműködése méhen belüli növekedési visszamaradás esetén összefügg az IGF-2 fokozott génaktivitásával, s ezen keresztül a szénhidrát-anyagcsere megváltozásával. A rendelkezésre álló irodalmi adatok elsősorban az IGFBP-1 génexpressziós változásaira vonatkoznak IUGR esetén (Giudice 1995; De Zegher 1997; Koutsaki 2011); az IGFBP-3 kapcsán számottevő információ nem áll rendelkezésre.

A méhen belül retardált magzat növekedési elmaradásának mértéke függvényében a vizsgált placentaris gének expressziós mintázata szignifikáns különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossági foka –feltehetően- nem elsősorban az IGF-rendszer működéséhez, hanem egyéb genetikai és/vagy környezeti faktorhoz köthető.

A méhen belüli retardációban szenvedő fiú újszülöttek méhlepény-szöveti IGF-2-génje a leány újszülöttekéhez képest túlműködést mutatott, szemben az IGF-1 és IGFBP-3 génekkel, melyek működésében változás nem volt igazolható. Az IGF-2 gén túlműködése fiú újszülöttek esetén –valószínűleg- a nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszhat szerepet.

Az IGF-tengely méhen belüli növekedési visszamaradásban bekövetkező működésváltozásainak további biológiai magyarázatát nyújthatják az epigenetikai vizsgálatok, melyek a megváltozott méhen belüli környezet génműködést módosító hatását igazolhatják (Nawathe 2016)

Összefoglalva: méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az IGF-2 és az IGFBP-3 génaktivitása magasabbnak bizonyult, mint az eutróf méhen belüli növekedést mutató újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás. Ez a „*Thrifty Phenotype*” hipotézis alapján bizonyos felnőttkori chronicus betegségek és a méhen belüli növekedési visszamaradás közötti ok-okozati kapcsolat lehetőségét erősíti. Az intrauterin retardatio súlyossági foka az IGF-rendszer vizsgált génjeinek aktivitását szignifikánsan nem befolyásolja. A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú újszülöttek leányokéhoz képest fokozott méhlepény-szöveti IGF-2 génaktivitása a nemspecifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben.

5.1.2.2. Az *epidermal growth factor (EGF)* génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

Az epidermal growth factor elsősorban a beágyazódás, illetve a méhlepény-szövet várandósság alatti növekedésében játszik fontos szerepet. Az implantatio során az EGF mellett a VEGF és a LIF (leukaemia inhibitory factor) szintén fontos regulációs funkcióval rendelkezik. A cytotrophoblast sejtek által termelt EGF a placentaris sejtek adhaesióját, proliferációját segíti elő (Calvo 2004). Korábbi vizsgálatok azt is igazolták, hogy az EGF a méhlepény hormontermelését is serkenti (Barnea 1990). Nagy esetszámú vizsgálatok bizonyították, hogy az EGF-génpolimorfizmusok a születési súly alakulásában is szerepet játszhatnak (Dissanayake 2007).

A méhen belüli növekedési visszamaradás leggyakrabban a méhlepény funkciózavarára vezethető vissza. A magzat élettani növekedése megfelelő placentaris funkciót feltételez, amely –egyéb tényezők mellett- a placenta megfelelő méretével is szorosan összefügg. Kisebb méhlepény-méret esetén nagyobb valószínűséggel kell intrauterin retardatio kialakulására számítani. Vizsgálataink intrauterin retardatio esetén az újszülöttektől nyert placentaris szövetmintákon az eutróf kontrollesetekhez képest szignifikáns EGF-alulműködést igazoltak. Mivel a méhlepény megfelelő növekedésében az EGF kulcsszerepet játszik, így alulműködése a kisebb méhlepénymérettel szoros összefüggésben áll. Ez további vizsgálatok kiindulópontját jelentheti, melyek a placenta tömege és a mért EGF génexpressziós aktivitás közötti összefüggés további pontosítására irányulhatnak. Eredményeink alapján úgy tűnik, e gén a méhen belüli növekedési visszamaradás egyik lehetséges génszintű kóroki tényezője. Ezt a teóriát az EGF-génpolimorfizmusok születési súlyra gyakorolt hatása is alátámasztja, hiszen a születési súly alakulása a méhlepény által biztosított megfelelő tápanyag- és oxigénellátáshoz köthető, aminek a placenta élettani működése és –közvetett módon- megfelelő mérete is feltételét jelenti (*Dissanayake 2007*).

A méhen belüli növekedési retardatio súlyossági fokának függvényében az EGF expressziós mintázata szignifikáns különbséget nem mutatott; ennek alapján biztosra vehető, hogy az EGF alulműködése következtében – a kisebb méret okán- kialakuló placentaris funkciózavar mértékét számos egyéb genetikai, hormonális és környezeti tényező befolyásolja.

A méhen belüli retardációban szenvedő fiú újszülöttek méhlepény-szöveti EGF-génexpressziója a leány újszülöttekéhez képest szignifikáns működéskülönbséget nem mutatott, vagyis az epidermal growth factor génjének lepényszöveti expresszióját a magzat/újszülött neme nem befolyásolja.

Összefoglalva: méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetekben az EGF génaktivitása szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf újszülöttek hasonló génjeinek méhlepény-szöveti aktivitása. Ezzel összefüggésben a méhlepény mérete gyakran elmarad az adott terhességi korra jellemző placentamérettől, s ez funkciózavar kialakulásához vezethet. Az intrauterin retardatio súlyossági foka az EGF gén placentaris génexpresszióját szignifikáns mértékben nem befolyásolja, miként az újszülött neme alapján sem kell szignifikáns EGF-aktivitáskülönbségre számítani IUGR esetén.

5.1.2.3. A transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

A TGF-beta családba tartozó növekedési faktorok, így a TGF- β 1 is fontos szerepet játszanak az endometrium beágyazódásra történő előkészítésében, vagyis a várandósság szempontjából már a fogamzás előtt nagy élettani jelentőséggel bírnak. Kiemelten jelentős az endothelialis sejtek differenciálódásában játszott szerepük, ezért az uterus megfelelő vérellátásának biztosításával járulnak hozzá az embryo/magzat, a méh, illetve a placenta megfelelő növekedéséhez. A várandósság utolsó trimeszterében a placentaris TGF- β 1 a magzati növekedést már kevésbé stimulálja, ugyanakkor az extracellularis matrix elemeinek termelését serkenti, amely a magzat számára szükséges élettani méhlepény-funkció kialakulásához nélkülözhetetlen (*Schilling 2000*).

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szöveti mintákon a TGF- β 1 szignifikáns génaktivitás-változását nem igazoltak. Ezzel egybehangzó –igaz kisebb esetszám alapján nyert- kutatási eredményekről számol be több kutatócsoport, kiemelve, hogy a TGF- β 1 feltehetően a koraterhességben játszik fontos szerepet, mind a magzati, mind a lepényi növekedésben (*Lyll 2001; Simpson 2002*).

Ezzel szemben más vizsgálatok a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben végig a TGF- β 1 fokozott placentaris génexpressziós aktivitását igazolták, valószínűsítve, hogy a jelenség a szervezet méhlepényi keringés javítását célzó kompenzációs reakciója (*Todros 2007*). További vizsgálatok köldökzsinórvérből a TGF- β 1 magasabb koncentrációját igazolták; ezt az IUGR kapcsán fennálló gyulladásos állapot kompenzációjaként azonosították (*Briana 2012*).

A vizsgálatainkba bevont esetekben a méhen belüli növekedési visszamaradás a méhlepény funkciózavarára volt visszavezethető; ennek pontos oka nem volt azonosítható, ám a placentaris keringés romlása biztosra volt vehető. A TGF- β 1 –egyéb hatásai mellett- elsősorban az endothelsejtek stimulálása révén az érhalózat gyarapodását, s ezzel a keringési viszonyok javítását segíti elő. E hatása főleg a várandósság első-második harmadában megfigyelhető, ugyanakkor a méhen belüli növekedési visszamaradás szempontjából kitüntetett jelentőségű utolsó trimeszterben –ahogy azt vizsgálati eredményeink is alátámasztják- ez a mechanizmus már nem érvényesül. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a TGF- β 1 placentaris keringést elősegítő kompenzációs mechanizmusa méhen belüli növekedési visszamaradás esetén nem alakul ki. Azon túl, hogy a TGF- β 1 kompenzációs aktivitása IUGR esetén nem jelenik meg, etiológiai szerepe sem jelentős, hiszen placentaris génexpressziójának csökkenése nem volt igazolható.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága, illetve az újszülött neme nem befolyásolják a TGF- β 1 placentalis génexpressziós aktivitását.

Összefoglalva: méhen belül retardált újszülöttektől származó méhlepényszövetmintákban a TGF- β 1 gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest nem változik meg. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 koraterhességben élettani módon érvényesülő endothelsejt-proliferációt elősegítő hatása, IUGR-rel járó (pathológiás) terhességekben a harmadik trimeszterben kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni. Ebből fakadóan valószínű, hogy a TGF- β 1 a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában és fennmaradásában közvetlen módon nem játszik szerepet. Méhlepényi génaktivitását sem a kórkép súlyossága, sem az újszülött neme nem befolyásolja szignifikánsan.

5.1.2.4. A Bax és Bcl-2 (apoptoticus gének) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

A placenta méhfalba történő beágyazódása histológiai szempontból agresszív folyamat, mely a malignus tumorok növekedésére hasonlít; ugyanakkor a trophoblast-proliferatio molekuláris mechanizmusai egyelőre ismeretlenek. Az apoptosis szabályozásában részt vevő géneket a méhlepényben a várandósság teljes időtartama alatt azonosítani lehet (De Falco 2001; Straszewski-Chavez 2005). Egyes vizsgálati eredmények élettani terhességben az antiapoptoticus hatású Bcl-2 gén túlműködéséről számolnak be (Cirelli 1999; Sgarbosa 2006), ám több adat szól az esetleges alulműködés mellett (Halperin 2000; McLaren 1999; Barrio 2004). A proapoptoticus hatású Bax-gén expressziója élettani terhességben, főleg annak utolsó heteiben valószínűleg növekszik, legalábbis az irodalmi adatok erre utalnak (De Falco 2001; Halperin 2000). Ennek valószínűségét erősíti az a tény is, hogy a terminus közelében a méhlepény-szövet fiziológiás öregedésével kell számolni, s ez szoros kapcsolatban áll a méhlepény-szöveti trophoblastsejtek apoptoticus aktivitásának a fokozódásával. Ennek a fiziológiás jelenségnek felel meg a terhesgondozás protokollja is, mely a terhesség terminusának közelében – és főleg annak betöltése után- a magzati állapot, illetve közvetett módon a méhlepény-funkció korábbanál lényegesen szorosabb ellenőrzését írja elő.

Vizsgálataink egyik fontos eredménye, hogy nagy esetszámon sikerült igazolni méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a placentalis Bcl-2 génaktivitás csökkenését, mely az apoptosist gátlás csökkenését okozza. Noha bizonyos irodalmi adatok ezzel párhuzamosan az apoptosist serkentő Bax-gén fokozott aktivitásáról is beszámoltak (Agata 2009; Heazell

2007), vizsgálataink ezt nem erősítették meg; e gén expressziójában szignifikáns növekedést nem észleltünk.

De Falco élettani terhességben az apoptózis jelenségének plasztikus értelmezése céljából a Bcl-2 és Bax-gének expressziós aktivitásának együttes vizsgálatát javasolja (*De Falco 2001*). E szemléletmód megkönnyíti az apoptózis genetikai szabályozásának megértését, illetve az egyes gének működése közötti kapcsolat értelmezését. Placentaris funkciózavarral járó terhspathológiai állapotokban e modell még inkább használható, hiszen e terhességekben nagyobb valószínűséggel kell az apoptózis összetett szabályozásának megváltozására számítani. Vizsgálataink e rendszerben értelmezve is igazolták méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az apoptoticus egyensúly felborulását, ám eredményeink az IUGR-hez társulva az antiapoptoticus hatás csökkenését, s nem a proapoptoticus génaktivitás fokozódását igazolta. Az apoptózis egyensúlyának felborulása a méhen belüli növekedési visszamaradás kóreredetének genetikai komponensei közül nagy jelentőséggel bír (*Shen 2011*).

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka, illetve neme függvényében a vizsgált, apoptoticus gének (Bcl-2, Bax) aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága és a magzat neme az apoptózis mechanizmusára érdemi hatást nem gyakorol.

Összefoglalva: a méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén alulműködése volt észlelhető. A programozott sejthalál kialakulását stimuláló Bax-gén aktivitása IUGR esetén különbséget az eutróf terhességekhez képest nem mutatott. Mindezek alapján vizsgálati eredményeink a méhen belüli növekedési visszamaradáshoz társuló fokozott apoptoticus aktivitás hátterében elsősorban az azt gátló gén aktivitásának csökkenését, s nem a stimuláló gén túlműködését igazolták. A retardatio súlyossági foka, illetve a magzat neme alapján a Bcl-2 és Bax gének expressziós aktivitásában különbség nem volt észlelhető.

5.1.2.5. A *11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2* (*11 β -HSD 2*) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

Vizsgálataink igazolták, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardatio esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest csökkent aktivitást mutat. Élettani terhességekben a terminus közeledtével a placenta nagy mennyiségű 11 β -HSD2-t termel, mely egy placentaris barriert alakít ki és ezáltal védi a magzatot az anyai cortisol hormonnal szembeni fokozott expozíciótól

(Tzschoppe 2009). IUGR esetén az enzim génjének alulműködése e barrier hatékonyságának a csökkenését és az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni csökkent védeettséget eredményez. Vizsgálataink az IUGR-ben szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáin a kontrollokhoz képest a 11 β -HSD2 génjének szignifikáns alulműködését igazolták. Ennek következtében –más hatások mellett– romlik, akár ellehetetlenül a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációja, melynek normális működése a szülést követően számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet. Egyes tanulmányokban napvilágot látott, hogy csökkent placentaris 11 β -HSD2 aktivitás kapcsán a postnatalis 1. életévben a csecsemők növekedési üteme meghaladja az eutróf terhességekből származó kisgyermekek testméret-növekedésének sebességét. E jelenség valószínűsíthetően egy „rebound” hatás eredménye, melynek lényege, hogy a tartós intrauterin anyai glükokortikoid-expozíció hirtelen megszűnésével a testnövekedés felszabadul a hormonális gátlás alól (Tzschoppe 2009; Ulinski 2006). A placentaris 11 β -HSD2-génexpresszió alakulása eutróf terhességeket követően a postnatalis növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Ezt is figyelembe véve valószínűsíthető, hogy a „*fetal programming*” kialakulásában a terhesség alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként– a 11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak (Cottrell 2014). A nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíció már a terhesség során kialakíthatja a felnőttkori cardiovascularis, metabolicus és neuroendokrín kórképekre való fokozott hajlamot (Benediktsson 1993; Seckl 1995). A 11 β -HSD2-gén epigenetikai módosulásaira vonatkozóan is egyre több információ áll rendelkezésre, mely tovább bővíti a feto-materno-placentaris egység steroid-anyagcseréjére vonatkozó ismereteket (Zhao 2014).

Génexpressziós vizsgálataink tanúsága szerint a méhen belüli retardatio mértéke a 11 β -HSD2-gén aktivitásának szempontjából nem bizonyult meghatározó szempontnak; azzal szignifikáns összefüggést nem mutatott.

Az intrauterin retardatio 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a méhlepényi 11 β -HSD2-gén expressziós aktivitása az eutróf magzatoktól származó placentaris génexpressziós értékekhez képest működésében változást (még) nem mutatott, ám a méhen belüli növekedési visszamaradás későbbi terhességi korban előforduló eseteiben nagyjából hasonló mértékű génaktivitás-csökkenés volt megfigyelhető. A jelenség magyarázatául feltételezhetjük, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitásának csökkenése IUGR esetén a 33. terhességi hét körül kezdődik. Ez egyszersmind azt is felvetheti, hogy a felnőttkori betegségekre való hajlam kialakulása szempontjából méhen belüli növekedési visszamaradás esetén –a „*fetal programming*” elmélet alapján– a terhesség utolsó 6-7 hetének

markáns szerepe lehet. Ez a megfigyelés –a hipotézis tükrében- terhesgondozási, szülészeti szempontból is lényegesnek tűnik.

Intrauterin retardációval járó terhességekben fiú-, illetve leány újszülött esetén a placentaris 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutat; ez megerősíti *Mericq* vizsgálati eredményeit, aki ugyanezt a megfigyelést tette (*Mericq 2009*).

