

**Az angiogenesisist szabályozó gének placentaris génaktivitás-
változása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szentpéteri Imre

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola
Pécs, 2015

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Dr. Joó József Gábor

**Az angiogenesisist szabályozó gének placentaris génaktivitás-
változása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szentpéteri Imre

Pécs, 2015

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	8
1. BEVEZETÉS	10
2. A MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS KLINIKAI HÁTTERE	11
2.1. A méhen belüli növekedés és fejlődés élettani tényezői	11
2.1.1. A méhlepény működése	11
2.1.1.1. Az uteroplacentáris keringés áramlási sajátosságai.....	12
2.1.1.2. Tápanyagszállítás a méhlepényen keresztül.....	12
2.1.1.2.1. Glükóztranszport.....	12
2.1.1.2.2. Aminosavtranszport	13
2.1.1.2.3. A zsírsavak transzportja.....	13
2.1.1.3. A méhen belüli növekedés szabályozásában részt vevő genetikai mechanizmusok placentaris megjelenése.....	13
2.1.1.3.1. Angiogenetikus hatású gének.....	13
2.1.1.3.2. Az insulin-like growth faktorok (IGF-I, IGF-II)	15
2.1.1.3.3. Az endogén és exogén glükokortikoid-anyagsere.....	16
2.1.1.3.4. Az apoptózis mechanizmusa.....	17
2.1.1.3.5. Az epidermal growth factor (EGF) és a transforming growth factor beta (TGF- β)	18
2.1.2. A magzat méhen belüli növekedését, fejlődését befolyásoló anyai hatások	19
2.1.2.1. A várandóست érő környezeti hatások	19
2.1.2.1.1. Várandóosság alatti dohányzás és drogfogyasztás.....	19
2.1.2.1.2. Anyai autoimmun betegségek.....	20
2.1.2.1.3. A tengerszint feletti magasság szerepe a magzat méhen belüli fejlődésében..	20
2.1.2.2. A várandós alkati sajátosságai.....	20
2.1.2.3. A várandós táplálkozása	21
2.1.2.4. Uteroplacentaris vérkeringés	21
2.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR)	23
2.2.1. Általános jellemzők.....	23
2.2.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb epidemiológiai jellemzői	23
2.2.3. Az intrauterin retardáció kórélettani vonatkozásai.....	24
2.2.4. Méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok pre- és postnatális mortalitása és morbiditása.....	24
2.2.5. A méhen belüli növekedési visszamaradás klinikai formái.....	25
2.2.5.1. Szimmetrikus forma.....	25

2.2.5.2. Aszimmetrikus forma.....	26
2.2.6. „Brain sparing effect”: a véráramlási viszonyok átrendeződése intrauterin retardáció esetén.....	26
2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai.....	27
2.2.7.1. Veszülettett fejlődési rendellenességek.....	27
2.2.7.1.1. <i>Kromoszóma-rendellenességek</i>	27
2.2.7.1.2. <i>Csontosodási zavarok</i>	28
2.2.7.2. Anyai és magzati fertőzések.....	28
2.2.7.2.1. <i>Rubeola- és cytomegalovírus-fertőzés</i>	28
2.2.7.2.2. <i>Toxoplasmosis</i>	29
2.2.7.2.3. <i>Hepatitis A- és B-fertőzés</i>	29
2.2.7.2.4. <i>Liszteriózis, tuberkulózis, szifilisz</i>	29
2.2.7.3. Anyai betegségek.....	30
2.2.7.3.1. <i>Anaemiák</i>	30
2.2.7.3.2. <i>Antifoszfolipid antitest szindróma</i>	30
2.2.7.3.3. <i>Vesebetegségek</i>	30
2.2.7.3.4. <i>Diabétesz mellitusz</i>	30
2.2.7.3.5. <i>A magzat oxigénellátásának zavarát előidéző anyai állapotok</i>	31
2.2.7.3.6. <i>Érrendszeri betegségek</i>	31
2.2.7.3.7. <i>Infertilitás</i>	31
2.2.7.4. Gyógyszer- és vegyi anyag-expozíció.....	31
2.2.7.5. Elégtelen anyai táplálkozás.....	32
2.2.7.6. A placenta és a köldökzsinór rendellenességei.....	32
2.2.7.7. Genetikai okok.....	32
2.2.7.8. Kis anyai születési súly.....	33
2.2.7.9. Többes terhesség.....	33
2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás kórismézése.....	33
2.2.8.1. A méhfundus-magasság mérése.....	34
2.2.8.2. Ultrahangvizsgálat az intrauterin retardatio diagnosztikájában.....	34
2.2.8.3. A magzatvíz mennyiségének mérése.....	35
2.2.8.4. Color Doppler-flowmetria.....	35
2.2.9. Kezelés.....	36
2.2.10. Az intrauterin retardáció megelőzése.....	36
2.2.11. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat szülése.....	37
2.2.12. Az intrauterin retardáció hosszútávú következményei.....	37
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	38
4. ANYAG ÉS MÓDSZER.....	40

4.1. Beteganyag.....	40
4.2. Génexpressziós vizsgálatok.....	43
4.2.1. RNS-tisztítás és cDNS-szintézis	43
4.2.2. Valósídejű PCR.....	43
4.3. Statisztikai elemzés	44
5. EREDMÉNYEK	45
5.1. A VEGF-A gén expressziós értékeinek alakulása.....	45
5.1.1. A VEGF-A gén méhlepényi aktivitása intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban eutróf magzatok méhlepényi génaktivitásához képest.....	45
5.1.2. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől származó lepenymintákban intrauterin retardált leánymagzatok méhlepényi génaktivitásához képest.....	46
5.1.3. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitása súlyos (0-5 percentilistartományba eső) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilistartományba eső) intrauterin reradációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban mérhető génaktivitásához képest	46
5.1.4. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitásának alakulása a 33. terhességi hét előtt, a 33-37. terhességi hét között és a 37. terhességi hét után világra jött, intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-mintákon	47
5.2. Az endoglin gén expressziós értékeinek alakulása.....	48
5.2.1. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban eutróf magzatok lepenyi génaktivitásához képest.....	48
5.2.2. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttektől származó lepenymintákban intrauterin retardált leánymagzatok lepenyi génaktivitásához képest.....	48
5.2.3. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása súlyos (0-5 percentilistartományba eső) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilistartományba eső) intrauterin reradációban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban mérhető génaktivitásához képest	49
5.2.4. Az endoglin gének méhlepényi aktivitásának alakulása a 33. terhességi hét előtt, a 33-37. terhességi hét között és a 37. terhességi hét után világra jött, intrauterin retardációban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-mintákon	49
5.3. Klinikai eredmények alakulása	50
5.3.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának alakulása	50
5.3.2. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek gestatiós korának alakulása a szülés idején.....	50

5.3.3. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és a kontroll csoportba tartozó újszülöttek esetén a nemi megoszlás alakulása	50
5.3.4. Anyai életkor mediánértékének alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve eutróf magzati növekedés esetén	51
5.3.5. A szülés módjának alakulása intrauterin retardáció, illetve eutróf magzati növekedés esetén	51
5.3.6. A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás intrauterin retardáció és eutróf magzati növekedés esetén	51
6. MEGBESZÉLÉS	52
6.1. A VEGF-A gén méhlepényi expressziójának alakulása intrauterin retardáció esetén	52
6.2. Az endoglin gén méhlepényi expressziójának alakulása intrauterin retardáció esetén	53
6.3. Klinikai eredmények alakulása	55
6.3.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának alakulása	55
6.3.2. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek gesztációs korának alakulása a szülés idején	55
6.3.3. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és a kontroll csoportba tartozó újszülöttek esetén a nemi megoszlás alakulása	55
6.3.4. Anyai életkor mediánértékének alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve eutróf magzati növekedés esetén	56
6.3.5. A szülés módjának alakulása intrauterin retardáció, illetve eutróf magzati növekedés esetén	56
6.3.6. A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás intrauterin retardáció és eutróf magzati növekedés esetén	56
7. KÖVETKEZTETÉSEK	57
7.1. Mekkora VEGF-A placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolják a VEGF-A gén a méhlepényi angiogenezis folyamatát intrauterin retardáció, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?	57
7.2. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?	57
7.3. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén a magzat nemével?	58
7.4. Befolyásolta-e a VEGF-A génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor intrauterin retardáció esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?	58
7.5. Mekkora endoglin placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok	

méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolja az endoglin gén a méhlepényi angiogenezis folyamatát intrauterin retardáció, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?.....	59
7.6. Mutatott-e bármilyen összefüggést az endoglin gén a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?	59
7.7. Mutatott-e az endoglin gén expressziós értékének alakulása bármilyen összefüggést a magzat nemével?	59
7.8. Befolyásolta-e az endoglin génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor intrauterin retardáció esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?.....	60
7.9. Milyen arányban fordultak elő az intrauterin retardáció súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei?.....	60
7.10. Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek születésekor?	60
7.11. Hogyan alakult az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?	60
7.12. Volt-e szignifikáns különbség az intrauterin retardációban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében?.....	61
7.13. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán?.....	61
7.14. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?	61
8. ÖSSZEFOGLALÁS	62
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	63
SAJÁT KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	88