A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. *Homan* 2006-ban publikált vizsgálatai igazolták, hogy a magzati hypoxia transcriptiós és translatiós szinten egyaránt gátolja a trophoblastsejtekben a 11 β -HSD2 gén működését (*Homan 2006*). Mivel –ahogy vizsgálataink is igazolták- a 11 β -HSD2-gén méhen belüli magzati retardációban az eutróf terhességekhez képest csökkent aktivitást mutat, a magzat oxigénellátottságának romlása a génaktivitást további csökkenésén túl, minden korábban említett következményes hatás kialakulásának valószínűségét növeli. Nyilvánvalóan az akut fenyegető magzati asphyxia ilyen hosszútávú hatást nem gyakorolhat, hiszen a terhesség azonnal lezárása gátat szab a késői következmények kialakulásának, azonban a lepényi keringés Doppler-flowmetriás vizsgálattal igazolt akár kisfokú beszűkülése is IUGR esetén egészen más megfontolásokat indokolhat mint az egészséges terhességekben.

Összefoglalva: a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardatio esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest szignifikánsan csökkent aktivitást mutatott. Ez a magzat anyai glükortikoidokkal szembeni védelmét szolgáló placentaris barrier hatékonyságának a csökkenését eredményezi, ami –más hatások mellett- a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációját lehetetleníti el. A glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak az ún. „*fetal programming*” folyamatában; a gátlás nélküli anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthat számos felnőttkori chronicus betegségekre való hajlamot. A retardatio súlyossági foka, illetve az újszülött neme alapján a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén expressziós aktivitásában szignifikáns különbség nem volt észlelhető. Az IUGR 33. terhességi hét előtti eseteiben a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata még élettani, ám a későbbi terhességi korban előforduló esetekben a gén aktivitásának csökkenése figyelhető meg. A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzati állapot megítélését lehetővé tevő vizsgálatok eredményeinek fokozott figyelemmel való követése és értékelése indokolt.

5.1.2.6. A vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

Génexpressziós vizsgálataink hasonlóan az irodalmi adatokhoz a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban a VEGF-A gén fokozott expresszióját igazolták (Arroyo 2008; Barut 2010). Chen vizsgálatai szerint az IUGR-rel járó terhességekből származó placentaszöveti mintákban a leánybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében (Chen 2002); ez a méhlepényi vérkeringés romlásához, majd tartós hypoxia kialakulásához vezet. Feltételezhető, hogy a placentaris VEGF-A fokozott génaktivitása az oxigénhiány kompenzációját szolgálja, s nem csupán az érképződést segíti elő, hanem a trophoblast-működésre is hatást gyakorol (Myatt 1997; Barut 2010). Hipotézisünk alapján intrauterin retardatio esetén a fokozott méhlepény-szöveti VEGF-A aktivitás a placenta oxigénhiányra adott válasza, vagyis a kórkép pathomechanizmusában sokkal inkább következmény, mint ok.

A fiú és leány újszülöttek méhlepény-szöveti mintáinak VEGF-A génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott; az újszülött neme az angiogeneticus aktivitás alakulása szempontjából nem meghatározó jelentőségű.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka szempontjából a VEGF-A gén aktivitása szignifikáns különbséget ugyancsak nem mutatott. Ez arra utal, hogy az anyai szervezet önmagában a lassabb magzati fejlődésre reagál akkor, amikor a VEGF-A génexpressziós aktivitását, s így az angiogenesisist fokozza, a növekedési elmaradás mértéke már nem bír érdemi jelentőséggel.

Noha a méhen belüli növekedési retardációban szenvedő újszülöttek méhlepényi VEGF-A aktivitása a terhesség befejeződésekor fennálló terhességi kortól függetlenül túlműködést mutatott, nem hagyható figyelmen kívül, hogy a túlműködés mértéke a gestációs korról –szignifikáns különbség nélkül–, pozitív korrelációban volt. Vagyis a terhesség terminusához időben közelebb véget érő terhességekben a VEGF-A placentaris aktivitása is kifejezettebbnek bizonyult. Ezt magyarázhatja a méhen belüli növekedési visszamaradás fennállásának hosszabb időtartama, mely –erőteljesebb kompenzációt igényelve– markánsabb angiogeneticus aktivitást indukál, ugyanakkor később kialakuló intrauterin retardatio esetén annak súlyos foka is magyarázatul szolgálhat, noha az IUGR súlyossága és VEGF-A génexpresszió között összefüggést nem igazoltunk. Utóbbi hipotézisnek ellentmondanak Lyall

és Lash vizsgálatai is (Lyall 1997; Lash 2001), akik késői kialakulású IUGR esetén a VEGF-A lepényi génexpressziójának csökkenését, s nem emelkedését észlelték.

Összefoglalva: a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szöveti mintákban a VEGF-A gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. A magzati/újszülöttkori nem függvényében szignifikáns különbséget a génexpressziós aktivitás kapcsán nem igazoltunk. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka lepényi VEGF-A aktivitás tekintetében szintén nem differenciáló tényező. Az intrauterin retardációval járó terhességekből származó placentaszöveti VEGF-A expressziós aktivitása minden vizsgált gestatiós kortartományban a kontrollesetekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott.

5.1.2.7. Az endoglin génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

Génexpressziós vizsgálataink méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az újszülöttektől származó méhlepény-szöveti mintákban az endoglin gén szignifikáns túlműködését igazolták. Az antiangiogeneticus hatású fehérje génjének fokozott aktivitását már több terhespathológiai kórkép, így az IUGR kapcsán is publikálták, ugyanakkor e génexpressziós működésváltozást 100 feletti mintaszámon még nem vizsgálták (Asvold 2011; Laskovska 2012; Jeyabalan 2008). A méhen belüli növekedési visszamaradás leggyakrabban a méhlepény-működés zavarára vezethető vissza, melynek hátterében általában vérkeringési zavar áll. A placentaris endoglin gén fokozott expressziója az antiangiogeneticus hatás növekedésére utal, ami a rosszabb vérellátásnak ésszerű kórélettani magyarázatát adja. Az érképződés zavara miatt az intrauterin retardációval járó terhességekből származó méhlepény-szövetmintákban a lepénybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében. Ez romló méhlepényi keringéshez, majd tartós hypoxia kialakulásához vezet (Chen 2002). Korábbi vizsgálataink méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogeneticus hatású VEGF-A placentaris aktivitásának fokozódását igazolták, mely a vascularis dysfunctio következtében kialakult hypoxia kompenzációját szolgálhatja. Feltételezésünk szerint a fokozott lepényszöveti VEGF-A aktivitás a placenta oxigénhiányra adott válasza, melynek kialakulásában az endoglin fokozott lepényi expressziója kapcsán kialakuló antiangiogeneticus hatás fontos szerepet játszhat.

Megjegyzendő, hogy az IUGR-hez hasonlóan etiológiai szempontból vascularis dysfunctióra (is) visszavezethető preeclampsziában az endoglinhez köthető antiangiogeneticus hatás kifejezettebb, mint méhen belüli növekedési visszamaradás esetén (Elhawary 2012).

A fiú és leány újszülöttek méhlepény-szöveti mintáinak endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. Az újszülött neme lepenyi keringészavar tekintetében nem meghatározó jelentőségű.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka szempontjából az endoglin méhlepényi aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott, noha *Laskowska* 2012-ben napvilágot látott közleménye ennek ellenkezője mellett foglalt állást (*Laskowska* 2012). Eredményeink alapján valószínűsítjük, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága egyéb faktorokra, s nem elsősorban a placentaris endoglinhez köthető antiangiogeneticus hatásra vezethető vissza.

Összefoglalva: a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szöveti mintákban az endoglin gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisünk szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott placentaris expressziója a méhlepény-szövetben vascularis dysfunctiót vált ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. Ez utóbbi lényegében a VEGF-A fokozott placentaris kifejeződésének a stimulusa, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis háttérét igyekszik javítani. A magzati nem függvényében szignifikáns különbséget a génexpressziós aktivitás kapcsán nem igazoltunk. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a placentaris endoglin tekintetében szintén nem differenciáló tényező.

5.1.2.8. A placental endothelial growth factor génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás háttérében

A VEGF növekedési faktor-család a vasculo- és angiogenesis folyamatainak egyik legjelentősebb szabályozója. E csoportba tartozik a placental growth factor (PlGF) is, mely fontos szerepet játszik a megfelelő méhlepényi vérellátás kialakulásában; biológiai hatását a VEGFR-1 receptorhoz kötődve képes kifejteni.

Néhány évvel ezelőtti vizsgálatok felvetették, -melyet aztán néhány további vizsgálat is megerősített-, hogy az anyai serum-PlGF szint csökkenése már a várandósság első trimeszterében felvetheti későbbi kialakuló intrauterin retardatio vagy praeeclampsia gyanúját (*Cowans* 2010; *Benton* 2012). A legújabb vizsgálatok az anyai serum-PlGF értékének és az arteria uterina Doppler-vizsgálattal mérhető pulsatilis indexének az együttes elemzése alapján vélelmezik a méhen belüli növekedési visszamaradás hatékony előrejelzését (*Gomez Roig* 2015).

Vizsgálataink a korábban publikált vizsgálatoktól eltérő módon nem az anyai serum PlGF-szintjének alakulására, hanem a fehérje méhlepényszöveti génexpressziós aktivitásváltozására koncentráltak IUGR esetén. A PlGF azon angiogeneticus hatású gének közé tartozik, melyek a méhlepény megfelelő érhalózatának a kialakításában részt vesznek.

Az intrauterin retardatióban szenvedő magzatoktól származó méhlepényszövet-minták PlGF-génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az eutróf magzatok placentaris génexpressziós aktivitásához képest nem mutatott. Ezzel szemben a VEGF-A gén expressziója IUGR-ben szenvedő magzatoktól nyert méhlepény-mintákon az eutróf kontrollokhoz képest túlműködést mutatott, vagyis placentaris angiogeneticus hatását tekintve a VEGF-A meghatározóbb hatású, mint a PlGF. Ennek alapján feltételezhetjük, hogy a placental growth factor prognosztikai értéke az anyai serumvizsgálatok tekintetében jelentősebb, mint a méhlepényi génexpresszió vonatkozásában; utóbbi szempontból a VEGF-A megbízhatóbb markernek tűnik.

A méhen belüli retardációban szenvedő fiú újszülöttek méhlepény-szöveti PlGF-génje a leány újszülöttekéhez képest működéskülönbséget –ahogy az várható volt- nem mutatott, vagyis a PlGF génjének placentaris expresszióját a magzat neme nem befolyásolja.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a PlGF-gén expressziós aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis) szignifikáns alulműködést mutatott, az IUGR kevésbé súlyos (5-10 percentilis) eseteiben mérhető placentaris expressziós aktivitáshoz képest. Ennek alapján úgy tűnik, hogy az intrauterin retardatio igazán súlyos eseteiben már a -VEGF-A-hoz képest nem különösebben szenzitív- PlGF is génexpressziós aktivitáscsökkenést mutat, jelezve, hogy ezen esetekben a súlyos méhlepényi keringésszavar hátterében álló angiogeneticus működésváltozás több gén együttes aktivitásváltozásának a következménye.

Összefoglalva: méhen belül retardált újszülöttektől származó méhlepény-szövetekben a PlGF génaktivitása az eutróf magzatokéhoz képest nem változik meg. Ennek alapján valószínű, hogy a PlGF-gén amennyire ígéretes a várandósság alatt előforduló hipertensív kórképek, így a preeclampsia előrejelzésében, kevésbé mutat korrelációt az IUGR hátterében álló méhlepényi vérkeringés-zavarral. Ugyanakkor az is tény, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás igazán súlyos eseteiben (0-5 súlypercentilis-tartomány) a PlGF szignifikáns placentaris aktivitásváltozása is igazolható, a kevésbé súlyos esetekhez képest. Az intrauterin retardatio komplex kóreredete régóta ismert, ugyanakkor egyre inkább úgy tűnik, hogy az egyes etiológiai faktor-csoportok (esetünkben az angiogeneticus hatások módosulása) megjelenése is rendkívül összetett mechanizmus.

5.2. Koraszülés

5.2.1. *Kliniko-demográfiai adatok*

Ahogy a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő, úgy a koraszülöttként világra jövő újszülöttek esetszáma sem elég nagy (IUGR: 101 eset; koraszülés: 104 eset) a rendelkezésre álló kliniko-demográfiai eredmények epidemiológiai igényű feldolgozásához; a kapott eredmények elsősorban a vizsgált beteganyag megfelelő klinikai jellemzését szolgálják.

Az anyai életkor koraszülés, illetve érett szülés esetén szignifikáns különbséget nem mutatott; vizsgálati anyagunkban leggyakrabban 31-35 év közötti anyai életkorhoz társulva fordult elő.

A koraszülöttek és érett újszülöttek nemi megoszlása szignifikáns különbséget nem mutatott; irodalmi adat, hogy a koraszülés gyakorisága az újszülött nemével nem függ össze.

A gravida súlygyarapodása –megfelelően a hosszabb terhességben töltött időnek is- az érett születek kapcsán szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint koraszületek esetén, ugyanakkor a várandósság előtti BMI a később koraszülő nők esetén szignifikáns különbséget az érett újszülöttet világra hozó nőkéhez képest nem mutatott.

A környezeti tényezők közül a koraszülés legjelentősebb etiológiai tényezőjének a várandósság alatti dohányzás bizonyult. A koraszülöttet világra hozó nők körében a rendszeres dohányzás közel négyszer gyakrabban fordult elő azokhoz a nőkhez képest, akik érett újszülöttet hoztak világra (26,9% vs. 7,1%). A dohányzás egyfelől a normális méhen belüli magzati fejlődéséhez szükséges hozzáférhető oxigén mennyiségét, másfelől a magzati serum IGF-1 mennyiségét csökkenti; utóbbi a magzat méhen belüli állapota szempontjából alapvető jelentőségű energiabevitel-oxigenizáció tengely egyensúlytalanná válásában is szerepet játszhat.

A koraszülés megindulásához az esetek több mint 70%-ában (70,2%) idő előtti burokrepedés vezetett. Mind az idő előtti burokrepedés, mind a spontán meginduló fájástevékenység leggyakrabban méhen belüli fertőzés nyomán következik be; érdekes módon vizsgálati anyagunkban a B csoportú Streptococcus szűrés eredménye ezt egyértelműen nem

támasztja alá (koraszülők esetén pozitív: 14,7%; érett szülők esetén pozitív: 18,5%). A képhez hozzátartozik ugyanakkor az is, hogy koraszüléshez vezető intrauterin infectio számos más baktériummal történő fertőződés nyomán is kialakulhat (pl. *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*). Koraszülés esetén a felszálló fertőzés a gyulladásos mediátorok (IL-6; IL-8; TNF- α) megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát (Hansen-Pupp 2007). Az IL-6 és IL-9 elsősorban a hepatocytákban gyakorol hatást az IGF-GH tengely működésére, míg a TNF- α –egyelőre csak in vitro kísérletekben igazolt módon- főleg az IGF-1 receptorok gátlása révén fejti ki hatását az IGF-rendszerre (Kelley 2004). Vizsgálatok azt is igazolták, hogy a gyulladásos mediátorok insulin-like growth factor rendszerre gyakorolt gátló hatása a szülést követő 72 óra elteltével oldódik (Hansen-Pupp 2007), vagyis a funkciócsökkenés érdemi hatásai elsősorban méhen belül, illetve a szülést követő néhány órán belül érvényesülnek, hosszabb távon nem. E kutatási eredmények azt is kimutatták, hogy az IGF-1 szintjének csökkenése összefügg az agy fehér- és szürkeállományának lassabb fejlődésével (Hansen-Pupp 2005); végső fokon a fertőzés maga közvetlenül is szerepet játszhat a koraszülötteknél gyakori idegrendszeri szövödmények kialakulásában. A felszálló fertőzés IGF-rendszert gátló hatása érett újszülöttek esetén nem érvényesül (Oswiecimska 2008). Érdekes párhuzam, hogy míg a fetalis distress foka –mint egyfajta kompenzáló tényezővel- az IGF-1 magzati serumszintjével feltehetően pozitív korrelációt mutat, addig a fertőzés –más mechanizmusok mellett- az IGF-rendszer blokkolásán keresztül is kifejti hatását. Ennek alapján úgy tűnik, hogy intrauterin fertőzés esetén csökkenhet a magzat distressztűrő képessége, ami a szülőszobai észlelés-ellátás tekintetében különösen fontos összefüggés.