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

11 β -HSD	11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz
AC	abdominal circumference /haskörfogat/
AFI	amniotic fluid index/magzatvíz index
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2 gén
Bax	Bcl-2 associated X protein /Bcl-2 asszociált X protein/
BMI	body mass index /testtömeg index/
BPD	biparietal diameter /biparietalis átmérő/
BSP	brain sparing process /magzati vérkeringés-redistribúció/
CI	konfidencia intervallum
CMV	cytomegalovírus
CRL	crown-rump length /fejtető-far távolság/
Ct	ciklusidő
Δ Ct	ciklusidő változás
cDNS	complement deoxiribonukleinsav
EFW	estimated fetal weight /becsült magzati súly/
EGF	epidermal growth factor
EGFR/ErbB1	epidermal growth factor receptor/erythroblastic leukaemia
viral	oncogen homolog
FL	femoral length /combcsont-hossz/
GH	growth hormone /növekedési hormon/
HC	head circumference /fejkerület/
HC/AC	head-to-abdomen circumference ratio /fej-haskerület arány/
hCG	human chorion gonadotropin
hPL	human placentalis laktogen
IGF	insulin-like growth factor /inzulinszerű növekedési faktor/
IGF-I, II gén	insulin-like growth factor I, II gén/inzulinszerű növekedési faktor I, II gén/
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein /inzulinszerű növekedési faktor kötőfehérje /
IUGR	intrauterine growth restriction /méhen belüli növekedési elmaradás/

LCL	lower confidence limit /alsó konfidencia határ/
MTHFR	metil-tetrahidrofolát reduktáz
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A /terhességgel összefüggő plazma fehérje A/
PCR	polymerase chain reaction /polimeráz lánc reakció/
PGF	placental growth factor /lepényi növekedési faktor/
RNS	ribonukleinsav
RT	reverz transzkripció
SGA	small for gestational age /terhességi korhoz képest kisebb magzat/
SHMT1	szerin-hydroximetil-transzferáz 1
SE	standard error
SIDS	sudden infant death /hirtelen csecsemőhalál/
SUA	single umbilical artery /arteria umbilicalis singularis/
TCD	transcerebellar diameter /kisagyi átmérő/
TGFβ	transforming growth factor beta
UCL	upper confidence limit
VEGF-A	vascular endothelial growth factor

1. BEVEZETÉS

A várandósság, a magzat méhen belüli fejlődése bonyolult, sok tényező egyensúlyán nyugvó élettani folyamat. A méhen belüli növekedés lelassulását méhen belüli növekedési visszamaradásnak („*intrauterine growth restriction*”; IUGR) nevezzük. Ez a kórkép egyike a leggyakoribb és legjelentősebb terhespatológiai kórképeknek. Jelentőségét nemcsak a hozzá társuló magasabb perinatális morbiditás és mortalitás adja, hanem hosszútávú, postnatális – elsősorban neurológiai – deficit formájában jelentkező következményei.

Az intrauterin retardáció okaként anyai, magzati és környezeti tényezők mellett gyakran a méhlepény ismeretlen eredetű funkciózavara azonosítható. A maternális okok között elsődlegesen a különböző anyai betegségeket kell említeni, melyek a terhesség kiviselését nehezíthetik és a magzat intrauterin oxigén- és tápanyagellátottságát ronthatják, ugyanakkor lényeges a megfelelő energiabevitel, táplálkozás kérdése is. A magzati okok között a kongenitális malformációkon túl a méhen belüli fertőzéseket kell hangsúlyozni. A környezeti tényezők igen sokrétűek lehetnek: az alkohol-, nikotin- vagy drogabúzus, a környezetből származó ionizáló sugárterhelés vagy vegyi anyag-expozíció szintén lényeges etiológiai tényezők. Az összes kórerediti faktor között a leggyakoribb, ám tudományosan a legkevésbé feltárt a méhlepény funkciózavara, mely összefüggésben állhat rendellenes placentációval, a placenta gyulladásával, részleges leválásával, de akár a köldökzsinór rendellenességeivel így pl. *arteria umbilicalis singularis*-szal is.

A magzat számára a legfőbb energiaforrás a glükóz, s minthogy a magzati glükóztermelés minimális, az energiaigény túlnyomó részét a placentáris transzport biztosítja. A többnyire jellemző, méhlepényt érintő működészavarnak megfelelően a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok általában hypoglycaemiások, melynek hátterében többnyire a glükóztranszport zavara áll. A tápanyaghiány következtében kialakuló állapot a magzati vérkeringés átalakulását okozza („*brain sparing process*”; BSP), mely bizonyos szervek (központi idegrendszer, szív, mellékvese) preferenciáját biztosítja az oxigén- és energiaellátás tekintetében. E jelenség gyakran vezet az ún. aszimmetrikus méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához, melyben az alulfejlett magzati törzs és végtagok mellett a terhességi kornak – nagyjából – megfelelő koponyaméretetek detektálhatók. Ennek ellenére e kompenzációs mechanizmus nem minden esetben teszi lehetővé az intrauterin retardáció következtében kialakuló hosszú távú idegrendszeri szövődmények elkerülését. Számos tanulmány következtetése igazolja, hogy méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek postnatális fejlődése során gyakrabban

kell számítani kognitív zavarok, tanulási nehézségek, illetve minor neurológiai tünetek jelentkezésére. Egyes vizsgálatok szerint az újszülött fejkörfogata, illetve koponyaátmérői összefüggést mutatnak a postnatális neurológiai szövődmények kialakulásának valószínűségével.

A magzat méhen belüli növekedésének alapvető energetikai és oxigenizációs feltételeit a méhlepény biztosítja, így hát ezt kell a magzati növekedés kulcsszervének tekintenünk. E folyamat komplex genetikai-endokrin szabályozás alatt áll. Az e folyamatban szerepet játszó gének számos élettani folyamat irányításában működnek közre és működésváltozásuk kóros méhen belüli növekedés kialakulásához vezethet. A méhlepény élettani működésének alapvető feltétele a megfelelő placentáris keringés, ez pedig szorosan összefügg a lepenyi érhalózat megfelelő állapotával, kiterjedtségével, működésével. Vizsgálataim a magzat méhen belüli növekedésében részt vevő angiogenetikus hatású gének közül kettő, a „*vascular endothelial growth factor A*” (VEGF-A) és az endoglin gén placentáris expressziójának elemzésére irányultak; e gének expressziós aktivitásának elemzéséből további kliniko-demográfiai adatok tükrében számos, a méhen belüli növekedési visszamaradás kórereditének feltárása szempontjából hasznosítható következtetés levonására nyílhat mód.

2. A MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI VISSZAMARADÁS KLINIKAI HÁTTERE

2.1. A méhen belüli növekedés és fejlődés élettani tényezői

2.1.1. A méhlepény működése

A placenta, mely a magzat irányában történő oxigén- és energiaszállítás szerve, igen nagy, mintegy 11 m² lepenyi felülettel rendelkezik (Aherne 1975). Méhen belüli növekedési retardáció esetén általában megfigyelhető az aktív felületnek, illetve a placenta össztömegének a csökkenése (Kinare 2000). A méhlepény élettani működése számos gén-, géncsoport megfelelő működéséhez kötött, mely az energetikai tényezők biztosítása mellett (IGF-tengely), a szteroid-anyagcsere egyensúlyának fenntartásán és az apoptotikus folyamatok szabályozásán túl az angiogenezis élettani regulációjában is tetten érhető.

2.1.1.1. Az uteroplacentaris keringés áramlási sajátosságai

A blastocysta méhfalba történő beágyazódásával egyidőben a magzati *trophoblasztsejtek* lepénybolyhokká történő differenciálódása is megkezdődik. Ennek nagy jelentőségét a terhesség növekedésével együtt növekvő vérellátási igény adja. Az uterus spirális artériái a terhesség növekedésével párhuzamosan növekszenek, egyre nagyobb keresztmetszetű és kisebb ellenállású erekké alakulnak (Lyll 2001); az érfal elasztikus izomrétegei *trophoblasztsejtek*-kel bélelt fibrinoidrétegekké transzformálódnak, ezzel is elősegítve az alacsony nyomású *intervillozus* véráramlást (Carbillon 2001). Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a spirális artériák falának szerkezeti átalakulása nem megy végbe, így a véráramlás feltételei, körülményei számottevően romlanak (Brosens 1977). Az ún. Doppler-ultrahangtechnika a magzati és méhlepényi keringés más tulajdonságainak megítélése mellett alkalmas az uterinális erek vérátáramlásának a vizsgálatára, a megnövekedett érellenállás felismerésére is.

2.1.1.2. Tápanyagszállítás a méhlepényen keresztül

A magzat oxigén- és energiaigényének kb. 60%-át a méhlepény az uteroplacentaris véráramból aktívan kivonja, míg a fennmaradó kb. 40% aktív transzport, passzív vagy facilitált diffúzió, esetleg endo- vagy exocitózis segítségével jut el a magzathoz (Bauer 1998). Míg az aktív transzport lezajlásához szállítómolekula és energiaforrás egyaránt szükséges, addig a passzív diffúzió lezajlásának mértéke az aktív lepényi felszíntől, illetve a vérátáramlás mértékétől függ. A facilitált diffúzió koncentrációgradiens révén, szállítómolekulák segítségével megy végbe.