Az a tény, hogy vizsgálati anyagunkban a koraszülő nők 14,4%-a korábban már átesett koraszülésen (szemben az érett újszülöttet világra hozó asszonyok 4,3%-os arányával) egyértelműen azt a vélekedést támasztja alá, hogy a koraszülésre való hajlam genetikailag meghatározott lehet. E mellett szól az a tény is, hogy a koraszülő gravidák 17,2%-a maga is koraszülött volt (érett magzatot szülő nők esetén ez az arány 6,2%).

5.2.2. Génexpressziós eredmények

5.2.2.1. Az insulin-like growth factor 1 (IGF-1), insulin-like growth factor 2 (IGF-2) és insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén

Vizsgálatainkban a koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szövetmintákban az érett szülések során nyert placentamintákhoz képest az IGF-1 génjének alulműködése volt igazolható, ugyanakkor az IGF-2, illetve IGFBP-3 génexpressziós mintázata változást nem mutatott. A koraszülés hátterében leggyakrabban intrauterin infectio áll, s ennek kapcsán a gyulladásos mediátorok IGF-rendszert, ezen belül is elsősorban az IGF-1 működését blokkoló hatása (Cooley 2010) érvényesül; e génexpressziós eredmény sor alakulása megfelel az előzetes várakozásnak. Minthogy a méhen belüli fertőzés diagnózis nem minden koraszülés esetben állítható fel, ezen esetekben az IGF-1 szint csökkenésére, illetve ennek feltételezett következményeire (idegrendszeri szövődmények nagyobb esélye, energiaellátás egyensúlyzavara, distressztűré képesség csökkenése) sem lehet szükségszerűen számítani.

Fiú koraszülöttektől származó placentamintákon a leány koraszülöttek méhlepény-mintáin mért értékekhez képest az IGF-2, illetve IGFBP-3 gének túlműködése volt igazolható. Az IGF-2 gén fiú újszülötteknél fennálló túlműködése a koraszülés mellett IUGR esetén is kimutatható, s okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető. Az IGFBP-3-gén koraszülött fiú újszülötteknél igazolt fokozott placentaris expressziója az IGF-2 fokozott aktivitásával lehet összefüggésben.

A különböző terhességi korban bekövetkező koraszülések kapcsán nyert lepenyszöveti mintákban az IGF-1, a kontroll esetekhez képest egységesen alulműködést mutatott (Verhaeghe 2003). Ennek magyarázataként feltételezhető, hogy a koraszülések leggyakoribb okaként azonosítható intrauterin fertőzés gestatiós kortól függetlenül kifejti az IGF-rendszerre, illetve elsősorban az IGF-1-re gyakorolt gátló hatását.

Összefoglalva: A koraszülés megindulása az esetek többségében méhüri felszálló fertőzésre vezethető vissza, ami a gyulladásos mediátorok megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát. Ennek jelentősége a koraszülöttséghez gyakran társuló idegrendszeri szövődmények kialakulásában, illetve a fetalis distress-sel szembeni tolerancia csökkenésében érhető tetten. A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szöveti mintákban az IGF-1 génjének alulműködése feltehetően a koraszülések hátterében oly gyakori intrauterin infectio következményeként értelmezhető; e gátló hatás koraszülés esetén a gestatiós kortól függetlenül érvényesül. Az IGF-2 gén fiúmagzatok kapcsán fennálló placentaris túlműködése koraszülöttek esetén is –miként intrauterin retardációban– kimutatható; okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető.

5.2.2.2. A Bax- és Bcl-2 apoptoticus gének méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén

A placentaszövet fiziológiás beágyazódásakor a sejtmigrációt a méh mind térben, mind időben limitálja, ugyanakkor a trophoblast-proliferatio molekuláris mechanizmusai egyelőre ismeretlenek. Az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a placentaszövetben a várandósság teljes időtartama alatt azonosítani lehet (*De Falco 2001; Straszewski-Chavez 2005*). A terminus közelében a méhlepény-szövet fiziológiás öregedésével kell számolni, mely szoros kapcsolatban áll a méhlepény-szöveti trophoblastsejtek apoptoticus aktivitásának a fokozódásával.

A koraszülés az esetek kb. 70%-ában idő előtti burokrepedéssel indul. A terhesség során felszálló fertőzés esetén a magzatburok mikroanatómiájában drámai változások következnek be; mind vastagsága, mind a mechanikai hatásokkal szembeni ellenállóképessége folyamatosan csökken (*Kataoka 2002*). Ezen túlmenően a choriodecidualis sejtek metalloproteináz aktivitásában, citokin-termelésében, illetve az amnion és a chorion sejteinek apoptoticus aktivitásában is markáns változások következnek be (*Runic 1998*).

Mind az idő előtti burokrepedéssel mind a spontán méhtevékenységgel induló koraszülések hátterében leggyakrabban intrauterin fertőzés áll, valószínűsíthető, hogy a burokrepedés a Bcl-2 és Bax apoptoticus gének hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be (*Sagol 2002; Menon 2004*). Alapvetően a környezeti tényezők (a hüvelyflóra összetétele, a terhes nutritionális állapota, immunstatusa stb.) és az intrinsic sejtszintű mechanizmusok (apoptosis, metalloproteináz aktiválódás) együtt vezetnek koraszüléshez.

Az apoptózis szerepét a koraszülést beindító idő előtti burokrepedés létrejöttében számos tanulmány vizsgálta. *Sagol* és munkacsoportja sem az antiapoptoticus hatású Bcl-2, sem a proapoptoticus hatású Bax-gének placentalis expressziója tekintetében érdemi különbséget nem észlelt a kontroll (érett) terhességekből származó méhlepény-minták hasonló értékeihez viszonyítva (*Sagol 2002*). *Daher* vizsgálatai –kis esetszám (n=7) alapján –, koraszülés esetén mind a Bax-, mind a Bcl-2-gén aktivitásának csökkenését igazolták érett terhességekből származó placentalis értékekhez képest (*Daher 2008*). Ezzel szemben *Fortunato* a koraszülésekből származó méhlepény-szöveti mintákban a Bax-gén aktivitásának egyértelmű fokozódását, míg a Bcl-2-gén aktivitáscsökkenését észlelte (*Fortunato 2000*). Vizsgálataink –részben- megfelelnek a *Fortunato* által publikált eredményeknek. A koraszülésből nyert méhlepény-mintákon a proapoptoticus hatású Bax-gén egyértelmű aktivitásfokozódását észleltük, ugyanakkor, az apoptosist gátló Bcl-2-gén tekintetében nem

igazoltunk génexpressziós változást. 104 koraszülésből származó méhlepény-minta vizsgálata alapján úgy tűnik, hogy a koraszülés megindulásában szerepet játszó apoptózis folyamatában elsősorban az azt stimuláló Bax-gén túlműködése és kevésbé a gátló hatású Bcl-2-gén alulműködése játszhat szerepet.

A koraszülés idején fennálló terhességi kor a proapoptotikus hatású Bax-gén méhlepényi aktivitása tekintetében lényeges szempont, mivel a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán szignifikáns aktivitásfokozódást mutat; ugyanakkor a Bcl-2-gén működésében változás a gestációs kortól függetlenül, egyáltalán nem volt verifikálható. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések háttérében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben. Feltételezhető, hogy e terhességekben a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító „tulajdonságai” (életkor, tápláltsági állapot, dohányzás, anamnesis stb.) játszanak meghatározóbb szerepet.

Az újszülött neme tekintetében az apoptotikus génaktivitás semmilyen különbséget nem mutatott, vagyis e sejtszintű folyamat koraszülés kapcsán definiálható kóroki szerepe nem függ az újszülött nemétől.

Összefoglalva: az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a méhlepény-szövetben a várandósság teljes időtartama alatt azonosítani lehet. Valószínűsíthető, hogy a koraszülést leggyakrabban elindító idő előtti burokrepedés a Bcl-2 és Bax apoptotikus gének hatására (is) aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be. A koraszüléshez környezeti tényezők és intrinsic sejtszintű mechanizmusok együttesen vezetnek. Vizsgálataink alapján kijelenthető, hogy a koraszülés megindulásában szerepet játszó apoptózis folyamatában elsősorban az azt stimuláló Bax-gén túlműködése és kevésbé a gátló hatású Bcl-2-gén alulműködése játszhat szerepet. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések háttérében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben; ekkor etiológiai szerepe jelentős lehet.

5.2.2.3. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 (11 β -HSD 2) méhlepény-szöveti génexpressziós mintázata koraszülés esetén

Élettani terhességekben a terminus közeledtével a placenta nagy mennyiségű 11 β -HSD2-t termel mely egy placentaris barrier kialakításával óvja a magzatot az anyai cortisolhatással szemben (Tzschoppe 2009). Koraszülés esetén etiológiai tényezőként –egyéb okok mellett– a 11 β -HSD2-génaktivitás csökkenése miatt e barrier hatékonysága is csökken, melynek következtében az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni gyengébb védetség alakulhat ki. Ennek jelentősége összetett: a fokozott anyai steroid-expozíció a magzat méhen belüli

fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza, ezen kívül elégtelenné válhat, akár ellehetetlenülhet a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációja (Ulinski 2006), melynek normális működése a szülést követően számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet.

A koraszülöttek alacsonyabb születési súlyában a rövidebb intrauterin fejlődésre rendelkezésre álló időn túl a nagyobb mértékű anyai glükokortikoid-expozíció is szerepet játszik, ami a csökkent 11β -HSD2-aktivitás következménye. E csökkent enzimaktivitás hátterében állhat mutatio (vagyis genetikai ok), de lehet a következménye chronicus distresst eredményező magzati állapotnak (pl. preeclampsia) is (Aufdenblatten 2009). Amennyiben az enzim csökkent működése hátterében génmutatio áll, úgy a várandós minden terhességében kialakulhat méhen belüli növekedési retardatio, bekövetkezhet koraszülés. Előzményben előfordult koraszülés, vagy IUGR esetén tanácsos lehet a terhesgondozás során az ismétlődés magasabb kockázata kapcsán szorosabb követés, - szükség esetén- hospitalisatio révén a megelőzésre törekedni.

Egyes tanulmányokban napvilágot látott, hogy a koraszülés, vagy az intrauterin retardatio hátterében a csökkent placentaris 11β -HSD2 aktivitás kapcsán a postnatalis 1. életévben a csecsemők növekedési üteme meghaladja az érett, eutróf terhességekből származó kisgyermekek testméret-növekedésének sebességét. E jelenség egy „rebound” hatás eredménye, melynek lényege, hogy a tartós, méhen belül fennálló anyai glükokortikoid-expozíció hirtelen megszűnésével a testnövekedés felszabadul a hormonális gátlás alól (Aufdenblatten 2009). A placentaris 11β -HSD2-génexpresszió alakulása a 37. terhességi hét után befejeződő, érett terhességeket követően a postnatalis növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Ezt is figyelembe véve úgy tűnik, hogy a „fetal programming” kialakulásában a terhesség alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként- a 11β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak. A nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíció már a terhesség során kialakíthatja a felnőttkori cardiovascularis, metabolikus és neuroendokrín kórképekre való fokozott hajlamot (Seckl 1995).

Fenyegető koraszülés esetén a magzati tüdő érlelését gyorsítandó, s ezzel a koraszülöttség egyik legveszélyesebb szövödményét (a respiratoricus distress szindrómát) megelőzendő ún. steroid-prophylaxist alkalmazunk, melynek lényege, hogy –amennyiben a koraszülés gyógyszeresen visszatartható- a várandós szervezetébe több alkalommal szintetikus glükokortikoidot (pl. bethametason, dexamethason) juttatnak, s ezzel a tüdőszövet maturációját segítik elő. Miközben azonban a kezelés előnyei (a tüdőszövet gyorsabb érése,

az RDS csökkent kockázata) messzire mutatóak, addig nem zárhatók ki teljes biztonsággal az esetleges mellékhatások sem, melyek – főleg többször alkalmazott kezelés esetén- elsősorban központi idegrendszeri tünetek, esetleg fejlődésneurológiai zavarok lehetnek (Crowther 2007; Wapner 2007). Különösen azon várandósok esetén merül fel e szövődmények esélye, akiknél a pozitív előzmény okán a koraszülés hátterében génmutációhoz köthető csökkent 11 β -HSD2-aktivitás igazolható.

A koraszülés idején fennálló terhességi kor a 11 β -HSD2 gén lepényi aktivitása tekintetében lényeges szempont, mivel a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán szignifikáns aktivitáscsökkenést mutat; ami arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szembeni nagyobb mértékű expozíció elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések esetén jön etiológiai tényezőként szóba. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében a megváltozott fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere feltehetően kisebb szerepet játszik.

Az újszülött neme tekintetében a 11 β -HSD2-génaktivitás semmilyen különbséget nem mutatott, vagyis e sejtszintű folyamat koraszülés kapcsán definiálható kóroki szerepe nem függ az újszülött nemétől.

Összefoglalva: koraszülés esetén a placentaris 11 β -HSD2-génaktivitás csökken, ami az anyai glükokortikoidokkal szembeni magzati védettség csökkenéséhez vezet. Ennek jelentősége összetett, egyéb hatások mellett a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza. E csökkent enzimaktivitás hátterében állhat mutatio, de lehet a következménye chronicus distress eredményező magzati állapotnak is. Előzményben előfordult koraszülés, vagy intrauterin retardatio esetén, ha az enzimaktivitás-csökkenés hátterében genetikai ok merül fel, tanácsos lehet a terhesgondozás során az ismétlődés kockázata miatt szorosabb követés, korai hospitalisatio is. A 11 β -HSD2 gén placentaris aktivitása csak a 28. terhességi hét után lezajló koraszüléseknél mutat csökkenést, ami arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szembeni csökkent védettség elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések esetén jön kóroki tényezőként szóba.

5.3. Leiomyoma uteri

5.3.1. Kliniko-demográfiai adatok

Ahogy a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő, vagy koraszülöttként világra jövő újszülöttek esetszáma (IUGR: 101 eset; koraszülés: 104 eset), úgy a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegek esetszáma sem elegendően nagy a klinikai és egyéb adatok epidemiológiai szempontból hiteles feldolgozásához, ugyanakkor nagynak tekinthető a génexpressziós vizsgálatok kapcsán általában publikált esetszámokhoz képest.

A leiomyoma uteri előfordulási valószínűsége –miként azt vizsgálataink is megerősítették- a reprodukív életszakasz végéhez közeledve nő, majd a menopausát követően csökken. Vizsgálati anyagunkban a kórkép –az irodalmi adatoknak megfelelően- a 41-50 év közötti korosztályban bizonyult a leggyakoribbnak (*Marshall 1997; Winkler 1938*).

Noha napvilágot láttak olyan kutatási eredmények is, melyek szerint a leiomyoma uteri kialakulásának valószínűsége és a korai menarche között összefüggés van (*Sato 2000*) vizsgálataink e hipotézist nem igazolták.

Számos irodalmi adatot megerősítve vizsgálataink is egyértelműsítették a terhességek száma és a leiomyoma uteri kialakulási esélye közötti fordított arányosságot (*Parazzini 1996; Samadi 1996*). A myomák pathophysiologiája kapcsán felállított hipotézisek szerint terhességben átmenetileg „felfüggesztődik” annak az ösztrogének által dominált endocrin környezetnek a jelenléte, mely a leiomyoma uteri kialakulásának kedvez. Minél többször várandós egy nő, vagyis reprodukív életszakaszának minél hosszabb része telik e „megváltozott” hormonális háttérrel, annál kevésbé kell simaizom eredetű méhdaganat kialakulására számítania. Ezt a következtetést vizsgálataink során a terhességek összesített hosszának myomás, illetve kontrollcsoport közötti összehasonlítása is megerősítette.

Minthogy a császármetszés-frekvencia a myoma uteri-vel kezelt nők előzményében szereplő terhességei kapcsán nem bizonyult szignifikánsan magasabbnak mint a kontroll esetekben, a sectio caesarea javallatát jelentő anyai és/vagy magzati okok magasabb incidenciája leiomyoma uteri kapcsán nem valószínűsíthető.