2.1.1.2.1. Glükóztranszport

A glükóz a méhen belüli növekedés legfőbb energiaforrása. Mivel a magzati szervezet csak minimális glükóz előállítására képes, ezért az anya szervezetből származó glükóztranszport nélkülözhetetlen energiaforrás (Marconi 1996). IUGR gyakran társul magzati hipoglikémiával, mely vagy a nem megfelelő táplálkozás miatt rendelkezésre álló elégtelen mennyiségű glükóz, vagy a romló hatékonyságú transzport következtében alakul ki (Barros 1995).

2.1.1.2.2. Aminosavtranszport

A magzati irányú aminosavtranszport többféle aktív transzportrendszer segítségével megy végbe. Az ún. A- és ASC-transzportrendszer elsősorban a neutrális aminosavak (alanin, prolin, szerin) szállításában vesz részt, míg az L-transzportrendszer a fenilalanin, illetve az elágazó láncú aminosavak transzportjában nélkülözhetetlen (Cetin 2003). Egyes aminosavak metabolizmusa is a placentához köthető; a leucin deaminációja a méhlepényben megy végbe, s ez az átalakult forma jut a magzathoz. Ahogy a glükóz transzportja, úgy az aminosavaké is megváltozik méhen belüli növekedési visszamaradás esetén (Jansson 1998), s ez mind a mennyiségi gyarapodás elmaradásában, mind a sejtszintű, energetikai és metabolikus folyamatok elégtelenné válásában egyaránt érzeteti hatását.

2.1.1.2.3. A zsírsavak transzportja

A magzati ideg- és zsírszövet fejlődéséhez nagyobb mennyiségű zsírsavra főleg a várandósság harmadik trimeszterében van szükség. Mivel a magzat ezeket képtelen előállítani, így forrásként – értelemszerűen – csak az anyai szervezet jön szóba. A zsírsav-transzport passzív diffúzió, illetve szállító proteinek révén megy végbe (Garnica 1996).

2.1.1.3. A méhen belüli növekedés szabályozásában részt vevő genetikai mechanizmusok placentaris megjelenése

2.1.1.3.1. Angiogeneticus hatású gének

A méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában a méhlepényi erek elégtelen fejlődése, működése fontos szerepet játszik.

Az érképződésnek két útja ismert, a *vasculogenesis* és az *angiogenesis*; előbbi esetben az új ér prekursor sejtekből *de novo* alakul ki, míg az *angiogenesis* a már létező érkepletek további differenciálódása (új érágak kialakulása) révén történik (Demir 2007; Mayhew 2004). E két folyamat szabályozásában számos regulátorfehérje, így a „*basic fibroblast growth factor*” (*bFGF*), az „*epidermal growth factor*” (*EGF*), a „*platelet-*

derived growth factor” (PDGF), az angiopoietin-1 és -2, és – végül, de nem utolsósorban – a „*vascular endothelial growth factor*” (VEGF) fehérjecsalád játszik szerepet (Mayhew 2004; Ferrara 2002). A VEGF növekedési faktorcsalád talán a legjelentősebb szabályozója a *vasculo- és angiogenesis* folyamatainak. E csoportba összesen 7 fehérje tartozik, melyeket VEGF-A (szaknyelvből: VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, illetve „*placental growth factor*” (PlGF) névvel jelölünk (Demir 2007; Ferrara 2003; Tammela 2005). E növekedési faktorok a jeltovábbításban a megfelelő receptorokhoz kötődve vesznek részt, melyek a VEGFR-1 („*vascular endothelial growth factor receptor*”) (flt-1), VEGFR-2 (KDR) és VEGFR-3 (flt-4) lehetnek. A VEGF-A (mint leggyakoribb VEGF) a VEGFR-1 és -2 receptorhoz egyaránt képes kapcsolódni, a VEGF-C és VEGF-D a VEGFR-3-hoz kötődnek (elsősorban a *lymphangiogenesis* szabályozásában játszanak szerepet), míg a PlGF a VEGFR-1 receptorhoz kötődve képes biológiai hatását kifejteni (Tammela 2005; O’Rourke 2007; Shore 1997).

A VEGF-proteinek receptoraikhoz kapcsolódva számos fehérje aktiválásán keresztül serkentik az endotheliális sejtek proliferációját, migrációját és így az érképződést. A VEGF-A ezen túlmenően a szöveti nitrogén-monoxid termelés stimulálásán keresztül értágulatot előidézve serkenti az erekben a véráramlást (Hood 1998).

Az IUGR tartós fennállása a magzat számára perzisztáló hipoxiát jelent, melynek hátterében a lepénybolyhok érhálózatának a megkevesbedését igazolták (Chen 2002). További vizsgálatok a lepénybolyhok számának csökkenésén keresztül az oxigén- és energiatranszportban résztvevő érpálya összfelszínének csökkenésében azonosították a kórkép patofiziológiájának a lényegét (Jackson 1995; Teasdale 1984). Noha az érképződési zavar teljes mechanizmusának biológiai háttere egyelőre felderítetlen, az angiogenetikus faktorok működészavarát több szerző is erősen valószínűsíti (Chen 2002; Jackson 1995; Teasdale 1984). Míg állatkísérletekben elsősorban a VEGF-A csökkent működése eredményezte IUGR kialakulását, addig a humán mintán végzett vizsgálatok elsősorban a PlGF („*placental growth factor*”) érintettségére utaló eredményeket mutattak (Luttun 2002; Odorisio 2002; Rutland 2005).

Az angiogenezist gátló fehérjék csoportjába tartozik az endoglin (CD 105) nevű membrán glikoprotein, melyet 1990 fedeztek fel és írtak le először (Gougos 1990).

Kémiai szerkezetét tekintve az endoglin egy 658 aminosavból álló fehérje, mely tartalmaz egy intra- és extracelluláris, illetve egy transzmembrán domaint (Ten Dijke 2008). Az endoglin génje elsősorban az endotheliális sejtekben expresszálódik, de monocytákban, csontvelői sejtekben, illetve *syncytiotrophoblaszt*-sejtekben is kimutatható (Ten Dijke 2008; Van Laake 2006). Az endoglin génjének mutációja az autoszomális domináns öröklésmentű Osler-Weber-Rendu kór (*hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia*) kialakulásához vezet, de azonosították biológiai szerepét a tumorszöveti proliferációban is (Zhang 2011). Utóbbi kapcsán a korszerű „*multimodality imaging technique*” az endoglin kontrasztanyag- ultrahangvizsgálattal, molekuláris MR-vizsgálattal, illetve pozitron emissziós tomográfiával történő kimutatását is lehetővé teszi (Zhang 2011).

Az endoglin a nyugalomban lévő endotheliális sejtekben csak kis mértékben expresszálódik, azonban embryogenesis, gyulladás vagy szövetsérülés esetén expressziója ugrászerűen megnő (Ten Dijke 2007; Arthur 2000).

Újabb kutatások az endoglin biológiai hatását összefüggésbe hozzák a preeclampsia, illetve a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásával (Yinon 2010; Wallner 2007; Asvold 2011; Laskowska 2012). Ramsay hipotézise szerint mindkét kórkép hátterében a vasculáris diszfunkció a meghatározó, ám míg preeclampsia esetén ez szisztémás megjelenésű, addig IUGR-ben kizárólag a lepényre lokalizálódik (Ramsay 2004). További vizsgálatok alapján, méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az endoglin anti-angiogenetikus biológiai hatása révén gátolja a VEGF („*vascular endothelial growth factor*”) és a PlGF („*placental growth factor*”) angiogenetikus hatását, mely lepényszöveti endotheliális diszfunkcióhoz vezet (Yinon 2010; Asvold 2011; Stepan 2007).

2.1.1.3.2. Az *insulin-like growth faktorok* (IGF-I, IGF-II)

Az „*insulin-like growth factor*” I és II (IGF-I; IGF-II) növekedési faktorok az inzulinéhoz hasonló struktúrájú, mitogén tulajdonságú fehérjék. A növekedésen túl hatással vannak a méhlepényen keresztül megvalósuló aminosav- és glükózforgalomra is (Ashton 1983; Kniss 1994). Az IGF-ek saját receptorokkal rendelkeznek, melyek a fehérje megkötése révén teszik lehetővé az élettani funkció megvalósulását (Ullrich 1986).

Az IGF-I és IGF-II a várandósok vérében lényegesen magasabb, mint nem terhes nőkben; szérumszintjük a terhesség során folyamatosan növekszik. Az anyai IGF-termelést a méhlepény syncytiotrophoblaszt-sejtjeinek növekedési hormon- és hPL-termelése (*humán placentaris lactogen*) serkenti (Gude 2004). Utóbbi hormon egyébként a magzat vérkeringésébe is bejut, és az IGF-rendszer működésére ott is serkentőleg hat.

Az IGF-I és II biológiai hatását a hat IGF-kötő fehérje (*IGFBP*; „*insulin-like growth factor binding protein*”) működése határozza meg. A terhesség utolsó harmadában, illetve a postnatális életben a legfontosabb IGF-I kötő fehérje az IGFBP-3 (Baxter 1989).

A placentáris IGF-I és II lokális növekedésszabályozó fehérjékként működnek; az IGF-II mennyisége a terhesség során általában meghaladja az IGF-I-ét. Noha az „*insulin-like growth faktor*”-ok élettani hatásának minden vonatkozása nem feltárt, abban egyetértés van, hogy a méhen belüli növekedési retardáció hátterében a placenta IGF-I termelésének kóros változásai szerepet játszhatnak (Dalcik 2001; Liu 1996).