Vizsgálati eredményeink alapján a szoptatás és a leiomyoma uteri kialakulási esélyeit illetően igazolódott, hogy a leiomyoma uteri miatt kezelt nők kevesebb alkalommal és rövidebb ideig voltak várandósok, mint a kontrollcsoportba tartozó páciensek, ezért a nem szoptató nők aránya a leiomyoma uteri-ben szenvedő betegcsoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult (27.4% vs. 3%). Ugyanakkor amennyiben a 9 hónapnál hosszabb ideig szoptató nők arányát vizsgáljuk, a leiomyoma uteri-páciensek és a kontrollcsoport tagjai között nemhogy szignifikáns különbség nem igazolható, hanem inkább nagyságrendileg közel

azonos eredmények láthatóak (32.9% vs. 42.24%). Ez az adat is alátámasztja azt a már publikált hipotézist, mely szerint a szoptatási időszakot hormonális szempontból meghatározó prolactin hormon inkább stimulálja, mint gátolja a myomák kialakulását (Nohara 1997).

A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetének (vérzészavar, alhasi fájdalom) fontosságát vizsgálati eredményeink is megerősítették. Említésre érdemes ugyanakkor, hogy e két tünet közül a kórképre nézve karakterisztikusabb jellegűnek egyértelműen a metropathia tekintendő, mivel ennek izolált előfordulása ugyancsak szignifikánsan gyakoribb leiomyoma uteri esetén (Gupta 2008).

További eredményként igazolódott, hogy a műtétet megelőző ultrahangvizsgálat myomectomiára váró betegeknél a myomagöb(ök) átmérőjének mediánértékét szignifikánsan nagyobbra mutatta, mint a méheltávolítás előtt álló betegek esetén. Valószínűleg egy nagyobb myomagöb jelenléte esetén –az egyéb információk (életkor, paritas, további családterv, göb lokalizációja) mérlegelése mellett- gyakrabban döntöttünk myoma-enuclatio végzése mellett, míg több kisebb göb kórismézését követően inkább méheltávolítás végzésére került sor.

5.3.2. Génexpressziós eredmények

5.3.2.1. Az insulin-like growth factor 2 (IGF-2) génexpressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest

A leiomyoma uteri 101 esetében az IGF-2 gén expressziója szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó 110 esethez képest. Ez az eredmény alátámasztja azon irodalmi adatokat (Peng 2009; Catherino 2004; Ahn 2003; Marshall 1998), melyek –számottevően kisebb esetszámon- leiomyoma-szövetben az IGF-2 gén fokozott expresszióját igazolták

Az IGF-2 gén expressziójának alakulását a leiomyoma uteri-re nézve fennálló pozitív családi előzmény nem befolyásolja; ennek alapján a méh simaizom eredetű benignus daganatának esetleges családi halmozódása nem az IGF-2 gén működésére vezethető vissza.

A myomagöbök számának függvényében az IGF-2 gén expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott, vagyis a génaktivitás növekedésének mértéke nem hozható összefüggésbe a kialakuló myomagöbök számával. Ez azt is jelenti, hogy a fokozott IGF-2 génaktivitás önmagában pusztán a leiomyoma uteri kialakulásának nagyobb esélyével függ össze, ám a kialakuló göbök számát –feltehetően- más tényezők határozzák meg.

A korábbi terhességeket követő szoptatási időszak(ok) hossza az IGF-2 gén expressziós aktivitását lényegileg nem befolyásolta. Noha ebben a kontextusban elsősorban a prolactin myomaképződésben játszott kóroki szerepe valószínűsíthető, az IGF-2 és a prolactin közötti –más pathophysiologiai folyamatokból ismert- esetleges kapcsolat további vizsgálatokat igényel.

Összefoglalva: Az IGF-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. Ez a benignus daganatszövet növekedésével járó energetikai folyamatok megváltozásával függhet össze. A myomára nézve pozitív családi előzmény nem jár az IGF-2 gén myomaszövetben mérhető génaktivitásának emelkedésével. A myomagöbök száma és a myomaszöveti IGF-2 gén expressziós aktivitása között összefüggés nem volt igazolható. Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gén expressziós különbséget nem mutatott, a prolactin hormonnal való esetleges interakciói további vizsgálatokat igényelnek.

5.3.2.2. A Bax- és Bcl-2 gének expressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest

A tumornövekedés szempontjából –legyen szó akár benignus, akár malignus daganatról-, a sejtek szaporodása és pusztulása közötti egyensúly felborulása mindig megfigyelhető (Ola 2011). Mindkét folyamat genetikailag erőteljesen meghatározott, ezért egyensúlyuk megbomlása pro- és/vagy antiapoptoticus génexpressziós változások következménye. Vizsgálati eredményeink, melyek szerint a myomaszöveti Bcl-2 gén expressziója a normális myometriumra jellemző génexpressziós mintázathoz képest túlműködést mutat, arról árulkodnak, hogy a leiomyoma uteri kialakulásában szerepet játszó apoptózis egyensúlyának felborulása egy antiapoptoticus gén (Bcl-2) túlműködésére vezethető vissza, miközben az apoptosist serkentő Bax-gén működése a normális méhizomszöveti génexpresszióhoz képest érdemi különbséget nem mutat. Érdekes módon a témában idáig megjelent tudományos eredmények egymásnak gyakran érdemben ellentmondóak. Míg *Khurana* csak a myomaszöveti Bcl-2 génexpressziót találta emelkedettnek az élettani myometriális értékekhez képest (*Khurana 1999*), addig *Martel* a Bax és a Bcl-2 gének egyaránt fokozott myomaszöveti aktivitását igazolta (*Martel 2004*), ugyanakkor *Dixon* egyik gén tekintetében sem valószínűsített semmilyen kóroki szerepet a myoma-növekedés tekintetében (*Dixon 2002*).

A pro-és antiapoptoticus gének egyensúlyát számos tényező befolyásolja. Egyes kutatási eredmények szerint a szexuálsteroidok e regulációs mechanizmusok között is kiemelkedő szereppel rendelkeznek; az ösztrogénről bizonyítást nyert, hogy egyes szövetekben gátolja az apoptosist (Kovács 2003). Az ösztrogén-receptorokat tekintve azok száma és a Bcl-2 expressziós mintázata között ugyancsak több szerző igazolt pozitív korrelációt (Kovács 2003; Wu 2002).

A Bcl-2 és Bax gének expressziójának alakulásában a myomára nézve fennálló családi előzmény érdemi befolyással nem rendelkezik, vagyis a leiomyoma uteri családi halmozódása nem a vizsgált apoptoticus gének megváltozott működésére vezethető vissza.

A myomagöbök számának függvényében a Bcl-2 gén expressziója szignifikáns különbséget mutatott, vagyis az antiapoptoticus gén aktivitásának a mértéke korrelált a myomagöbök számával. Ennek alapján feltételezhető, hogy az apoptosis genetikai gátlásának csökkenése multiplex myomatosis esetén kifejezettebb, ami azt jelenti, hogy több daganat esetén a programozott sejthalál genetikai gátlása erőteljesebb, mint solitaer tumor esetén.

Noha a korábbi terhességeket követő szoptatási időszak(ok) hossza sem a Bcl-2, sem a Bax-gének expressziós aktivitását szignifikáns módon nem befolyásolta, mégis látható, hogy az antiapoptotikus hatású Bcl-2 gén expressziós aktivitása a rövidebb ideig szoptató, s valószínűleg kevesebb alkalommal terhes nők körében kifejezettebbnek bizonyult, mint a hosszabb ideig szoptató és így –feltehetően- több terhességet kiviselt nők körében. E jelenség elsősorban a domináns ösztrogénhatás hosszabb-rövidebb időre való felfüggesztődésére vezethető vissza, de nem zárható a szoptatást mediáló hormonok, elsősorban a prolactin ilyen jellegű élettani hatása sem.

Összefoglalva: A Bcl-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt egyik vizsgált apoptoticus gén expressziójának szignifikáns megváltozásával sem. A myomagöbök száma és a myomaszöveti Bcl-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns kapcsolat volt igazolható, ugyanakkor ilyen jellegű összefüggés a propapoptoticus Bax-gén vonatkozásában nem igazolódott. Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gének szignifikáns expressziós különbséget nem mutattak, rövidebb anamnesticus szoptatási idő esetén az antiapoptotikus hatás (Bcl-génaktivitás) kifejezettebbnek bizonyult.

5.3.2.3. Az alkohol-dehidrogenáz 1 gén (ADH-1) génexpressziós mintázata leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest

A méh simaizom eredetű daganatainak kialakulásában az extracellularis matrix szerkezetének átalakulása lényeges változás. E dysregulatio létrejötte a retinol szignalizációs rendszer működésváltozásaira vezethető vissza (Ara 2004). A myometrialis sejteken belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul. Vizsgálataink –hasonlóan Catherino és Zaitseva kutatási eredményeihez- az általuk vizsgált mintánál (8, illetve 18 eset) lényegesen nagyobb beteganyagon igazolták, hogy a myomasejteken belül az ADH1-gén expressziója a myometriális sejtek génexpressziós értékeihez képest csökken (Catherino 2004; Zaitseva 2007). Az enzim aktivitásának csökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának mérséklődéséhez vezet, ami a myomasejtek extracellularis mátrixának átalakulásában érvényesíti hatását (Molotkov 2003). Ismert, hogy a retinoidok tumorsuppressor hatású anyagok, melyek a klinikai onkológia therapiás eszköztárának részét képezik; elég, ha csak a szájüregi-, vérképzőszervi- vagy emlődaganatokat említjük példaként (Parazzini 1996). Az ADH1-gén expressziójának a csökkenése következtében alacsonyabb intracellularis retinsav-szint szerepet játszik a méh simaizom eredetű daganatának kialakulásában, ami a retinoidok esetleges therapiás alkalmazásának ígéretes perspektíváját is felvetheti.

Vizsgálataink összefüggést kerestek a myomagöbök száma és az ADH1-enzim génjének expressziós aktivitása között, feltételezve, hogy több tumor kialakulása a retinol szignalizációs rendszer kifejezettebb működészavarával hozható összefüggésbe. Noha a göbök száma alapján a génexpressziós aktivitás szignifikáns különbséget nem mutatott, annyi megállapítható volt, hogy az ADH1-gén alulműködésének mértéke és myomagöbök száma között fordított korreláció áll fenn. További –még nagyobb esetszámon végzett- kutatások esetleg e szempont alapján statisztikailag is releváns következtetések levonását tehetik lehetővé.

Az ADH1-gén expressziójának alakulásában a myomára nézve fennálló családi anamnesis érdemi hatással nem bír, vagyis a leiomyoma uteri családi halmozódása valószínűsíthetően nem a retinol szignalizációs rendszer működészavarával van összefüggésben.

Amennyiben a terhességeket követő lactatiós időszak(ok) hosszát tekintjük, látható, hogy az ADH1-gén expressziója annak hosszával összefüggést nem mutat; vagyis a szoptatással kapcsolatos hormonváltozásokhoz myomaképződés esetén a gén expresszióváltozásai nem köthetők.

Összefoglalva: leiomyoma uteri esetén az ADH1 enzim génjének aktivitáscsökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának csökkenéséhez vezet, ami a myomasejtek extracellularis mátrixának átalakulásában jelenik meg. Az extracellularis matrix élettani szerkezetének megváltozása a daganatképződés egyik fontos eseménye. A leiomyoma uteri-re nézve pozitív előzmény az ADH1-gén expresszióját szignifikánsan nem befolyásolja. A myomagöbök száma és az ADH1-génaktivitásának alakulása között szignifikáns kapcsolat ugyan nem igazolható, ám matematikai szempontból fordított arányosság figyelhető meg; vagyis a daganatok száma és a génaktivás mértéke nem teljesen függetlenek egymástól. Az összesített szoptatási időszak és a családi előzmény a gén aktivitása szempontjából nem tekinthetők releváns tényezőknek.

6. KÖVETKEZETETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

6.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

1. Volt-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?

**Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2);
insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):**

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban az eutróf újszülöttek placentaris génexpressziójához képest szignifikánsan emelkedett IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziós aktivitás volt igazolható. Ez a „*Thrifty Phenotype*” hipotézis alapján bizonyos felnőttkori chronicus betegségek és a méhen belüli növekedési visszamaradás közötti ok-okozati kapcsolat lehetőségét erősíti.

Epidermal growth factor (EGF):

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban mért EGF-génaktivitás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az eutróf újszülöttek placentamintáiban mérhető EGF-génexpresszió. Ennek valószínű következménye, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a méhlepény mérete általában elmarad az adott terhességi korra jellemző

placentamérettől, s ez fontos szerepet játszhat a méhlepényi funkciózavar kialakulásában.

Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1):

Az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó méhlepényszövetmintákban a TGF- β 1 gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikánsan nem változik meg. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 által koraterhességben kiváltott endothelsejt-proliferációt elősegítő hatás, a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességek utolsó harmadában kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni. Ebből fakadóan kijelenthető, hogy a TGF- β 1 a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában és fennmaradásában közvetlen módon nem játszik szerepet.

Bax és Bcl2:

A méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttektől származó méhlepényszövetmintákban az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén alulműködése volt észlelhető. A programozott sejthalál kialakulását stimuláló Bax-gén aktivitása IUGR esetén szignifikáns különbséget az eutróf terhességekhez képest nem mutatott. Vizsgálati eredményeink a méhen belüli retardációhoz társuló fokozott apoptoticus aktivitás hátterében elsősorban az azt gátló gén aktivitásának csökkenését, s nem a stimuláló gén túlműködését azonosították.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardatio esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez

képest szignifikánsan csökkent aktivitást mutatott. Ez a magzat anyai glükokortikoidokkal szembeni védelmét szolgáló placentaris barrier hatékonyságának a csökkenését eredményezi, ami –más hatások mellett- a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációját lehetetleníti el. Emellett a glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak az ún. „*fetal programming*” folyamatában; a gátlás nélküli anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthat számos felnőttkori chronicus betegségre való hajlamot.

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) és endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a VEGF-A gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó placentamintákban az endoglin gén az eutróf kontroll-terhességekhez képest szintén szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisem szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott méhlepényi expressziója a méhlepény-szövetben vascularis dysfunctiót vált ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. Ez utóbbi stimulálja a VEGF-A fokozott placentaris expresszióját, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis hátterét igyekszik javítani.

Placental growth factor (PIGF):

A méhen belül retardált újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákban a PIGF génaktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikáns mértékben nem változott meg. Ennek alapján valószínű, hogy a PIGF amennyire ígéretes a hypertensiv terhességi kórképek, így a preeclampsia előrejelzésében, kevésbé mutat korrelációt a

méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében valószínűsíthető méhlepényi vérkeringés-zavarral.

2. Volt-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?

**Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2);
insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):**

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és az IGF-rendszer vizsgált génjeinek placentaris aktivitása között szignifikáns kapcsolat nem volt kimutatható.

Epidermal growth factor (EGF):

Az intrauterin retardatio súlyossági foka az EGF gén placentáris génexpresszióját szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1):

A transforming growth factor beta-1 méhlepényszöveti génaktivitását az intrauterin retardatio szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Bax és Bcl-2:

Az intrauterin retardatio súlyossági foka alapján a Bcl-2 és Bax gének expressziós aktivitásában az eutróf kontrollesetek placentaris értékeihez képest szignifikáns különbség nem volt észlelhető.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén placentalis aktivitását az intrauterin retardatio súlyossága szignifikánsan nem befolyásolta.

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A):

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a méhlepényi VEGF-A génaktivitás tekintetében nem bizonyult szignifikánsan differenciáló tényezőnek.

Endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben nyert méhlepényszöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása az IUGR enyhébb eseteivel világra jött újszülöttek placentalis endoglin-aktivitásához képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

Placental growth factor (PlGF):

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben a PlGF placentalis aktivitáscsökkenése volt igazolható, a kevésbé súlyos esetekhez képest., vagyis a gén angiogeneticus aktivitása súlyos IUGR esetén csökken.

3. Befolyásolta-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?

**Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2);
insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):**

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú újszülöttek méhlepényszöveti IGF-2 génexpressziója a leányokéhoz képest szignifikánsan fokozottnak bizonyult. Ez a nemspecifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben.

Epidermal growth factor (EGF):

Az újszülött neme alapján az EGF-gén méhlepényi expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott.

Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1):

A TGF- β 1 placentaris génaktivitását az újszülött neme nem befolyásolta szignifikánsan.

Bax és Bcl-2:

Sem a proapoptoticus Bax, sem az antiapoptoticus Bcl-2 gének placentaris expressziója intrauterin retardatio esetén az újszülött nemével szignifikáns összefüggést nem mutatott.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. gén placentaris aktivitását méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az újszülött neme szignifikánsan nem befolyásolta

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A):

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú és leány újszülöttek méhlepényszöveti VEGF-A génexpressziós értékei között szignifikáns különbség nem igazolódott.

Endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött újszülöttek placentamintáiban az endoglin gén expressziójában az újszülött neme függvényében szignifikáns különbséget nem igazoltunk.

Placental growth factor (PlGF):

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek neme a PlGF méhlepényi expresszióját szignifikánsan nem befolyásolta.

4. Mutatott-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a placenta 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2- és vascular endothelial growth factor-A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A méhen belüli növekedési visszamaradás 33. terhességi hét előtti eseteiben a méhlepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata még élettani volt, ám a későbbi terhességi korban előforduló esetekben a gén aktivitásának szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető. Ennek következtében az anyai glükokortikoid-hatással szembeni fokozott kitettség a várandósság utolsó 6-7 hetében áll fenn, melynek alapján feltételezhető, hogy a felnőttkori chronicus betegségekre való fokozott hajlam is ebben az időszakban alakul ki.

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A):

Az intrauterin retardatioval járó terhességekből származó méhlepény-szövetminták VEGF-A expressziós aktivitása minden vizsgált gestációs korcsoportban a kontrollesekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott.

5. Hogyan alakult méhen belüli növekedésben visszamaradott magzatoknál kialakuló intrauterin fenyegető asphyxia mellett a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 placentaris aktivitása?

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A 11 β -HSD-2-gén méhlepényi aktivitása intrauterin retardációval járó terhességekben fenyegető intrauterin magzati asphyxia esetén csökkent. Vagyis IUGR esetén a fennálló placentaris 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 alulműködést a romló magzati oxigénellátás tovább fokozza.

6.2. Koraszülés

6. Mekkora placentáris génaktivitást mutattak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó lepenymintákon?

**Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2);
insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):**

A koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szövetmintákban az IGF-1 génjének szignifikáns alulműködését észleltük, ugyanakkor az IGF-2, illetve IGFBP-3 génexpressziós mintázata változást nem mutatott. Az IGF-1 génjének alulműködése valószínűsíthetően a koraszülések hátterében gyakori intrauterin infectio következménye.

Bax és Bcl-2:

A koraszülések kapcsán nyert méhlepényszöveti mintákon a proapoptoticus Bax-gén túlműködése volt észlelhető, ugyanakkor az apoptosist gátló Bcl-2 gén expressziójában szignifikáns változást nem észleltünk. Valószínűsíthető, hogy a koraszülést leggyakrabban elindító idő előtti burokrepedés a Bax gén hatására (is) aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen következik be.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

Eredményeim alapján koraszülés esetén a méhlepény-szöveti 11 β -HSD2-génaktivitás szignifikánsan csökken, ami az anyai glükokortikoidokkal szembeni magzati védettség csökkenéséhez vezet. Ennek jelentősége összetett, egyéb hatások mellett a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza.

7. Mutatott-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?

**Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2);
insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):**

Az IGF-2 és IGFBP-3 gén méhlepény-szöveti túlműködése fiú újszülöttek esetén koraszülésnél – miként intrauterin retardációban az IGF-2 kapcsán – kimutatható volt; okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető.

Bax és Bcl-2:

A Bax- és Bcl-2 gének expressziós aktivitása a fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon a leány koraszülöttek placentaris génexpressziós értékeihez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A koraszüléssel végződő terhességekben a fiú koraszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány kora újszülöttek placentaris szövetmintáin mért génexpressziós értékekhez képest a 11 β -HSD2 gén szignifikáns aktivitáskülönbségét nem igazoltuk.

8. Volt-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestációs kor között?

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); insulin-like growth factor-2 (IGF-2); insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3):

A különböző terhességi korban (24-28. terhességi hét, 28-32. terhességi hét, 32-36. terhességi hét) bekövetkező koraszülések kapcsán nyert méhlepény-szöveti mintákban az IGF-1, a kontrollesekhez képest egységesen szignifikáns alulműködést mutatott.

Ennek magyarázataként feltételezhető, hogy a koraszülések leggyakoribb okaként azonosítható intrauterin fertőzés gestációs kortól függetlenül kifejti az IGF-rendszerre, illetve elsősorban az IGF-1-re gyakorolt gátló hatását. Az IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziójában szignifikáns különbség a gestációs kor függvényében sem volt észlelhető.

Bax és Bcl-2:

Az antiapoptoticus hatású Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns különbség nem volt igazolható, ugyanakkor a proapoptoticus Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns túlműködést mutatott, míg a 24-28. gestációs héten bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben; előbbieken a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító tényezői lehetnek jelentősebbek.

11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD-2):

A 24-28. gestációs hét között világra jött koraszülöttek 11 β -HSD2-génexpressziós aktivitása az érett szülésekből származó placentaris génexpressziós értékekhez viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a 28-32., illetve 32-36. gestációs hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns génaktivitás-csökkenés volt igazolható. Ez arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szembeni csökkent védettség elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések hátterében jön kóroki tényezőként szóba.

6.3. Leiomyoma uteri

9. Hogyan változott a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometrium-mintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?

Insulin-like growth factor 2 (IGF-2):

Az IGF-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. Ez a benignus daganatszövet növekedésével összefüggő energetikai folyamatok megváltozásával függhet össze.

Bax és Bcl-2:

A Bcl-2 gén expressziója leiomyoma uteri esetén szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a kontrollcsoportba tartozó esetek expressziós értékeihez képest. A leiomyoma uteri kialakulásában szerepet játszó apoptózis-egyensúlyzavar egy antiapoptoticus gén (Bcl-2) túlműködésére volt visszavezethető, miközben az apoptosist serkentő Bax-gén működése a normális méhizomszöveti génexpresszióhoz képest érdemi különbséget nem mutatott.

Alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1):

Leiomyoma uteri esetén az ADH1 enzim génjének szignifikáns aktivitáscsökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának csökkenéséhez vezet, ami a

myomasejtek extracellularis mátrixának átalakulásában jelenik meg. Az extracellularis matrix élettani szerkezetének megváltozása a daganatképződés egyik fontos eseménye.

10. Igazolható volt-e génexpressziós aktivitás-különbség a leiomyoma uteri-re nézve terhelő anamnesissel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének tekintetében?

Insulin-like growth factor 2 (IGF-2):

A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt az IGF-2 gén myomaszövetben mérhető génaktivitásának szignifikáns változásával, vagyis a leiomyoma uteri családon belüli ismétlődésének genetikai meghatározottsága nem az IGF-2 gén működésével függhet össze.

Bax és Bcl-2:

A myomára nézve pozitív családi előzmény nem járt egyik vizsgált apoptoticus gén expressziójának szignifikáns megváltozásával sem, vagyis –az IGF-2 génjéhez hasonlóan– az apoptoticus gének sem játszanak szerepet a leiomyoma uteri családi halmozódásának kialakulásában.

Alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1):

Az ADH1-gén expressziójának alakulásában a myomára nézve fennálló pozitív családi anamnesis érdemi hatással nem bír, vagyis a leiomyoma uteri családi halmozódása valószínűsíthetően nem a retinol szignalizációs rendszer működészavarával van összefüggésben.

11. Befolyásolta-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génexpressziós aktivitást a vizsgált gének tekintetében?

Insulin-like growth factor 2 (IGF-2):

A myomagöbök száma és a myomaszöveti IGF-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés nem volt igazolható, vagyis a myomagöbök számának növekedését közvetlenül nem a tápanyag- és energiaellátásban fontos szabályozó szereppel rendelkező növekedési faktor génjének működése határozza meg.

Bax és Bcl-2:

A myomagöbök száma és a myomaszöveti Bcl-2 gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés mutatkozott, ugyanakkor ilyen jellegű összefüggés a propapoptotikus Bax-gén vonatkozásában nem igazolódott. Ennek alapján a leiomyoma uteri kialakulásában a Bcl-2 gén erős etiológiai szereppel bír, hiszen a daganatképződés ténye, illetve a képződött daganatok száma is szoros összefüggést mutat e gén szöveti expressziójával.

Alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1):

A myomagöbök száma és az ADH1-génaktivitásának alakulása között szignifikáns kapcsolat ugyan nem igazolható, ám matematikai szempontból fordított arányosság volt megfigyelhető; vagyis a daganatok száma és a génaktivás mértéke nem teljesen függetlenek egymástól.

12. A leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza befolyásolta-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását?

Insulin-like growth factor 2 (IGF-2):

Bár a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gén szignifikáns expressziós különbséget nem mutatott, a prolactin hormonnal való esetleges interakciói további vizsgálatokat igényelnek.

Bax és Bcl-2:

Noha a szoptatás hosszának függvényében a vizsgált gének szignifikáns expressziós különbséget nem mutattak, rövidebb anamnesticus szoptatási idő esetén az antiapoptoticus hatás (Bcl-génaktivitás) (bár nem szignifikáns módon) kifejezettebbnek bizonyult.

Alkohol-dehidrogenáz 1 (ADH-1):

Az összesített szoptatási időszak az alkohol-dehidrogenáz 1 gén aktivitása szempontjából nem tekinthető releváns tényezőnek.

6.4. Összefoglaló gondolatok a méhen belüli növekedési visszamaradás komplex genetikai háttere tekintetében

A méhen belüli növekedési visszamaradás soktényezős kórereditű, komplex pathophysiológiájú, hosszabb idő alatt kialakuló állapot. Ahogy a háttérben felmerülő környezeti vagy anyai eredetű okok, úgy a genetikai faktorok is sokfélék; a kórkép kialakulása több biológiai mechanizmus genetikai szabályozásának a módosulására, illetve az ezek közötti kölcsönhatás megváltozására vezethető vissza. Abban a tekintetben, hogy az egyes biológiai rendszerek, illetve a háttérükben álló genetikai mechanizmusok megváltozása milyen módon következik be, illetve hogy egyik a másiknak oka vagy következménye-e, esetleg függetlenek-e egymástól, egyelőre csak hipotéziseket lehet megfogalmazni. Placentaris génexpressziós vizsgálataim a méhen belüli növekedésben kiemelkedő jelentőségű élettani mechanizmusok főbb génjeinek vizsgálatára irányultak. A magzati növekedés energetikai tényezőit, a nagy intenzitású differentiációt, proliferációt, illetve apoptosist, a méhen belüli növekedéssel párhuzamosan növekvő vérkeringés-változásokat, valamint az anyai steroid-hatással szembeni védelmet reguláló gének vizsgálata, és a rendszerbe foglalásukra tett kísérlet lényegében az etiológiai háttér genetikai tényezőinek értelmezhető interpretálására való törekvés.

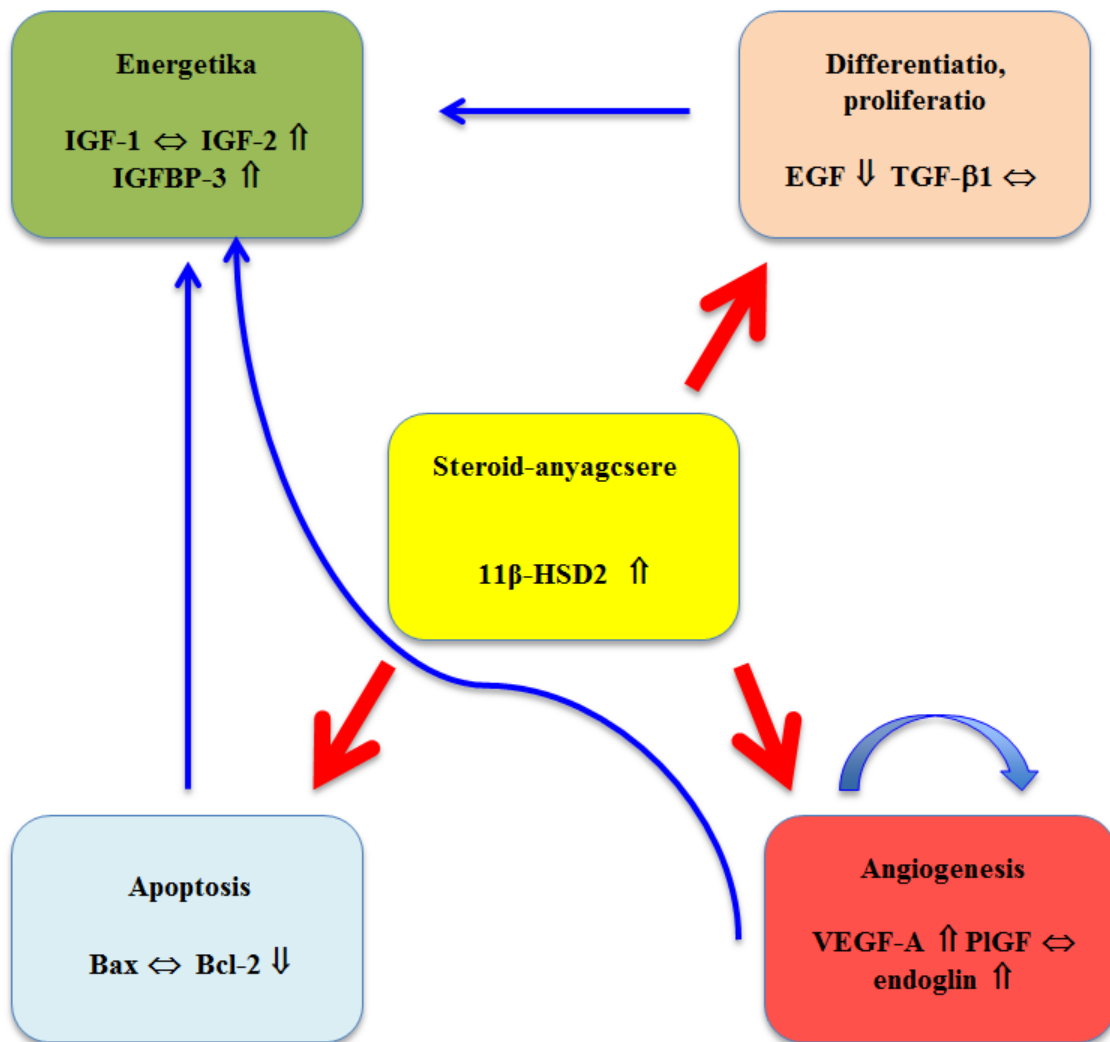
Eredményeim alapján megfogalmazott hipotézisem szerint a méhen belüli növekedési visszamaradás háttérében bekövetkező genetikai változások között kiemelkedő jelentőségű a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 génnek a csökkent aktivitása, mely az anyai szervezetről származó steroidhatással szembeni csökkent védelmen keresztül egy, a magzat számára tartósan kedvezőtlen hormonális hatás folyamatos érvényesülését idézi elő. E tartós és erőteljes steroidhatás több magzati biológiai rendszer működését markánsan befolyásolja. Az apoptoticus aktivitás megváltozása a gátló Bcl-2 gén aktivitásának csökkenésén keresztül, a placentaris functio romlása az EGF-génexpresszió mérséklődése, illetve az antiangiogeneticus hatású endoglin gén növekvő expressziója révén következik be. Előbbi hatása a sejtképződés-sejtpusztulás egyensúlyának felborulásában jelenik meg, az EGF-

csökkent működése a placentaris növekedést lassítja, melyet a méhlepényi keringés romlását okozó endoglin gén túlexpressziója tesz hangsúlyossá.

A feto-materno-placentaris egység kompenzációja jegyében következik be mind a VEGF-A gén aktivitásfokozódása, mely a kisebb méretű, romló vérkeringésű placenta várátáramlását hivatott javítani, mind az IGF-2 és IGFBP-3 génexpressziójának fokozódása, mely a csökkenő mennyiségű, rendelkezésre álló energia ésszerű, a magzati szervek igényei szempontjából kevésbé kedvezőtlen elosztását célozza (12. ábra).

Természetesen minden vizsgált biológiai mechanizmus regulációja sokkal komplexebb annál, hogy néhány gén működésváltozása alapján magyarázható legyen, mégis, a tapasztalt génexpressziós változások kirajzolnak egy olyan rendszert, melynek mentén a méhen belüli növekedési visszamaradás etiológiájának genetikai háttere értelmezhetővé válhat.

12.ábra. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szerepet játszó főbb biológiai rendszerek genetikai szabályozásának komplex rendszere



$\Leftrightarrow$: működésében nem változott

$\uparrow$: túlműködött

$\downarrow$: alulműködött

$\uparrow$: elsődleges hatás

$\downarrow$: következményes hatás

6.5. Összefoglaló gondolatok a koraszülés komplex genetikai háttere tekintetében

Noha a koraszülés, miként a méhen belüli növekedési visszamaradás komplex etiológiai háttérrel rendelkezik, a kórerediti tényezők közül mind gyakoriságával, mind fontosságával kiemelkedik a kórkép infectiós eredete. A felszálló fertőzés kapcsán bekövetkező koraszülés minden egyéb pathophysiológiai mechanizmusnál számottevően gyakoribb. Vizsgálataim három biológiai rendszer, az energetikai folyamatok, az apoptózis, valamint a steroid-anyagcsere genetikai szabályozására irányultak.

A koraszülés hátterében leggyakrabban fennálló intrauterin infectio révén aktiválódott gyulladásos mediátorok az IGF-rendszert, főleg az IGF-1 működését gátolják, amelynek szerepe lehet a koraszülés jelentős szövődményei, így a postnatalis idegrendszeri szövődmények, a magzati energiaellátás egyensúlyzavara, a gyakran a gestatiós kor alapján vártnál is kisebb születési súly, valamint a distressztűrő képesség csökkenése kialakulásában.

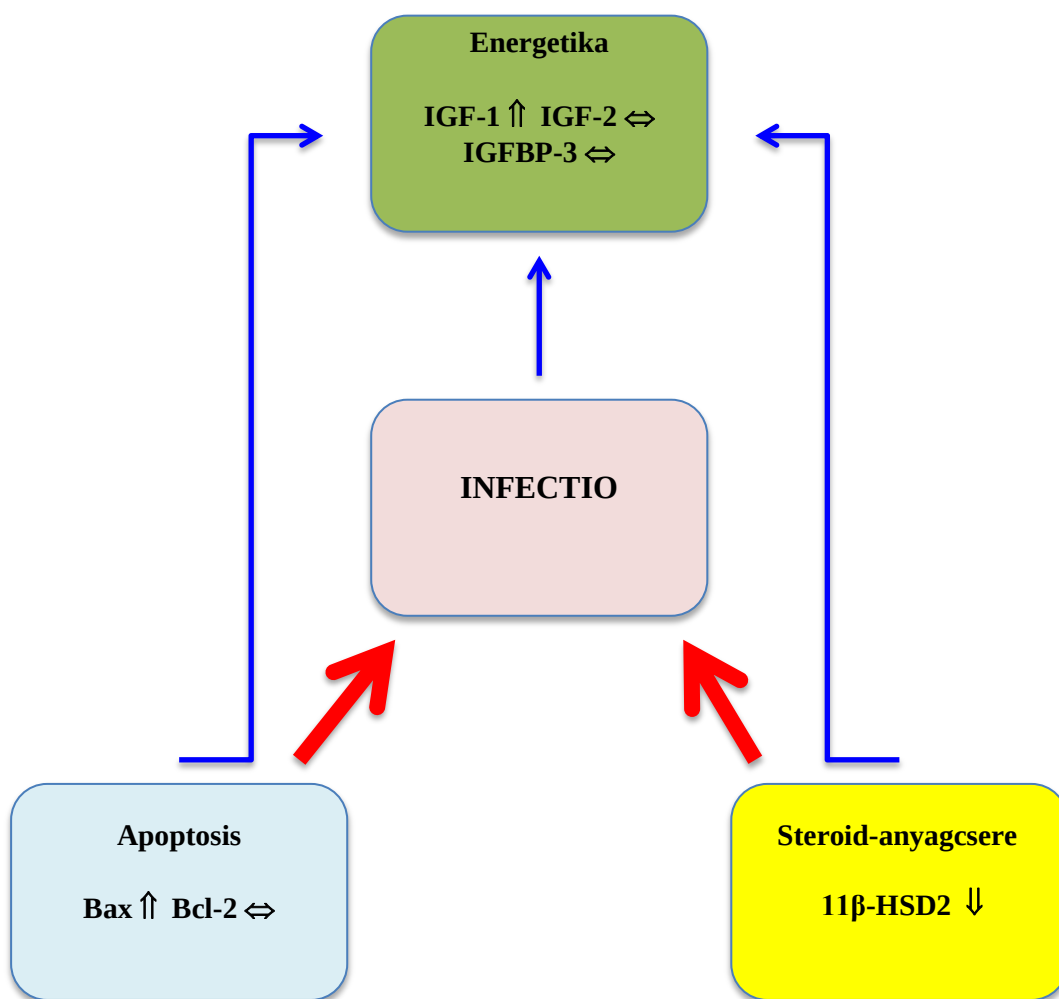
A várandósság során felszálló fertőzés esetén a magzatburok mikroanatómiájában drámai változások következnek be; melyek az apoptoticus gének (főleg a proapoptoticus Bax gén) hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének eredményeképpen jönnek létre. Ez különösen kedvez az idő előtti burokrepedés bekövetkezésének, mely nagyon gyakran a koraszülés első eseménye.

A placentaris 11 β -HSD2-génaktivitás csökkenése révén az anyai corticosteroidokkal szembeni védő barrier hatékonyságának csökkenése következményeit tekintve összetett hatású: egyfelől a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét eredményezi, másfelől a postnatalis életben nagy jelentőségű magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációjának zavarához is hozzájárulhat.

E komplex rendszerben jól láthatóan az intrauterin infectio játssza a főszerepet. Teóriám szerint az apoptózis és a steroid-anyagcsere változásai döntően a fertőzésre való

hajlamot fokozzák, míg az energetikai folyamatok szabályozásában szerepet játszó IGF-1 gén működésváltozása elsősorban a következmények tekintetében értelmezhető (13. ábra).

13. ábra. A koraszülés háttérében álló intrauterin infectio kapcsán a méhen belüli fejlődésben szerepet játszó főbb biológiai rendszerek genetikai szabályozásának komplex rendszere



⇔: működésében nem változott

↑: túlműködött

↓: alulműködött

↑: elsődleges hatás

↓: következményes hatás

6.6. Összefoglaló gondolatok a leiomyoma uteri komplex genetikai háttere tekintetében

A leiomyoma uteri kialakulása endocrin, autocrin és környezeti hatások mellett genetikai faktorokkal is összefüggésben áll. Noha a daganat mind szövettani, mind morfológiai szempontból magán hordozza a benignus tumorok sajátosságait, létrejöttében, növekedésében –természetesen- tetten érhetők a tumorigenesis főbb jellemzői.

A daganatok növekedésében kulcsszerepet játszanak az anyagcsere folyamatok, melyek megváltozása fedezi az intenzív sejtosztódás energetikai igényeit. Az IGF-2 gén expressziójának fokozódása lényegében e fokozott energiaigény megjelenésének a következménye.

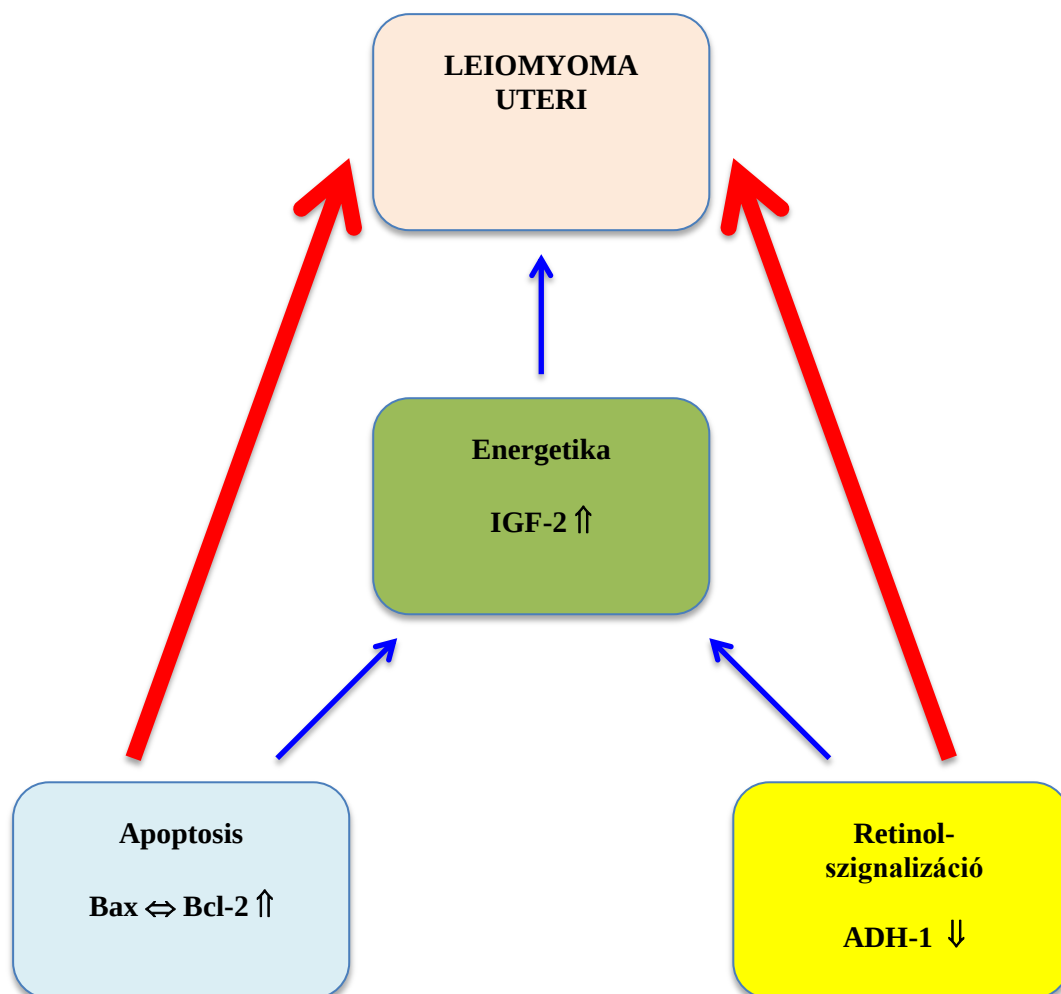
A leiomyoma uteri szövetmintákon észlelt fokozott Bcl-2 génexpresszió arról árulkodik, hogy miként a daganatképződésben általában, a leiomyoma uteri kialakulásában is fontos momentum az apoptózis egyensúlyának a megváltozása. A sejtpusztulás-sejtújdonképződés rendszerének felborulása a tumorigenesis egyik alapvető mechanizmusa.

Ezzel összefüggésben a tumorok kialakulásában az extracellularis matrix szerkezetének átalakulása is lényeges esemény. E dysregulatio a retinol szignalizációs rendszer működésváltozására vezethető vissza. Vizsgálataim igazolták, hogy a myomasejteken belül az ADH1-gén expressziója a myometriális sejtek génexpressziós értékeihez képest csökken, ami a sejtek biológiailag aktív retinsav-tartalmának mérséklődéséhez vezet, s ez a myomasejtek extracellularis mátrixának átalakulását okozza.

A mindezek alapján megfogalmazható rendszer szerint a –vizsgált biológiai mechanizmusok tekintetében- az apoptózis-egyensúly megváltozása, és a retinol-szignalizációs rendszer működésének módosulása az a két kulcsmomentum, melyek a leiomyoma uteri képződésében a kezdetet jelenthetik (14. ábra). Ezek az energetikai

viszonyok és –feltehetően- az angiogeneticus génműködés markáns változásait okozzák, melyek daganatnövekedés alapvető vérkeringési-, oxigenizációs- és anyagcsere-feltételeit képesek biztosítani.

14. ábra. A leiomyoma uteri kialakulásában szerepet játszó főbb biológiai rendszerek genetikai szabályozásának komplex rendszere



↔: működésében nem változott

↑: túlműködött

↓: alulműködött

↑: elsődleges hatás

↓: következményes hatás

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Rigó János egyetemi tanárnak, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika jelenlegi igazgatójának biztatásáért, támogatásáért és személyes példamutatásáért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Papp Zoltán egyetemi tanárnak, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika korábbi igazgatójának, aki a pályámon elindított, tanácsaival irányította szakmai érdeklődésemet.

Nagy hálával tartozom Dr. Bódis József egyetemi tanárnak, akinek folyamatos támogatása, ösztönzése nagy erőt adott klinikai és tudományos pályámon egyaránt.

Szeretném hálámat kifejezni Dr. Kovács L. Gábor akadémikusnak önzetlen segítségéért és kitüntető figyelméért, mellyel klinikai és tudományos működésemet követte.

Ugyancsak köszönöm Dr. Mandl József akadémikusnak, hogy mindig számíthattam megtisztelő támogatására, bátorítására, hasznos tanácsaira.

Köszönetet illeti Dr. Papp Csaba egyetemi docenst, aki kitartó támogatásával és őszinte kritikáival segítette elő pályafutásomat.

Köszönetet szeretnék mondani a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika azon dolgozóinak, akik szakmai és tudományos munkámat segítették.

Végül, de nem utolsósorban nagy hálával tartozom családomnak, hiszen szeretetük és támogatásuk nélkül e munka nem jöhetett volna létre.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Agata KB, Anita S, Urszula KK et al. Expression of caspase-3, Bax nad Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2009; 80: 652-656
2. Agrogiannis GD, Sifakis S, Patsouris ES, Konstantinidou AE. Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development (Review). *Mol Med Rep.* 2014; 10: 579-584
3. Aherne W. 1975 Morphometry. In: Gruenwald P, ed. *The placenta and its maternal supply line.* Baltimore: University Park Press; 80-97
4. Ahn WS, Kim KW, Bae SM, Yoon JH, Lee JM, Namkoong SE, Kim JH, Kim CK, Lee YJ, Kim YW. Targeted cellular process profiling approach for uterine leiomyoma using cDNA microarray, proteomics and gene ontology analysis. *Int J Exp Pathol.* 2003; 84: 267-279
5. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1241–1252.
6. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014; 7: 165-171
7. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003; 111: e61-6
8. American Academy of Pediatrics. www.aap.org
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No. 12, January 2000
10. Amory JH, Adams KM, Lin MT et al. Adverse outcomes after preterm labor are associated with tumor necrosis factor-alpha polymorphism -863, but not -308, in mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1362-1367
11. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 1084-1091
12. Ara C, Devirgiliis LC, Massimi M. Influence of retinoic acid on adhesion complexes in human hepatoma cells: a clue to its antiproliferative effects. *Cell Commun Adhes.* 2004; 11: 13-23.
13. Arai K, Takeuchi Y, Oishi C, Imawari M. The impact of disease activity of Crohn's disease during pregnancy on fetal growth. *Clin J Gastroenterol.* 2010; 3: 179-181

14. Aranyosi J. Az uteroplacentaris és a magzati keringés ultrahangvizsgálata. In: Tóth Z., Papp Z. (eds): Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika. White Golden Book Budapest, 2001. pp.288-310
15. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 172-177
16. Asvold BO, Vatten LJ, Romundstad PR et al. Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 630-639
17. Aufdenblatten M, Baumann M, Raio L et al, Prematurity is related to high placental cortisol in preeclampsia. *Ped Research* 2009; 65: 198-202
18. Axel DI, Frigge A, Dittmann J et al. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 851–862.
19. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, Williams J 3rd. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 976-80
20. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261: 412-417
21. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990; 301: 1111
22. Barnea ER, Feldman D, Kaplan M et al. The dual effect of epidermal growth factor upon chorionic gonadotropin secretion by the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 71: 923-928
23. Barrio E, Calvo MT, Romo A et al. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 3: 451-456
24. Bartel, D. P.: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004; 116: 2: 281-297.
25. Barut F, Barut A, Gun BD et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 24-26
26. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 111-118
27. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 44-50
28. Baschat AA. Fetal growth disorders In: James D (ed). *High risk pregnancy* Elsevier, St. Louis 2011, pp. 173-196
29. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, Evans PC, Woodall SM, Gluckman PD. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 140: 115-120

30. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Büttel HM, Schweizer R, van Workum W, Binder G, Eggermann T. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med.* 2015; 373: 349-356
31. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341: 339-341
32. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 161-166
33. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, von Dadelszen P. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 163.e1-7
34. Berger R, Söder S. Neuroprotection in preterm infants. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 257139. doi: 10.1155/2015/257139
35. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 379-385
36. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1571-1577
37. Bourlev V, Pavlovitch S, Stygar D, Volkov N et al. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 55: 199-204
38. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 78-83
39. Börzsönyi B. A méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai háttere; kölcsönhatás egyéb faktorokkal. PhD-disszertáció, Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, 2012
40. Breathnach FM, Malone FD. Fetal growth disorders in twin gestations. *Semin Perinatol.* 2012; 36: 175-181
41. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 16153-16185
42. Briana DD, Liosi S, Gourgiotis D et al. Fetal concentrations of the growth factors TGF- α and TGF- β 1 in relation to normal and restricted fetal growth at term. *Cytokine.* 2012; 60: 157-161
43. Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D et al. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20140068.

44. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1091-1098
45. Burdet J, Rubio AP, Salazar AI, Ribeiro ML et al. Inflammation, infection and preterm birth. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 4741-4748.
46. Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40: 45-48
47. Calvo MT, Romo A, Gutierrez JJ et al. Study of genetic expression of intrauterine growth factors IGF-I and EGFR in placental tissue from pregnancies with intrauterine growth retardation. *J Pediatr Endocrin metab* 2004; 17: 445-450
48. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100: 270-276.
49. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta*. 2001; 22: 795-799
50. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ*. 2008; 337: a2332
51. Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C et al. Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. *Semin Reprod Med*. 2004; 22: 83–90.
52. Cellini C, Xu J, Buchmiller-Crair T. Effect of epidermal growth factor on small intestinal sodium/glucose cotransporter-1 expression in a rabbit model of intrauterine growth retardation. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 1892-1897
53. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2 pii: a006585. doi: 10.1101/cshperspect.a006585
54. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1011-1018
55. Cetin I. Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110 Suppl 1: S50-54
56. Cetin I, Mandò C, Calabrese S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16: 310-319
57. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 927-934
58. Chavez MB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age at the extreme of fetal growth. *J Ultrasound Med*. 2007; 26: 1167–1171.

59. Chen CP, Bajoria R, Aplin JD. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 764-769
60. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013: 173184
61. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G et al. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 484-488
62. Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY et al. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. *Pediatr Neonatol.* 2009; 50: 143-146
63. Chung JH, Boscardin WJ, Garite TJ, Lagrew DC, Porto M. Ethnic differences in birth weight by gestational age: at least a partial explanation for the Hispanic epidemiologic paradox? *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1058–1062
64. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399-1412
65. Cirelli N, Moens A, Lebrun P et al. Apoptosis in human term is not increased during labour but can be massively induced in vitro. *Biol Reprod* 1999; 61: 458-463
66. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr.* 2003; 133: 1722S-1731S
67. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. 1962; 237: 1555-1562
68. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295: 1809-1823
69. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 789-801
70. Cooley SM, Donnelly JC, Collins C et al. The relationship between maternal insulin-like growth factors 1 and 2 and IGFBP-3 to gestational age and preterm delivery. *J Perinat Med* 2010; 38: 255-259
71. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L et al. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016; 47: 193-204
72. Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11 β -HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol (Oxf).* 2014; 210: 288-295

73. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E et al. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 565-70
74. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990, 94, 435-438
75. Crane JP, Kopta MM. Prediction of intrauterine growth retardation via ultrasonically measured head/abdominal circumference ratios. *Obstet Gynecol.* 1979; 54: 597-601
76. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1179-1189
77. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, Velie EM. Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. *J Pediatr.* 1993; 123: 230-237
78. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 453-459
79. Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women--the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 1995; 333: 1002-1004
80. Csapó AI. Model experiments and clinical trials in the control of pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 85: 359-379
81. Daher S, Guimarães AJ, Mattar R et al. Bcl-2 and Bax expressions in pre-term, term and post-term placentas. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 172-178
82. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116: 205-219
83. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 321-327
84. De Falco M, De Luca L, Acanfora F et al. Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J.* 2001; 33: 421-425
85. De Zegher F, Francois I, van Helvoirt M et al. Clinical review 89: Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2021-2026
86. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27: 133-142
87. Demendi Cs. A spontán koraszülés mint multifaktoriális terheshatológiai kórkép. PhD doktori disszertáció, Semmelweis Egyetem Doktori Iskola 2012
88. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem.* 2007; 109: 257-265
89. Diplas AI, Lambertini L, Lee MJ et al. Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas. *Epigenetics.* 2009;4: 235-240
90. Dissanayake VH, Tower C, Broderick A, Stocker LJ et al. Polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with birthweight in Sinhalese and white Western Europeans. *Mol Hum Reprod.* 2007; 13: 425-429

91. Dixon D, Flake GP, Moore AB, He H et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch.* 2002; 441: 53-62
92. Doğan S, Özyüncü Ö, Atak Z. Fibroids During Pregnancy: Effects on Pregnancy and Neonatal Outcomes. *J Reprod Med.* 2016; 61: 52-57
93. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V et al. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 318-324.
94. Doszpod J. A magzat kóros méhen belüli növekedése. In: Doszpod J (ed). *Az intrauterin magzat.* Medicina Budapest, 2000. pp. 59-75
95. Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 158-61
96. Dunlop AL, Kramer MR, Hogue CJ, Menon R et al. Racial disparities in preterm birth: an overview of the potential role of nutrient deficiencies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 1332-1341
97. Duvnjak S. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:153. doi:10.1016/j.ejogrb.2015
98. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989b; 160: 385-389
99. Economides DL, Proudler A, Nicolaides KH. Plasma insulin in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989b; 160: 1091-1094
100. Economides DL, Crook D, Nicolaides KH. Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 382-386
101. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 48-5.
102. Elhawary TM, El-Bandary AS, Demerdash H. Maternal serum endoglin as an early marker of preeclampsia in high risk patients. *Int J Women Health* 2012; 4: 521-525
103. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Euro Peristat Project with SCPE and EUROCAT.
https://www.tno.nl/media/1975/european_perinatal_health_report_2010.pdf
104. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 1-10
105. Farnen AH, Grundt J, Tomson T, Nakken KO et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy. *Seizure.* 2015; 28: 76-80
106. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002, 99, 229-234

107. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 39-43
108. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014; 34: 655-659
109. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM: The Placenta in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertension in Pregnancy*, 3rd ed. Elsevier, New York, 2009, p 73-87
110. Fleischer R. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Clin Obst Gyn* 2008, 22, 603-614
111. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C et al. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1468-1476
112. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-12
113. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1113-1117
114. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F et al. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Obstet Gynecol* 1991, 77, 720-725
115. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83: 801–7
116. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1238-1243
117. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ et al. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 1-5
118. Genç MR, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 157-163
119. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fatal-Valevski A, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9 year prospective study. *Pediatrics.* 2006 a;118:91–100
120. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fatal-valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric growth restriction. *Brain Res.* 2006b ;1117:186–94.
121. Giannopoulos G, Jackson K, Tulchinsky D. Glucocorticoid metabolism in human placenta, decidua, myometrium and fetal membranes. *J Steroid Biochem.* 1982; 17:371-374

122. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1548-1555
123. Gloria-Bottini F, Pietropolli A, Ammendola M, Saccucci P, Bottini E. PTPN22 and uterine leiomyomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 185:96-98
124. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2004;104: 777-783
125. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75-84
126. Goldfarb HA. Myolysis revisited. *JSLs.* 2008; 12: 426-430
127. Gomez-Roig MD, Mazarico E, Sabria J, Parra J et al. Use of placental growth factor and uterine artery doppler pulsatility index in pregnancies involving intrauterine fetal growth restriction or preeclampsia to predict perinatal outcomes. *Gynecol Obstet Invest.* 2015; 80: 99-105
128. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K et al. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isoenzymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 354-361
129. Gourvas V, Dalpa E, Konstantinidou A, Vrachnis N et al. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review). *Mol Med Rep.* 2012; 6: 23-27
130. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S et al. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19: 512-515
131. Gupta S. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 615-622
132. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984; 150: 535-40.
133. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 278.e1-5
134. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20
135. Halperin R, Peller S, Rotschild M, Bukovsky I, Schneider D. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 84-87

136. Hammoud AO, Asaad R, Berman J et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invas Gynecol* 2006; 13: 386-390
137. Han SC, Kim MD, Jung DC, Lee M et al. Degeneration of leiomyoma in patients referred for uterine fibroid embolization: incidence, imaging features and clinical characteristics. *Yonsei Med J.* 2013; 54: 215-219
138. Hansen-Pupp I, Harling S, Berg AC et al. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2005; 58: 946-952
139. Hansen-Pupp I, Hellström-Westas L, Cilio CM, Andersson S et al. Inflammation at birth and the insulin-like growth factor system in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 830-836
140. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 743-764
141. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 42 Suppl: S14-20
142. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. Adhesion molecules in human trophoblast –a review II. Extravillous trophoblast. *Placenta* 2009; 30: 299-304
143. Heazell AE, Moll SJ, Jones CJ, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta.* 2007; 28 Suppl A: S33-40
144. Heazell AE, Sharp AN, Baker PN et al. Intra-uterine growth restriction is associated with increased apoptosis and altered expression of proteins in the p53 pathway in villous trophoblast. *Apoptosis.* 2011; 16: 135-144
145. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on fetal and preterm infant development. *Acta Paediatr.* 2016 Feb 2. doi: 10.1111/apa.13350.
146. Heyborne KD, McGregor JA, Henry G, Witkin SS, Abrams JS. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 55-59
147. Hernandez-Valencia M, Zarate A, Ochoa R et al. Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor beta expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2001; 3: 457-462
148. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and birth weight among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 490-496

149. Hoellen F, Beckmann A, Banz-Jansen C, Weichert J et al. Management of Very Early-onset Fetal Growth Restriction: Results from 92 Consecutive Cases. *In Vivo*. 2016; 30: 123-131
150. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol*. 1984; 27: 539-552
151. Holub Z, Jabor A, Lukac J et al. Midterm follow-up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg Endosc* 2004, 18, 1349-1353
152. Homan A, Guan H, Hardy DB et al. Hypoxia blocks 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 induction in human trophoblast cells during differentiation by a time-dependent mechanism that involves both translation and trnascription. *Placenta* 2006; 27: 832-840
153. Hsieh YY, Chang CC, Wang YK, Hsu KH et al. Insulin-like growth factors II exon 9 and E-cadherin-Pml I but not myeloperoxidase promoter-463, urokinase-ApaL I nor xeroderma pigmentosum polymorphisms are associated with higher susceptibility to leiomyoma. *Anticancer Res*. 2010; 30: 2203-2208
154. Huang, C., Xu, M., Zhu, B.: Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2013; 368: 1609-1613
155. Hübinette A, Cnattingius S, Ekbom A, de Faire U et al. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 357) :1997-2001
156. Isihara N, Matsuo H, Murakoshi H et al. Changes is proliferative potential, apoptosis and Bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Endocr J* 2000; 47: 317-32
157. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*. 2008; 115: 1250-1255
158. Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 518-525
159. Jelliffe-Pawlowski LL, Hansen RL. Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for-gestational age. *J Perinatol* 2004; 24: 505-514
160. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C et al. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta*. 2008; 29: 555-563
161. Johnson WG, Scholl TO, Spsychala JR, Buyske S et al. Common dihydrofolate reductase 19-base pair deletion allele: a novel risk factor for preterm delivery. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 664-648

162. Johnstone JF, Bocking AD, Unlugedik E, Challis JR. The effects of chorioamnionitis and betamethasone on 11beta hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and the glucocorticoid receptor in preterm human placenta. *J Soc Gynecol Investig.* 2005; 12: 238-245
163. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34
164. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction.* 2006; 132: 217-232.
165. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1368-1374
166. Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR et al. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 670-687
167. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994; 344: 1664-1668
168. Kataoka S, Furuta I, Yamado H et al. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of human fetal membranes in rupture of membranes and chorioamnionitis. *Placenta* 2002; 23: 224-231
169. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B.[Use of magnesium sulfate in obstetrics. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012; 40: 605-613
170. Kelley KW. From hormones to immunity: the physiology of immunology. *Brain Behav Immun.* 2004; 18: 95-113
171. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 2014; 5: 574-577
172. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988; 82: 83-90
173. Khurana KK, Singh SB, Tatum AH, et al. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *J Reprod Med.* 1999; 44: 487-492
174. Kidd LC, Patel NB, Smith R. Non-stress antenatal cardiotocography—a prospective blind study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92: 1152-1155
175. Kim SY, Lim JH, Park SY et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms in Korean patients with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 291-298

176. Kinare AS, Natekar AS, Chinchwadkar MC, Yajnik CS, Coyaji KJ, Fall CH, Howe DT. Low midpregnancy placental volume in rural Indian women: A cause for low birth weight? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 443-448
177. Kingdom J., Smith G. Diagnosis and management of IUGR. In: Kingdom J., Baker P. (eds). *Intrauterine growth restriction.* Springer, London 2000a. pp. 257-263
178. Kingdom J., Baker P., Blair E. The definition of intrauterine growth restriction. In: Kingdom J., Baker P. (eds). *Intrauterine growth restriction.* Springer, London 2000b. pp. 1-4.
179. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE et al. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 131.e1-6
180. Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159: 825–829.
181. Kliegman RM: Intrauterine growth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine*, 6th ed. New York, Mosby, 1997, p 203-220
182. Koslowski, M., Sahin, U., Mitnacht-Kraus, R., et al.: A placenta-specific gene ectopically activated in many human cancers is essentially involved in malignant cell processes. *Cancer Res.*, 2007; 67: 9528-9534.
183. Kosztolányi Gy. New approach to relationship of genetics and environment. (A genetika és környezet közötti összefüggés új értelmezése). *Magyar Tudomány* 2012; 173: 906-909
184. Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, et al. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res.* 2011; 21: 31-36
185. Kovács KA, Lengyel F, Környei JL et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 87: 233-240
186. Kwon YS, Roh HJ, Ahn JW, Lee SH, Im KS. Transient occlusion of uterine arteries in laparoscopic uterine surgery. *JSLs.* 2015; 19: e2014.00189.
187. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy.* 2012; 2012: 179827
188. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet.* 2015; 385: 2297-2307
189. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol.* 2015; 6: 566
190. Landau R, Xie HG, Dishy V, Stein CM et al. Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1294-1298

191. Lash G, MacPherson A, Liu D et al. Abnormal fetal growth is not associated with altered chorionic villous expression of vascular endothelial growth factor mRNA. *Mol Hum Reprod.* 2001; 7: 1093-1098
192. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Endoglin in pregnancy complicated by fetal intrauterine growth restriction in normotensive and preeclamptic pregnant women: a comparison between preeclamptic patients with appropriate-for-gestational-age weight infants and healthy pregnant women. *J Mat Fet Neonat Med* 2012; 25: 806-81
193. Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, Klein RE et al. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 434-437
194. Lee MH, Jeon YJ, Lee MS et al. Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2010; 86: 45-50
195. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R et al. Six-year follow-up of children with intrauterine growth restriction, long-term prospective study. *J Child Neurol* 2000; 15: 781-786
196. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92: 1044-1055
197. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991; 325: 669-74
198. Luciano AA: Myomectomy. *Clin Obstet Gyneco.* 2009; 52: 362-371
199. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 734-741
200. Lyall F, Young A, Boswell F et al. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta.* 1997; 18: 269-276
201. Lyall F., Kaufmann P. The uteroplacental circulation: extravillous trophoblast. In: Kingdom J., Baker P. (eds). *Intrauterine growth restriction.* Springer, London 2000. pp. 89-129
202. Lyall F, Simpson H, Bulmer JN et al. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001b; 159: 1827-1838
203. MacDonald TM, McCarthy EA, Walker SP. Re. Shining light in dark corners: Diagnosis and management of late-onset fetal growth restriction. *ANZJOG* 2015; 55(1):3-10. Author response (II). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55: 406-407
204. Maher BS. Polygenic Scores in Epidemiology: Risk Prediction, Etiology, and Clinical Utility. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2: 239-244
205. Makrydimas G, Sotiriadis A, Savvidou M et al. Physiological distribution of placental growth factor and soluble Flt-1 in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 175-179

206. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36: 277-281
207. Manning FA, Hohler C: Intrauterine growth retardation: Diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA, et al (eds): *The Principles and Practices of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 331
208. Manuck TA. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21: 89-93
209. Marciniak B, Patro-Małyśza J, Poniedziałek-Czajkowska E et al. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 750-757
210. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G et al. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 937-942
211. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997, 90, 967-973
212. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998; 70: 432-439
213. Marsit CJ, Maccani MA, Padbury JF et al. 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioural outcome. *PloS One* 2012; 7: e33794
214. Martel KM, Ko AC, Christman GM et al. Apoptosis in human uterine leiomyomas. *Semin Reprod Med.* 2004; 22: 91-103.
215. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief.* 2012; 80: 1-8
216. Maruo T, Matsuo H, Oishi M et al. Induction of differentiated trophoblast function by epidermal growth factor. Relation of immunohistochemically detected cellular epidermal growth factor receptor levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 744-750
217. Maruo T, Matsuo H, Murata K. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1362-1367
218. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V; Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 919-932
219. Mathias PC, Elmhiri G, de Oliveira JC, Delayre-Orthez C et al. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *Eur J Nutr.* 2014;53: 711-722