2.1.1.3.3. Az endogén és exogén glükokortikoid-anyagcsere

A méhen belüli fejlődés utolsó harmadában a szérumszint emelkedése a szervek fejlődésének lezáródását, azok érését segíti elő (Smith 1974). E hatást a szülészeti gyakorlatban is használjuk, hiszen a fenyegető koraszülés esetén alkalmazott ún. *szteroid-prophylaxis* a magzati tüdőszövet érésének felgyorsítása révén teszi lehetővé a koraszülött postnatális légzési rendellenességeinek az enyhítését vagy elkerülését (Matthews 2004).

A várandósság időszakában az anyai szérumszint kb. 5-10-szeresen haladja meg a magzatit (Gitau 1998), s ez elsősorban a placentában termelődő 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 enzimnek köszönhető, amely a magzat védelmét szolgáló barriert képez a magas anyai szérumszinttel szemben. A 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11β -HSD) enzimnek két izoenzime van (11β -HSD1; 11β -HSD2); az 1. típusú (11β -HSD1) a kortizol-kortizon átalakulást katalizálja mindkét irányban, míg a 11β -HSD2 csak a kortizol-kortizon átalakulást segíti elő. Ahogy a terhesség növekedésével az anyai szérumszint glükokortikoid-koncentrációja emelkedik, úgy válik a 11β -HSD2 enzim által kialakított barrier is egyre erősebbé, a magzatot az anyai szteroidhatással szemben védve (Myatt és mtsai 2010; Struwe és mtsai 2007).

Amennyiben a 11 β -HSD2 enzim által kialakított placentáris barrier működése nem megfelelő és a magzat fokozott anyai szteroidhatásnak van kitéve, méhen belüli növekedési visszamaradás alakulhat ki (Reinisch és mtsai 1978).

A „*fetal programming*” elmélete szerint bizonyos felnőttkori betegségekre való hajlam már a méhen belül kialakul. Valószínűsíthető, hogy a glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak e folyamat lezajlásában (Seckl és mtsai 1995; Benediktsson és mtsai 1993). Vagyis a várandósság alatti glükokortikoid-anyagsere-zavar bizonyos krónikus betegségeket, így az ischaemiás szívbetegséget, diabétesz mellitust, magas vérnyomás-betegséget valószínűbbé teszi a postnatális életben, különösen más rizikótényezőkkel való együttállás esetén.

2.1.1.3.4. Az apoptózis mechanizmusa

Az apoptózis az élő szervezet fejlődésében, illetve a homeosztázis fenntartásában egyaránt alapvető jelentőségű folyamat. Apoptózist gátló hatással a Bcl-2, illetve a Bcl-x_L gének rendelkeznek, míg a Bax és Bak gének ezzel szemben proapoptotikus hatásúak (Knudson 1995).

A humán placenta belső rétegében található egymagvú *cytotrophoblast* sejtek fúziójából keletkeznek a placenta külső rétegét alkotó, sokmagvú ún. *syncytiotrophoblast*-ok, melyekből az ún. *extravillosus trophoblast* kialakul. E folyamat lezajlása az apoptózis élettani működéséhez kötődik; összességben az apoptózis élettani egyensúlya az egész placentáció lezajlásában nélkülözhetetlen (Black 2004).

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén megváltozik a lepénybolyhok szerkezete, összfelszínük csökken (Mayhew 2007; Hitschhold 1998). Ezzel együtt a bolyhokon belül fokozódik az apoptózis, ami a *cytotrophoblast* sejtek számának csökkenéséhez vezet (Macara 1996; Heazell 2007). Ennek következménye a tápanyag- és energiaforgalom beszűkülése, valamint a lepényi hormontermelés csökkenése. Amennyiben tehát az apoptózis érzékeny egyensúlya megbomlik és az apoptózis válik dominánssá, a tápanyagellátás csökkenése vezet méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához.

2.1.1.3.5 Az epidermal growth factor (EGF) és a transforming growth factor beta (TGF- β)

Az EGF-t először egér *submaxillaris* nyálmirigyéből izolálták; az emberi szervezetben található EGF 53 aminosavból áll, prekursora 1207 aminosavból épül fel (Scott 1983). Kb. 10 éve ismert tény, hogy az EGF a felnőtt emberek csaknem minden szervében megtalálható és mitogén aktivitást fejt ki (Casalini 2004). Megerősítést nyert az is, hogy az „epidermal growth factor” terhesség során a beágyazódásban, a *syncytiotrophoblaszt*-differenciációban, illetve a lepény endokrin funkcióinak kialakításában játszhat szerepet; végső fokon a lepény terhesség alatti növekedésének, illetve – ezzel párhuzamosan – működésváltásának a szabályozásában nélkülözhetetlen (Morrish 1987; Maruo 1987; Maruo 1992; Barnea 1992).

Az EGF biológiai hatását az EGF-receptoron (EGFR) (más néven: „erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog”; ErbB-1) keresztül képes kifejteni, mely egy tirozin-foszforillációs rendszer aktiválódása révén megy végbe (Prenzel 2001; Fondacci 1994). Az ErbB-2-4 receptorok a lepényszöveti *villosus* és *extravillosus trophoblasztsejt*-ekben egyaránt megtalálhatók, míg ugyanakkor EGF-et kötni képes EGFR (ErbB-1) jelenléte csak a *villosus trophoblaszt*-okban figyelhető meg (Tuncer 2000; Tanamura 2004).

Méhen belüli növekedési visszamaradásban az EGFR-receptorok mennyiségének a megváltozása figyelhető meg, ami az EGF-termelés megváltozásával állhat összefüggésben (Wang 1987; Fujita 1991).

A „transforming growth factor beta” növekedési faktornak három izoformája ismert, a β 1, β 2 és β 3, melyek szekvenciájukat tekintve közel 80%-ban azonosak (Roberts 1986; Pepper 1997). Biológiai funkciójukat illetően csaknem minden sejtípus növekedésében, fejlődésében részt vesznek, különös tekintettel az *endotheliális* sejtek differenciálódására. A szövetek vérellátását biztosító érhálózat és a megfelelő érfastruktúra kialakulása a TGF- β biológiai hatásához kötődik.

A TGF-beta családba tartozó növekedési faktorok szekréciója a menstruációs ciklus több időszakában megfigyelhető; a TGF- β 1 és TGF- β 3 az *endometrium epithelialis* és *stromasejt*-jeiben egyaránt szekretálódik, míg a TGF- β 2 elsősorban a *stromá*-ban

termelődik. A TGF- β és az aktivin valószínűsíthetően szerepet játszanak az *endometrium* előkészítésében a beágyazódást megelőzően (Petraglia 1998; Jones 2006; Debieve 2000).

Terminusközelben a TGF- β 1 a *syncytiotrophoblast*-sejtekben, a chorionlemez sejtjeiben, valamint az *extravillosus trophoblast*-sejt-ekben egyaránt megtalálható. A *trophoblast*-sejt-ekben a TGF- β 1 az extracelluláris matrix elemeinek termelését serkenti, mely az élettani placentáris funkció fenntartásához nélkülözhetetlen (Simpson 2002; Schilling 2000; Wyss-Coray 1995).

Azon magzatok esetén, akiknél a későbbiekben IUGR alakult ki, az első trimeszterben a TGF- β 1 anyai szérumszintje magasabbnak bizonyult (Hernandez-Valencia 2001; Shull 1994; Briana 2012; Kim 2010). Egyes hipotézisek szerint ez egy kompenzációs hatás, mely az IUGR-re vezető egyéb tényezők hatását hivatott kiegyenlíteni.

2.1.2. A magzat méhen belüli növekedését, fejlődét befolyásoló anyai hatások

2.1.2.1. A várandóست éró környezeti hatások

2.1.2.1.1 Várandósság alatti dohányzás és drogfogyasztás

Régóta ismert és bizonyított tény, hogy a várandósság alatti dohányzás gyakrabban vezet a méhen belüli fejlődés lelassulásához, illetve következményesen alacsony születési súlyhoz (Simpson 1957; Lumley 1987). Az elmaradás mértékét illetően a tudományos álláspontok megoszlanak, nagyjából kb. 200-250 grammal kell alacsonyabb születési súlyra számítani, ha a várandós dohányzik. Sejtszintű magyarázatként elsődlegesen a nikotin vazokonstriktor hatása említhető, ugyanakkor a lepényi keringés révén a magzati vérbe jutó szénmonoxid következtében létrejövő szöveti hipoxia is nagy jelentőségű ok a magzati növekedés lelassulásában (Newnham 1990). További szempont még, hogy a dohányzás feltételezhetően gátolja bizonyos vitaminok, így a C-, B₆-, illetve B₁₂-vitamin felszívódását, ami a sejtszintű biokémiai folyamatokat károsítja (Cogswell 2003). A dohányzás következtében kialakuló növekedési visszamaradás általában szimmetrikus; vagyis a test minden része –arányosan – marad el a növekedésben.

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

2.1.2.1.2. Anyai autoimmun betegségek

Amennyiben a várandós valamilyen autoimmun betegségben szenved, nagy eséllyel lehet a magzat, méhen belüli növekedési visszamaradására számítani. A kórképek között a *rheumatoid arthritis*, a *szisztémás lupus erythematosus*, a *Crohn*-betegség, illetve a *colitis ulcerosa* érdemel elsősorban említést (Skomsvoll 2002; Fonager 1998). Minthogy ezen betegségek némelyike olyan terápiát is igényelhet, mely a magzatra nézve magasabb teratogén potenciállal rendelkezik, a terhesség gondozás feladata komplex, az optimális magzati fejlődés elősegítésén túl, a genetikai ártalmak esélyének minimalizálására is kell hogy irányuljon.

2.1.2.1.3. A tengerszint feletti magasság szerepe a magzat méhen belüli fejlődésében

A tengerszint feletti magasság szorosan összefügg a vér oxigénszintjével. Egyes megfigyelések szerint tartósan 2750 méteres magasságon vagy afelett viselt terhesség esetén a várható születési súly csaknem 250 grammal alacsonyabb, mint a tengerszinten élő terheseknél (Jensen 1997). Olyan nagy tengerszint feletti magassággal jellemzhető országokban, mint Chile vagy Peru a terhességek jelentős részében már a második trimeszter végén észlehető a magzati növekedési visszamaradása; s a várható születési súly csaknem 400 grammal lesz a tengerszinten születettek átlagos születési súlya alatt (Krampl 2000). Az ilyen földrajzi környezetben kialakuló tartós hipoxia hatására a vérben a *proinflammatorikus citokin*-ek („*tumor necrosis factor-alfa*”, interleukin-6) szintje is megemelkedik, ezzel egyfajta krónikus gyulladáshoz vezetve.

2.1.2.2. A várandós alkati sajátosságai

A várandósság során a magzati növekedést a terhesség első felében a gyors sejtszámemelkedés jellemzi, míg később e sejtek növekedése, fejlődése a meghatározó. E mechanizmus genetikai és környezeti tényezők együttes szabályozása alatt áll. Azok az

anyai gének, melyek az anyai testalkat kialakításában fontos szerepet játszottak, meghatározzák a méh teherbíró képességét is, mely a magzat növekedését jelentős mértékben limitálja (Cogswell 1995). E rendszert egyfajta önszabályozás jellemzi, hiszen – bizonyos szélsőséges esetektől eltekintve – a magzat várandósság végére elért testmérete az anyai anatómiai adottságoknak megfelelő, vagyis a szülés természetes módját lehetővé teszi. E jelenség bizonyos terheshatológiai kórképek (pl. *diabetes gestationis*) vagy speciális helyzetek (jelentősen eltérő apai genetikai adottságok) esetén módosulhat, ám az esetek jelentősé részében megfigyelhető.

2.1.2.3. A várandós táplálkozása

A várandós megfelelő táplálkozása a magzat élettani fejlődése szempontjából alapvető jelentőségű. Ennek jelentősége különösen a második és harmadik trimeszterben nagy, hiszen a méhen belüli fejlődést ekkor már döntően a mennyiségi gyarapodás jellemzi. A táplálék mennyiségén túl annak összetétele is rendkívül fontos, különösen a megfelelő fehérjebevitel nagy jelentőségű (Godfrey 1996). A fehérjék mellett a vitaminok, ásványi anyagok megfelelő bevitele szintén nélkülözhetetlen a megfelelő élettani fejlődési ütemhez. A magzati fejlődés energetikai szempontjait tekintve a glükóz kiemelkedő jelentőségű, mivel a legjobban hozzáférhető energiaforrást jelenti. A magzati nem kis mértékben szintén befolyásolhatja a várandós tápanyagfelvételét; mivel a fiúmagzatok általában nagyobbak, s születési súlyuk is többnyire nagyobb, a fiúmagzatokat viselő várandósok energiabevitele is – ha kis mértékben is – de általában magasabb (Tamimi 2003). A szénhidrátanyagcsere-zavarával járó terhességek terhesgondozási szempontból speciális feladatot jelentenek, hiszen úgy kell a tartós anyai *normoglycaemiát* fenntartani, hogy közben a magzat energiaellátása egy pillanatra se váljon elégtelenné (Langer 1989).

2.1.2.4. Uteroplacentaris vérkeringés

Az *uteroplacentaris* keringés és háttérében az anyai vérkeringés a magzat növekedésével lépést tartva növekszik a várandósság során. Az utolsó hetekre az anyai vérmennyiség csaknem 40%-kal haladja meg a nem terhes állapotban jellemzőt, s ekkor a szív munkájának csaknem negyede a magzati keringés fedezésére fordítódik (Kliman 2000;

Rockwell 2003). Doppler-flowmetriás vizsgálatokkal igazolást nyert, hogy a várandósság utolsó időszakában az *arteria uteriná*-kon átáramló vérmennyiség, a megnövekedett érátmérőnek, illetve a csökkent érellenállásnak köszönhetően csaknem háromszorosára növekszik (Thaler 1990). Ezt az eredendően rendelkezésre álló érhálózaton túl a folyamatosan képződő új erek is lehetővé teszik, vagyis a fokozott angiogenetikus aktivitás a placenta mellett az uterust is jellemzi.

2.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR)

2.2.1. Általános jellemzők

Definíció szerint növekedésében elmaradott az a magzat, aki az élettaninál lassabb ütemben és kisebb mértékben növekszik; ezzel együtt jár a következményesen magasabb perinatális morbiditás és mortalitás is. Leggyakrabban használt kritériumként a nemre és gesztációs korra vonatkoztatott 10 percentilis értéket szokták tekinteni, amely alatti becsült magzati súly esetén, méhen belüli növekedési visszamaradásról van szó. Vannak olyan újszülöttek, akiknek születési súlya nem éri el a 10 percentilis értéket, mégsem tekinthetők növekedésben visszamaradottnak, mert testméreteik genetikai és/vagy szülészeti (pl. örökletes tényezők, többes terhesség) tényezők miatt alacsony. Az ilyen esetekben a magzat kapcsán „*small for gestational age*” (SGA) állapotról beszélünk (Manning 1991; Chung 2003). Súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásról 5 percentilis (egyes tudományos álláspontok szerint 3 percentilis) magzati súly esetén van szó (Seeds JW, 1984; McIntire, 1999).

2.2.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb epidemiológiai jellemzői

A fejlett országokban világra jövő újszülöttek csaknem 8%-a méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülöttként jön a világra (Martin 2010; Mandruzzato 2008). A kórkép jelentős kockázati tényező mind a méhen belüli fejlődés során, mind a szülést követően; a *perinatalis mortalitás* 6-10-szer nagyobb, mint az eutróf újszülötteknél (Harkness 2004). A méhen belüli magzati elhalás eseteinek több mint felében a magzat valamilyen mértékű növekedési visszamaradása megfigyelhető (Froen 2004).

A magzati növekedés súly alapján számolt értékei földrajzi szempontból komoly különbségeket mutathatnak. Azok az újszülöttek, akiknek édesanyja a várandósságot 2500 m feletti tengerszint feletti magasságon viselte, lényegesen alacsonyabb születési súllyal jönnek világra, mint azok, akik a tengerszint környékén születtek. (Brenner 1976). Ugyancsak lényeges tényező, hogy a különböző etnikumba tartozó magzatok különböző méhen belüli növekedési ritmusra hajlamosítottak.

2.2.3. Az *intrauterin retardáció* kórélettani vonatkozásai

A kórkép kapcsán többnyire kialakuló magzati hipoglikémia a csökkent bevitel és nem az alacsonyabb igény következménye (Economides 1989b). Az alacsony vércukorszint mellett a szérumban az inzulinszint is alacsonyabb lesz, hiszen a szervezet a felborult egyensúly mellett is törekszik a kompenzációra (Economides, 1989c).

Ugyanakkor a növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok szérumban a zsírsavszintje általában meghaladja az élettant, mely valószínűleg az alacsony vércukorszintre adott válasz; a magzati szervezet igyekszik mobilizálni a zsírraktárait, ezzel is törekedve a felborult energetikai egyensúly rendezésére. Kétségtelen ugyanakkor, hogy a trigliceridekből történő energianyerés a szervezet számára minden tekintetben kevésbé hatékony, s ezáltal előnytelen, összevetve a glükóz bontása kapcsán megfogalmazható „*cost-benefit*” aránnyal. (Economides, 1990).

Valószínű, hogy az *intrauterin retardáció* a magzati szervezetben az immunrendszer aktiválódását is előidézi, ami – egyebek mellett – az interleukinok szérumszintjének emelkedésén kívül a pitvari *natriuretikus peptid* (ANP) és az endothelin-1 szérumban való koncentrációjának emelkedéséből is lemérhető (Varner 1996; Gabriel 1994; Heyborne 1994; Kingdom 1994; McQueen 1993; Neerhof 1995). Noha e jelenségek teljeskörű kórélettani magyarázata nem ismert, az kétségtelennek tűnik, hogy az energiahiány a magzati szervezetet immunológiai szempontból is alarmírozza, s ez az állapot az energetikai deficitet tovább súlyosbíthatja.

2.2.4. Méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok pre- és posztnatális mortalitása és morbiditása

A kórkép következtében bizonyítottan magasabb a perinatális morbiditás és mortalitás. A méhen belüli elhaláson túl nagyobb eséllyel kell *asphyxia*, *meconium-aspiráció*, illetve *necrotizáló enterocolitis* kialakulására számítani (Jacobsson, 2008; Paz, 1995; McIntire, 1999; Minior, 1998, Wu, 2006). Növekedésben elmaradt magzathoz képest a méhen belüli elhalás kockázata a 26. terhességi héten háromszor, terminuson már csak 1,13-szor magasabb, mint azon újszülötteké, akiknek növekedése a várandósság alatt eutrófnak bizonyult (Boulet, 2006). Posztnatális következmény, hogy a növekedési retardációval

született újszülöttek csecsemő-halandósága 1 éves korban is szignifikánsan magasabb, mint az eutróf újszülötteké (Smulian, 2000).