220. Matsuo T, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 293–299.
221. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:228-235
222. McCubbin K, Moore S, MacDonald R, Vaillancourt C. Medical Transfer of Patients in Preterm Labor: Treatments and Tocolytics. *Prehosp Emerg Care.* 2015; 19: 103-109
223. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1234-1238
224. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased incidence of apoptosis in non-labour-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. *Hum Reprod* 1999; 14: 2895-2900
225. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 627-642
226. McMinn, J., Wei, M., Schupf, N., et al.: Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2006; 27: 540-549.
227. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 597-602
228. Mendez DD, Hogan VK, Culhane JF. Institutional racism, neighborhood factors, stress, and preterm birth. *Ethn Health.* 2014; 19: 479-499
229. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membrane. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 427-437
230. Mericq V, Medina P, Kakarieka E et al. Differences in expression and activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birthweight and gender. *Eur J Endocrin* 2009; 161: 419-425
231. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36: 117-128
232. Moh W, Graham JM Jr, Wadhawan I, Sanchez-Lara PA. Extrinsic factors influencing fetal deformations and intrauterine growth restriction. *J Pregnancy.* 2012; 2012: 750485.
233. Molnár GB. Koraszülés In: Pál A. (ed). *A szülészet-nőgyógyászat tankönyve* Medicina Budapest 2014. pp. 188-194
234. Molotkov A, Duester G. Genetic evidence that retinaldehyde dehydrogenase Raldh1 functions downstream of alcohol dehydrogenase Adh1 in metabolism of retinol to retinoic acid. *J Biol Chem* 2003; 278: 36085–36090.
235. Montague AC, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in a leiomyoma of the uterus: factors influencing prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 421-427

236. Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ et al. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG*. 2004; 111: 125-132
237. Mund M, Louwen F, Klingelhoefer D, Gerber A. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10: 6485-6499
238. Muresan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016; 18: 103-109
239. Myatt L, Eis AL, Brockman DE, Greer IA, Lyall F. Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Hum Reprod*. 1997; 12: 167-172
240. Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 545-553
241. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016; 56: 9-18
242. Navarro A, Yin P, Monsivais D et al. Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2012; 7: e33284
243. Nawathe AR, Christian M, Kim SH, Johnson M et al. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. *Clin Epigenetics*. 2016 Jan 27;8:11. doi: 10.1186/s13148-016-0178-5.
244. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 40-49
245. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev*. 1990; 24: 23-36
246. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 387-391
247. Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B, Mol BW, Oudijk MA. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21: 121-128
248. Nohara A, Ohmichi M, Koike K et al. Prolactin stimulates mitogen-activated protein kinase in human leiomyoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 238: 473-477
249. Novák T., Pál A. Dysmaturitas, méhen belüli retardatio. In: Pál A. (ed). *A szülészet-nőgyógyászat tankönyve Medicina Budapest* 2014. pp. 195-198

250. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Ob Gyn* 2008; 22, 571-588
251. Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2011; 351: 41-58
252. Orsi NM, Gopichandran N, Simpson NA. Genetics of preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21: 757-772
253. Oświecimska JM, Stojewska M, Behrendt J et al. Effect of intrauterine infection and perinatal risk factors on serum concentrations of insulin like growth factor (IGF-I) in full-term and preterm newborns. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29: 222-229
254. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007; 38: 258-268
255. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 499-504
256. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Kontomanolis EN et al. Association of -634G/C and 936C/T polymorphisms of the vascular endothelial growth factor with spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83: 461-465
257. Papp Z. A női nemi szervek jó és rosszindulatú daganatai. In: A szülészet-nőgyógyászat tankönyve (ed): Papp Z. Semmelweis Kiadó, 2007, 465-520
258. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 1996; 7: 440-442
259. Parikh LI, Nolan J 3rd, Tefera E, Driggers R. Fetal biometry: does patient ethnicity matter? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 500-504
260. Patton DE, Lee W, Cotton DB, Miller J et al. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45: 594-600
261. Peng L, Wen Y, Han Y, Wei A et al. Wei JJ. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2009; 91: 2664-2675
262. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 21-43
263. Pereza N, Pleša I, Peterlin A, Jan Ž et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinases 1 and 9 genes in women with spontaneous preterm birth. *Dis Markers.* 2014; 2014:171036
264. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2-family proteins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644: 83-94
265. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35: 99-107

266. Prenzel N, Fischer OM, Streit S et al. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr-Rel Cancer* 2001; 8: 11-31
267. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 648-653
268. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S et al. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG.* 2010; 117: 701-710
269. Rainho CA, Pontes A, Rogatto SR. Expression and imprinting of insulin-like growth factor II (IGF2) and H19 genes in uterine leiomyomas. *Gynecol Oncol.* 1999; 74: 375–380.
270. Ramachandrappa A., Jain L. The late preterm infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. (eds): *Neonatal-perinatal Medicine* Elsevier, St. Louis USA, 2010. pp. 629-642
271. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L et al. Divergent metabolic and vascular phenotypes in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Hypertens* 2004; 22: 2177-2183
272. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 575-583
273. Reik, W., Dean, W., Walter, J.: Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 2001; 293: 1089-1093.
274. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202: 436-438
275. Ridout A, Carter J, Shennan A. Clinical utility of quantitative fetal fibronectin in preterm labour. *BJOG.* 2016 Jan 17. doi: 10.1111/1471-0528.13850.
276. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83: 4167-4171
277. Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG, Holder J et al. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1297-302
278. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M et al. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 59-63
279. Rogne T, Jacobsen GW. Association between low blood glucose increase during glucose tolerance tests in pregnancy and impaired fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93: 1160-1169

280. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 1145-1152
281. Runic R, Lockwood C, Lachapelle L et al. apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83: 660-666
282. Sadeghi S, Khorrami M, Amin-Beidokhti M, Abbasi M et al. The study of MED12 gene mutations in uterine leiomyomas from Iranian patients. *Tumour Biol.* 2016; 37: 1567-1571
283. Sagol S, Sagol O, Ozkal S et al. Role of apoptosis Bcl-2 and Bax protein expression in premature rupture of membrane. *J Reprod Med* 2002; 47: 809-815
284. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008; 371: 261-269
285. Salihu HM, Sharma PP, Aliyu MH, Kristensen S, Grimes-Dennis J, Kirby RS, Smulian J. Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 851-856
286. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* 1996; 86: 858-862
287. Sangha R, Katukuri V, Palmer M, Khangura RK. Recurrence after robotic myomectomy: is it associated with use of GnRH agonist? *J Robot Surg.* 2016 Apr 12. Epub ahead of print
288. Sato F, Miyake H, Nishi M et al. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000; 9: 299-302
289. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M et al. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997; 17: 155-159
290. Schilling B, Yeh J. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3) and their type I and II receptors in human term placenta. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 19-23
291. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M et al. Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1313-1317
292. Scott J, Urgea M, Quiroga M et al. Structure of a mouse submaxillary messenger RNA encoding epidermal growth factor and seven related proteins. *Science* 1983; 221: 236-240
293. Seckl JR, Benediktsson R, Lindsay RS et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55: 447-455
294. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1984; 64: 303-310

295. Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA et al. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 143-149
296. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 15:1-12
297. Sheikh S, Satoskar P, Bhartiya D. Expression of insulin-like growth factor-I and placental growth hormone mRNA in placentae: a comparison between normal and intrauterine growth retardation pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 287-292
298. Shen SF, Hua CH. Effect of L-arginine on the expression of Bcl-2 and Bax in the placenta of fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 822-826
299. Shikora SA, Niloff JM, Bistran et al. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991, 7, 251-255
300. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1339-1345
301. Shwayder J, Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 362-376
302. Simhan HN, Krohn MA, Roberts JM et al. Interleukin-6 promoter -174 polymorphism and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 915-918
303. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN et al. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta.* 2002; 23: 44-58
304. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC. Responsibility of the obstetrician to the fetus. II. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birthweight. *Obstet Gynecol.* 1975; 45: 481-484
305. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957; 73: 807-815
306. Singh J., Fanaroff J., Andrews B et al. Resuscitation in the „gray zone” of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 519-526
307. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997a; 177: 1395-1401
308. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997b; 177: 57-65
309. Smulian JC, Anauth CV, Martins ME, et al: Timing of infant death by gestational age at delivery in pregnancies complicated by intrauterine growth-restriction: A population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: S68
310. Steer P. Fetal growth. *Br. J. Obstet Gynecol.* 1998; 105: 1133-1135

311. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999; 57: 249-324
312. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005; 7: 877-897
313. Street ME, Seghini P, Fieni S et al. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 567-574
314. Struwe E, Berzl GM, Schild RL et al. Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 43.e1-6
315. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 194-216
316. Tanamura K, Nakago S, Murakoshi H et al. Changes in the expression and cytological localization of beta-cellulin and its receptors (ErbB-1 and ErbB-4) in the trophoblasts in human placenta over the course of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 93-101
317. Taylor R, Grimwood J, McMaster M et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathological pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-182
318. Ten Dijke P, Goumans M, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11:79-89
319. Thornburg KL, Louey S. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11:748-757
320. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 513-520
321. Todros T, Marzioni D, Lorenzi T et al. Evidence for a role of TGF-beta1 in the expression and regulation of alpha-SMA in fetal growth restricted placentae. *Placenta.* 2007; 28: 1123-1132
322. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104: 206-208
323. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 51: 257-68
324. Turunen M, Spaeth JM, Keskitalo S, Park MJ et al. Uterine leiomyoma-linked MED12 mutations disrupt mediator-associated CDK activity. *Cell Rep.* 2014; 7: 654-660
325. Tzschoepe A, Struwe E, Blessing H et al. Placental 11beta-HSD2 gene expression at birth is inversely correlated with growth velocity in the first year of life after intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2009; 65: 647-653

326. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 903-909
327. Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J.* 1986; 5: 2503-2512
328. Upadhyay K, Pourcyrus M, Dhanireddy R, Talati AJ. Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience. *J Perinatol.* 2015; 35: 768-772
329. Valdez LL, Quintero A, Garcia E, Olivares N et al. Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery. *Blood Cells Mol Dis.* 2004; 33: 51-56
330. Varner MW, Galask RP: Infectious causes. In Lin CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation*. New York, McGraw-Hill, 1984 pp. 324-356
331. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013; 120: 548-553
332. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014; 261: 579-588
333. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online.* 2014; 29: 665-683
334. Verhaeghe J, Van herck E, Billen J et al. Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 485-491
335. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008; 25: 385-397
336. Villot A, Cheret-Benoist A, Creveuil C, Turck M et al. Is vaginal delivery possible for patients with myomectomy? Results of a monocentric study. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015; 43: 496-501
337. Walraven GE, Mkanje RJ, van Roosmalen J, van Dongen PW, van Asten HA, Dolmans WM. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 525-529
338. Wang HS, Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-19
339. Wang KC, Botting KJ, Padhee M, Zhang S et al. Early origins of heart disease: low birth weight and the role of the insulin-like growth factor system in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39: 958-964
340. Wang SL, Lucier GW, Everson RB et al. Smoking-related alterations in epidermal growth factor and insulin receptors in human placenta *Mol Pharmacol* 1987; 34: 265-271

341. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1190-1198
342. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J.* 1979; 2: 564-566
343. Wächter R, Masarik L, Bürzle M et al. Differential expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 328-335
344. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA et al. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in leiomyomata. *Hum Reprod* 2006, 21, 57-67
345. Weiss JL., Malone FD, Ball RH et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome; a population-based screening study. *Am J Obstet gynecol* 2004; 190: 745-750
346. Whitehead CL, Walker SP, Lappas M, Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J Perinatol.* 2013; 33: 600-604
347. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 624-632
348. Winkler VDH, Hoffmann W. Regarding the question of inheritance of uterine myoma. *Deutsch Med Wochenschrift* 1938; 68: 235-257
349. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in US black women. *Epidemiology* 2005; 16: 346-354
350. Wu X, Blanck A, Olovsson M et al. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 80: 77-83
351. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics.* 2006; 118: 690-697
352. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM et al. LD. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 207-213
353. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39: 653-657
354. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A. et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Circulation* 2010; 122: 1846- 1853
355. Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Retinoic acid pathway genes show significantly altered expression in uterine fibroids when compared with normal myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2007; 13: 577–585.
356. Zavadil J, Ye H, Liu Z et al. Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas. *PLoS One.* 2010; 5: e12362.

357. Zhao Y, Gong X, Chen L, Li L et al. Site-specific methylation of placental HSD11B2 gene promoter is related to intrauterine growth restriction. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22: 734-740 Epub 2013 Oct 16. PubMed PMID: 24129435; PubMed Central PMCID: PMC4023205.
358. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1326-1334

9. A DISSZERTÁCIÓ TUDOMÁNYOS HÁTTERÉT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

Angol nyelven

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Pajor A, Rigó J jr, **Joó JG**
Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE 39:(6) pp. 701-707. (2011)

IF: 1,702

Börzsönyi B, Demendi C, Pajor A, Rigó J jr, Marosi K, Ágota A, Nagy ZB, **Joó JG**
Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 161:(1) pp. 12-17. (2012)

IF: 1,843

Demendi C, Börzsönyi B, Pajor A, Rigó J jr, Nagy ZB, Szentpéteri I, **Joó JG**
Abnormal fetomaternal glucocorticoid metabolism in the background of premature delivery: placental expression patterns of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 165:(2) pp. 210-214. (2012)

IF: 1,843

Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Rigó J jr, Pajor A, **Joó JG**
Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 160:(1) pp. 40-44. (2012)

IF: 1,843

Demendi C, Börzsönyi B, Végh V, Nagy ZB, Rigó J jr, Pajor A, **Joó JG**

Gene Expression Patterns of the Bcl-2 and Bax Genes in Preterm Birth

ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA 91:(10) pp. 1212-1217. (2012)

IF: 1,850

Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J jr, Szentpéteri I, Rab A, **Joó JG**

The Regulation of Apoptosis in Intrauterine Growth Restriction: A Study of Bcl-2 and Bax Gene Expression in Human Placenta

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(4) pp. 347-350. (2013)

IF: 1,208

Csatlós É, Rigó J jr, Laky M, **Joó JG**

Gene expression patterns of insulin-like growth factor 2 in human uterine fibroid tissues: a genetic study with clinical correlations

GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION 75:(3) pp. 185-190. (2013)

IF: 1,251

Csatlós E, Rigó J jr, Laky M, Brubel R, **Joó JG**

The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma.

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 170:(2) pp. 492-496. (2013)

IF: 1,627

Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, **Joó JG**

Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 170:(1) pp. 96-99. (2013)

IF: 1,627

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, **Joó JG**

Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(10) pp. 984-989. (2013)

IF: 1,208

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Brubel R, **Joó JG**

Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 27:(4) pp. 350-354. (2014)

IF: 1,367

Csatlós É, Máté Sz, Laky M, Rigó J jr, **Joó JG**

Role of Apoptosis in the Development of Uterine Leiomyoma: Analysis of Expression Patterns of Bcl-2 and Bax in Human Leiomyoma Tissue with Clinical Correlations

INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY 34:(4) pp. 334-339. (2015)

IF: 1,665

Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Valent S, Zsom L, Héjja H, **Joó JG**

Placental gene expression of transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) in small for gestational age newborns

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 28:(14) pp. 1701-1705. (2015)

IF: 1,367

Joó JG, Rigó J. Jr., Börzsönyi B., Demendi Cs., Kornya L.

Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE (under review)

Joó JG, Inovay J, Silhavy M, Papp Z

Successful enucleation of a necrotizing fibroid causing oligohydramnios and fetal postural deformity in the 25th week of gestation

JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE 46:(10) pp. 923-925. (2001)

IF: 0,777

Magyar nyelven

Csatlós E, Rigó J jr, Szabó I, Nagy ZB, **Joó JG**

A méh leiomyomája

ORVOSI HETILAP 151:(42) pp. 1734-1741. (2010)

Joó JG, Csatlós E, Brubel R, Bokor A, Karabélyos C, Rigó J jr.

A leggyakoribb nem onkológiai eredetű nőgyógyászati kórképek epigenetikai háttere

ORVOSI HETILAP 155:(13) pp. 492-499. (2014)

Joó JG, Karabélyos Cs, Héjja H, Kornya L, Rigó J jr.
Epigenetikai mechanizmusok élettani és kóros terhességben
ORVOSI HETILAP 155:(15) pp. 566-574. (2014)

Joó JG, Máté Sz, Laky M, Rigó J jr.
Genetikai tényezők a jónindulatú méhizomdaganatok kóreredetében
NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA 19:(1) pp. 7-11. (2014)