Igen nagy jelentőségűek az *intrauterin retardáció* rövid és hosszútávú neurológiai következményei. Retardált újszülöttek esetén számottevően nagyobb eséllyel kell különböző neurológiai deficitek kialakulására számítani. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek fejlődésneurológiai utánkövetése azt igazolta, hogy az idegrendszeri funkciók zömének korai postnatális alakulása szempontjából a kórkép súlyossága nem releváns tényező, ugyanakkor a beszédfejlődést és a testhelyzettel kapcsolatos koordinációt a méhen belüli sorvadás számottevően befolyásolja. A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött újszülöttek első életévében bekövetkező gyorsabb ütemű növekedés („*catch-up growth*”) hozzájárulhat ahhoz, hogy az idegrendszeri funkciók kapcsán minél kevésbé alakuljon ki működéscsökkenés. Ezzel együtt is a növekedési visszamaradással világra jött újszülöttek fejlődésneurológiai utánkövetése és gondozása kiemelt fontosságú feladat.

A retardált újszülött postnatális növekedése és fejlődése döntően a táplálástól és a szociális környezettől függ (Kliegman, 1997). A fent említett „*catch-up-growth*” módot adhat a deficit leküzdésére és ezzel a hosszútávú szövődmények megelőzésére. Azon esetekben ugyanakkor, melyekben az *intrauterin retardáció* méhen belüli fertőzés vagy veleszületett fejlődési rendellenesség következménye, a gyermek valószínűsíthetően egész életében kisebb termetű és tömegű lesz, mint hasonló nemű kortársai.

2.2.5. A méhen belüli növekedési visszamaradás klinikai formái

2.2.5.1. Szimmetrikus forma

A növekedési elmaradásnak két formája különböztethető meg. Az ún. szimmetrikus vagy proporcionált forma esetén a növekedési visszamaradás arányosan, az egész testet egyforma mértékben érinti. Leggyakrabban koraterhességi teratogén ártalom, fertőzés, ionizáló sugárhatás, gyógyszereszedés, vegyi anyag-expozíció vezethet a kialakulásához, de fejlődési rendellenességek vagy anyai betegségek is hozzájárulhatnak létrejöttéhez. A szimmetrikus és aszimmetrikus méhen belüli növekedési visszamaradás ultrahang-vizsgálat segítségével jól kórismézhető, s ez segíthet a kiváltó ok azonosításában.

2.2.5.2. *Aszimmetrikus forma*

Az ún. aszimmetrikus forma jellemzője, hogy a hossznövekedéshez képest a súlygyarapodás elmarad. Ezekben az esetekben a magzat alsó testfelének, így a törzsnek, illetve az alsó végtagoknak a növekedése a felső testfélhez képest lassabb. A növekedési visszamaradás e formája gyakori bizonyos terhespatológiai kórképekhez társulva, így pl. magas vérnyomással járó terhességi betegségek következtében kialakuló méhlepényi elégtelenség kapcsán. Aszimmetrikus növekedési visszamaradásban szenvedő magzatoknál általában csökken a magzati irányú glükóztranszport, és ennek következtében a máj glikogénraktárai is kimerülnek. A csökkent tápanyagbevitel, a kisebb rendelkezésre álló mennyiségű fehérje és glükóz a magzat izomtömegének és a bőr alatti kötőszövetnek a megkevesbedéséhez vezet.

2.2.6. **„Brain sparing effect”**: a véráramlási viszonyok átrendeződése intrauterin retardáció esetén

A többnyire jellemző, méhlepényt érintő működészavarnak megfelelően a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok – ahogy erről már szó volt – általában hipoglikémiások, melynek hátterében többnyire a glükóztranszport zavara áll. A tápanyaghiány következtében kialakuló állapot a magzati vérkeringés átalakulását okozza („*brain sparing process*”; *BSP*), mely az oxigén- és energiaellátás tekintetében bizonyos szervek (központi idegrendszer, szív, mellékvese) preferenciáját 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. Ennek ellenére e kompenzációs mechanizmus nem minden esetben teszi lehetővé az *intrauterin retardáció* következtében kialakuló hosszú távú idegrendszeri szövődmények elkerülését, ezért ezen újszülötteknél postnatálisan nagyobb valószínűséggel léphetnek fel koncentrációs zavarok, viselkedési problémák (Roza 2008; Geva 2006a, 2006b).

A zsigeri szervek területén fellépő vazokonstriktió olyan fokú is lehet, hogy a szív a többletterhelés miatt fokozatosan kimerül és a keringési rendszerben a véráramlás iránya megfordul, kialakul az ún. „*reverse flow*”. Ez *kardiális dekompenzációra* utal, mely az *aorta*

descendens-ben a véráramlás irányának megfordulását mutatja, s ez jelentősen növeli a magzat méhen belüli elhalásának a veszélyét.

2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai

2.2.7.1. Veszülettett fejlődési rendellenességek

Csaknem minden ötödik veszülettett fejlődési rendellenességben szenvedő újszülöttnél méhen belüli növekedési visszamaradás is igazolható (Khoury, 1988). Súlyosabb *malformáció*-hoz nagyobb eséllyel társul *intrauterin retardáció*. Különösen érvényes ez azon magzatokra akik kardiovaszkuláris fejlődési rendellenességben vagy kromoszóma-rendellenességben szenvednek.

2.2.7.1.1. Kromoszóma-rendellenességek

A méhen belüli növekedési elmaradás súlyossága a különböző kromoszóma-rendellenességek esetén eltérő fokú; 21-trisomia esetén jellemzően enyhe, inkább csak egyes végtagsontokat érintő. 18-triszómiában ugyanakkor az elmaradás általában sokkal jelentősebb, s többnyire már a terhesség első harmadában is megfigyelhető (Bahado-Singh, 1997; Schemmer, 1997). A második trimeszterben a retardáció már igen súlyos fokúvá válik, a testméretek gyakran a 3 percentilis-értéket sem érik el; az elmaradás a végtagokon különösen kifejezett (Droste, 1990). Edwards-szindrómában a csontok mellett általában a zsigeri szervek növekedése is elmarad (Droste, 1992). A jelenség magyarázata összefüggésben állhat a méhlepényben található rugalmas falú artériák, arteriolák számának csökkenésével ami a placentáris keringés romlásához vezet (Rochelson 1990).

A ritkább, testi kromoszómákat érintő aberrációk közül a 16-triszómia legtöbbször spontán vetéléshez vezet, ugyanakkor mozaikos formája gyakran okozhat placentáris elégtelenséget, aminek következtében *intrauterin retardáció* alakulhat ki (Lindor 1993, Kalousek, 1993; Towner, 2001).

Az első és második trimeszterbeli magzati kromoszóma-rendellenességeket szűrő biokémiai tesztek (kombinált teszt, integrált teszt, kvartett teszt) kapcsán előfordulhat, hogy a vizsgált fehérjék („*plazma-protein A*”, *PAPP-A*; „*humán chorion gonadotropin*” (*hCG*-

élettani tartományon kívül eső értékei háttérben nem kromoszóma-aberráció, hanem kezdődő *intrauterin retardáció* áll (Krantz, 2004). Minél több fehérjemarkert mutat az élettani tartományon kívül eső értéket, annál nagyobb az esély a méhen belüli növekedési visszamaradás fennállására

2.2.7.1.2. Csontosodási zavarok

Számos olyan csontfejlődési rendellenesség van, amely – szükségszerűen – a csöves csontok növekedésének elmaradásához vezet. Ezek közé tartozik – egyebek mellett – az *oszteogenezis imperfecta*, a Russell-Silver szindróma, a *chondrodystrophia punctata*, illetve a Smith-Lemli-Opitz szindróma. Tipikus, hogy a csontfejlődési rendellenesség ultrahangos diagnózisa kapcsán a növekedési elmaradás mellett rendellenes morfológiát is igazolnak; igazából ez veti fel a malformáció lehetőségét.

Több monogénesen öröklődő csontfejlődési rendellenesség, mint például az *oszteogenezis imperfecta* vagy a különböző *chondrodystrophia*-k súlyos *intrauterin retardáció* kialakulásához vezethetnek.

2.2.7.2. Anyai és magzati fertőzések

2.2.7.2.1. Rubeola- és cytomegalovírus-fertőzés

A méhen belüli növekedési elmaradás eseteinek viszonylag kis része, kb. 5 százaléka alakul ki *intrauterin infekció* következtében. A várandósság alatt fertőzések közül a legveszélyesebbek a vírusfertőzések, közülük is a rubeola- és cytomegalovírus-fertőzés, melyek a magzat növekedési visszamaradásán túl nagyon súlyos központi idegrendszert, érzékszerveket, illetve szív- és érrendszert érintő rendellenességek kialakulásához vezethetnek (Lin 1984; Stagno 1977). A rubeola- és cytomegalovírus (CMV) által okozott növekedési visszamaradás pathomechanizmusa eltérő; míg magzati növekedésre gyakorolt gátló hatásuk eltérő mechanizmus szerint érvényesül. Míg a rubeolavírus az érendothelt károsítva a vérkeringést rontja, addig a cytomegalovírus közvetlen *cytolysis*-t okozva pusztítja az addig működő sejteket (Pollack 1992).

2.2.7.2.2. *Toxoplasmosis*

Toxoplasma gondii által okozott fertőzés a leggyakoribb várandósokon jelentkező *protozoon-infekció*. A fertőzés terjedésében a macska-, illetve kutyaürülék, valamint a nem megfelelően mosott zöldség-gyümölcs fogyasztása játszik meghatározó szerepet. *Toxoplazmosis* fennállására nagyon gyakran ultrahang-vizsgálattal észlelhető eltérések (*calcificatio*, *echodensitas-fokozódás*, *ventriculomegalia* stb.) hívhatják fel a figyelmet. A *protozoon* hajlamosít magzati struktúrális rendellenességek kialakulására, ugyanakkor a méhen belüli növekedést is hátráltatja (Klein 1995). Az anyai fertőzés diagnózisa az ún. TORCH-szerológiai vizsgálat révén felállítható (*Toxoplasma Others Rubeola Cytomegalovirus Herpes*), ugyanakkor a magzat érintettsége csak a kórokozó magzatvízből történő kimutatása révén igazolható.

2.2.7.2.3. *Hepatitis A- és B-fertőzés*

Noha a hepatitis A- és B-fertőzést általában a koraszüléssel hozzák összefüggésbe, egyértelműen hátráltathatják a magzat méhen belüli fejlődését is. Ez azt is jelenti, hogy ismert hepatitis-fertőzés esetén a magzati növekedés szorosabb UH-monitorizálása indokolt (Waterson, 1979). A hepatitis B-fertőzés nemi úton való terjedése miatt különösen nagy nőgyógyászati jelentőséggel bír.

2.2.7.2.4. *Liszteriózis, tuberkulózis, szifilisz*

Noha ritka fertőzésekről beszélünk, mégis említést érdemelnek, hiszen várandósság alatt számottevő eséllyel okozhatnak méhen belüli növekedési visszamaradást. A szifilisz-fertőzés a legrégebben ismert nemi úton terjedő fertőzések egyike; a retardáció mellett meglehetősen jellegzetes magzati morfológiai eltérések kialakulásához (*caput quadratum*, *Hutchinson-triász*) vezethet. Ellentmondásosnak tűnhet, hogy lues-fertőzés esetén a méhlepény szinte mindig megnagyobbodott, oedemás jellegűt vesz fel (Varner 1984).

2.2.7.3. Anyai betegségek

2.2.7.3.1. Anaemiák

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

2.2.7.3.2. Antifoszfolipid antitest szindróma

Az antifoszfolipid antitestek két osztálya – *antikardiolipin antitest* és *lupus antikoaguláns* – összefüggésbe hozható az *intrauterin retardáció*-val; ismert fennállása esetén a betegség a magzati növekedés szoros monitorizálását indokolja. Az antifoszfolipid antitest szindróma terhesség alatt a vérlemezkék aggregációs hajlamát fokozza, s ez a placentáris erek thrombózisának a kockázatát emeli, ami a keringés beszűküléséhez és különböző fokú méhlepényi elégtelenséghez vezethet (Levine, 2002; Lockwood, 2002).

2.2.7.3.3. Vesebetegségek

A krónikus vesebetegségek fokozzák a méhen belüli növekedési visszamaradásra vonatkozó hajlamot; fennállásuk a várandósság alatt gyakran igényel tartós ágynyugalmat és hosszabb intézeti obszervációt (Cunningham, 1990; Vidaeff, 2008).

2.2.7.3.4. Diabétesz mellitusz

Noha a gesztációs diabétesz egyik legjellegzetesebb magzati szövődménye a *macrosomia*, súlyos – már terhesség előtt is fennálló – diabétesz esetén lehet számítani méhen belüli magzati növekedési elmaradás kialakulására is, melynek mértéke összefügg a betegség súlyosságával. Jellemző, hogy minél kifejezettebbek a jellegzetes diabéteszes szövődmények (*nephropathia, proliferatív retinopathia*), annál valószínűbb a magzati *intrauterin retardáció* kialakulása (Haeri, 2008).

2.2.7.3.5. A magzat oxigénellátásának zavarát előidéző anyai állapotok

Krónikus magzati *hypoxia* kialakulásához vezethetnek a magas vérnyomással járó terhesspatológiai kórképek, az *asthma bronchiale*, a dohányzás, illetve tengerszint feletti nagy magasságban való tartózkodás. A következményesen kialakuló krónikus oxigénhiány a magzatot növekedési visszamaradás kialakulására hajlamosíthatja. Az anyai szívbetegségek – függően a súlyosságtól – nagy eséllyel vezethetnek *intrauterin retardáció* kialakulásához (Patton, 1990).

2.2.7.3.6. Érendszeri betegségek

A krónikus anyai érrendszeri betegségek hajlamosítanak méhen belüli növekedési visszamaradásra (Gainer J, 2005).

2.2.7.3.7. Infertilitás

Krónikus infertilitás után fogant terhességben nagyobb az *intrauterin retardáció* kialakulásának az esélye. Az ilyen terhességek gondozása, illetve a magzati növekedés monitorizálásának megtervezése során ezt feltétlenül figyelembe kell venni (Zhu 2007).

2.2.7.4. Gyógyszer- és vegyi anyag-expozíció

Számos gyógyszer terápiás alkalmazása felveti a magzati növekedés elmaradásának lehetőségét. Ezek közé tartoznak az antiepileptikumok, a kemoterápiás szerek, illetve az immunszuppresszív hatású készítmények is (Mastrobattista, 2008). Olyan esetekben, amelyekben e gyógyszerekkel való kezelés szükséges, a várható kockázatokra már a várandósság előtt célszerű felkészülni, lehetőség szerint törekedve az alkalmazott gyógyszer dózis minimalizálására. A vegyi anyagok közül a nikotin, az alkohol, az opiát származékok és a kokain okozhat magzati növekedési elmaradást. Egyes vizsgálatok az IUGR hátterében a koffein kóroki szerepét is felvetették (CARE Study Group, 2008).

2.2.7.5. Elégtelen anyai táplálkozás

Azon várandósok közt, akiknek testtömeg indexe (Body Mass Index; BMI) az átlagosnál alacsonyabb, illetve akiknek a terhesség alatti súlygyarapodása kisebb mértékű, nagyon valószínűségi a magzati *intrauterin retardáció* kialakulása (Rode, 2007). Ez az összefüggés különösen a terhesség második trimeszterében igaz, bár a várandósság többi időszakában is megfigyelhető (Abrams 1995). A terhes elégtelen táplálékbevitelle kb. 9-10-szeresére növeli a magzati növekedés visszamaradásának a kockázatát (Bansil 2008). Az a minimális napi energiabevitel, amely mellett még a magzat élettani ütemű fejlődésére lehet számítani kb. 1500 kcal/nap (Lechtig, 1975).

2.2.7.6. A placenta és a köldökszínór rendellenességei

A placenta és a köldökszínór különböző morfológiai rendellenességei, tapadási zavarai szintén hajlamosíthatnak lepényi funkciózavar és következményes méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására. A méhlepény részleges leválása, az előlfekvő lepény, a kiterjedt lepényinfarktus, a *chorioangioma*, a köldökszínór-artéria thrombózisa, vagy az *arteria umbilicalis singularis* kivétel nélkül növelhetik az *intrauterin retardáció* kialakulásának kockázatát. *Praeclampsia* esetén a méhlepény kóros beágyazódásához az erek endothel-funkciózavara is társul, s a kettő együtt fokozza a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának kockázatát (Kotini, 2003; Ness, 2006; Fisher, 2009).

2.2.7.7. Genetikai okok

Az MTHFR enzim C677T mutációja (*methyl-tetrahydrofolate-reductase; metil-tetrahidrofolát reduktáz*) közismerten a magzati velőcsőzáródási rendellenességek kialakulásának kockázatát emeli; ezen túlmenően valószínű, hogy az intrauterin növekedési visszamaradás kockázatát is fokozza (Stonek, 2007). Több olyan génpolimorfizmus ismert, melyek anyagcserefolyamatokhoz kötődve szintén fokozhatják az IUGR-re vonatkozó hajlamot (Delpish, 2009). Mindent egybevetve a genetikai faktorok szerepe a kórképek kialakulásának hátterében jelenleg meglehetősen kevésbé ismert, nagyrészt feltáratlan.

2.2.7.8. Kis anyai születési súly

Az alacsony, kis súlyú nőknek általában a magzataik, újszülöttjeik is kisebbek. Egy 40 éve napvilágot látott tanulmány szerint amennyiben a várandós testsúlya 45 kg alatti, megkétszereződik a magzati növekedési visszamaradásának az esélye a nagyobb testsúllyal rendelkező várandósokéhoz képest (Simpson 1975). Családon belül jellemző lehet, hogy a nők alacsony testsúlya generációkon át öröklődik; ez egyszersmind az *intrauterin retardáció*-ra való hajlam öröklődését is magában rejti (Emanuel 1992; Klebanoff 1997). Kisebb termetű, kisebb testsúlyú várandósok terhesgondozása során az intenzívebb monitorizálás, a lepényi keringés támogatásának a mérlegelése, esetleges kórházi felvétel mérlegelendő lehet.

2.2.7.9. Többes terhesség

Többes terhességben számottevően magasabb a terhespatológiai állapotok kialakulásának valószínűsége. A magasabb koraszüléskockázat mellett nagyobb eséllyel lehet *prae eclampsia*, *gesztációs diabétesz*, *intrauterin elhalás* és méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására számítani (Sherer 1997). Ez a *singularis* terhességekben alkalmazott terhesgondozási protokolltól való eltérést, szorosabb követést tesz indokolttá.

2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás kórismézése

Az *intrauterin retardáció* diagnózisának felállítása szempontjából az egyik legfontosabb kritérium a terhességi kor pontos ismerete. Amennyiben a Naegele-számítás nehézségekbe ütközik (az utolsó menses első napjának időpontja bizonytalan vagy nem ismert), a korai ultrahangvizsgálatok nyújthatnak támpontot a gesztációs kor meghatározásához; az első trimeszterben ez a CRL („*crown rump length*”) meghatározása révén könnyen kivitelezhető. A terhességi kor ismerete azért is fontos, mert nélkülözhetetlen viszonyítási pontot nyújt a méhen belüli magzati fejlődés ütemének megítéléséhez.

Az anamnézisben szereplő, korábbi terhességben jelentkező IUGR a későbbi terhességekben való ismétlődés lehetőségét is felveti (Berghella, 2007).

A rendszeres ultrahangvizsgálatok mellett a várandós fizikális vizsgálata, a méhfundus magasságváltozásának a követése, az anyai testsúly-gyarapodás ismerete szintén lényeges, nem nélkülözhető információk.

Magas kockázatú várandósoknál az akár 4 hetente végzett sorozat-ultrahang vizsgálat végzése a magzati növekedés folyamatos monitorizálását teszi lehetővé (Nazarian, 1995). Az ultrahangvizsgálat nagy előnye, hogy megbízható és sem a magzatra, sem az anyára nem jelent veszélyt (Papp 1999).

2.2.8.1. A méhfundus-magasság mérése

A sorozatban végzett méhfundus-magasságmérés egyszerű, biztonságos és olcsó szűrési módszer a növekedési elmaradásban szenvedő magzatok felderítésére (Gardosi 1999). A módszer fő hátránya pontatlansága; segítségével a méhen belüli növekedésben elmaradt magzatoknak mindössze 40 százaléka szűrhető ki (Larsen, 1991; Walraven, 1995). Bár a módszer pontatlan, jelentőségét rendkívüli egyszerűsége magyarázza. Pontosan kivitelezett technikával hatékonysága javítható (Jimenez, 1983).

2.2.8.2. Ultrahangvizsgálat az intrauterin retardáció diagnosztikájában

Az *intrauterin retardáció* diagnózisának a felállításában az ultrahang a legfontosabb, megkerülhetetlen eljárás. A becsült magzati testsúly megállapítása („*estimated fetal weight*”; *EFW*) számos biometriai adat, méret meghatározása révén történik (Hadlock 1984; Shepard 1982; Chavez, 2007). A koponyaátmérők (*BPD*; „*biparietal diameter*”; *OFD*; „*occipitofrontal diameter*”), valamint a koponyakörfogat (*HC*; „*head circumference*”) lényeges, informatív adatok a becsült magzati testsúly meghatározásához, csakúgy, mint a haskörfogat (*AC*; „*abdominal circumference*”), melynek mérése kissé bizonytalanabb, ám az *intrauterin retardáció* diagnosztikájában rendkívül fontos és értékes adat (Smith, 1997). A *HC/AC* arány meghatározása szintén fontos tájékozódási pont lehet a kórkép diagnózisának felállításában.

További fontos biometriai paraméter a combcsont hossza (*FL*; „*femur length*”), melynek mérése technikailag egyszerű és szintén informatív adatot szolgáltat.

Dacára annak, hogy a rendelkezésre álló eljárások közül az ultrahangtechnika a legmegbízhatóbb az IUGR igazolásában, nem hagyható figyelmen kívül, hogy az esetek 15-25%-ában álnegatív eredményt adhat, ezért ismétlése, illetve sorozatvizsgálatként való végzése csökkenti e téves eredmény kockázatát (Dashe, 2000; Larsen, 1992).

2.2.8.3. A magzatvíz mennyiségének mérése

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a keringés-redistribúció következtében a vesék energia- és oxigénellátása csökken, ami a veseperfúzió csökkenéséhez és csökkent vizelettermeléshez vezet (Nicolaidis, 1990). A kisebb vizeletmennyiség *oligohydramnion* kialakulását okozhatja, s ez az ultrahangtechnika számára jól detektálható jel. Minél kevesebb az amnionfolyadék, annál magasabb perinatális morbiditással és mortalitással kell számolni (Manning, 1995).

2.2.8.4. Color Doppler-flowmetria

A méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében gyakran áll méhlepényi funkciózavar, ami a placentáris keringés romlását vonja maga után. A Doppler-flowmetria alkalmas a *materno-feto-placentáris* egység vérkeringési viszonyainak a megítélésére. 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 biofizikai profilvizsgálattal és *cardiotocographiás* vizsgálattal kiegészítve nélkülözhetetlen információkat nyújt mind az aktuális magzati állapotról, mind az esetleges méhen belüli növekedési visszamaradásról (ACOG, 2000). A Doppler-flowmetria értékét emeli, hogy a kórkép viszonylag korai fázisában már érzékeltetni képes az áramlási viszonyok megváltozását számos éren, így az *arteria umbilicalison* és az *arteria cerebri median*. A kórkép előrehaladottabb állapotában a patológiás áramlási viszonyok a *ductus venosuson*, az aortán és a pulmonális kiáramlási pályákon is megjelennek, végül a „*reverse flow*” is megfigyelhető az *arteria umbilicalison* (Figueras, 2009; Pardi, 2006).

2.2.9. Kezelés

Ha az *intrauterin retardáció* lehetőségét a vizsgálatok felvetik, rendkívül fontos annak mielőbbi megerősítése, mert mind a magzat rendszeres észlelését, mind a kezelést minél hamarabb célszerű megkezdeni. Ha a terhesség utolsó heteiben kerül sor a kórisme felállítására, a megfelelő kezelés a szülés megindítása lehet, hiszen a méhen belüli környezetben való lét a magzat számára feltehetően kockázatosabb lenne, mint a születést követő állapot (Thornton, 2004); A 36. hét körül vagy annál korábban igazolt *intrauterin retardáció* esetén a várandós intézeti felvétele, folyamatos fizikai kímélet, illetve a magzat szoros észlelése indokolt. Tápanyag- (glükóz) és vitamin-*supplementáció*, infúziós folyadékpótlás, magas vérnyomásos társuló terhespatológiai kórkép esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása, heparin, esetleg acetil-szalicilsav terápia hatásos lehet. (ACOG, 2000). A méhlepényi keringés hetenkénti flowmetriás ellenőrzése mellett a biometriai paraméterek 2-3 hetenkénti, folyamatos vizsgálata indokolt (Owen, 2001). A várandóst feltétlenül tájékoztatni kell a kórkép kapcsán fennálló magasabb *perinatális morbiditás*-ról és mortalitásról, különös tekintettel a méhen belüli elhalás magasabb kockázatára, illetve azokra a postnatális idegrendszeri eltérésekre, melyek a méhen belüli retardáció következtében alakulhatnak ki (Blair, 1992).

Noha a fent említett módszerek (biofizikai profil, non-stressz teszt, Doppler-ultrahang vizsgálat) mindegyike nélkülözhetetlen és hatékony a magzati állapot és növekedés megítélésében, egyértelmű protokoll nincs arra vonatkozóan, hogyan lehet biztonsággal megelőzni a postnatális szövődmények kialakulását (Baschat, 2009). A gyakorlat szempontjából a rövid távú észlelésben a *cardiotocographia*, a középtávú monitorizálásban a Doppler-flowmetria a legértékesebb vizsgálatnak (Baschat, 2004).

2.2.10 Az intrauterin retardáció megelőzése

A preconcepcionális tanácsadás a terhességet megelőzően lehetővé teszi az anyai betegségek felismerését, a megfelelő gyógyszeres kezelések beállítását, ezzel is csökkentve a terhesség kockázatát. A dohányzás elhagyása szintén számottevő szerepet játszhat a méhen belüli növekedési elmaradás kockázatának csökkentésében. Egyes szakmai álláspontok szerint az *intrauterin retardáció*-ra nézve terhelő előzményű várandósoknál a terhesség

elejétől alkalmazott, alacsony dózisú aszpirin-kezelés 10-12%-kal csökkentheti a méhen belüli növekedési elmaradás valószínűségét (Berghella, 2007.).

2.2.11. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat szülése

Szülészeti szempontból meghatározó jelentőségű, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat mind a várandósság során, de különösen a szülés időszakában fokozottan érzékeny az oxigénellátás ingadozására, romlására. Ennek megfelelően az intrauterin retardált magzatoknál szüléskor nagyobb a *meconium-aspiráció* és a hipoxiás károsodás kockázata; ezért a szülés alatti veszélyállapotra utaló gyanújelek fokozott éberséggel történő értékelése, és szükség esetén azonnali császármetszés végzése feltétlenül indokolt. Az intrauterin retardált újszülöttek ellátása során a légutak azonnali szabaddá tétele, meconiumtól való megtisztítása rendkívül fontos. A méhen belüli növekedésben visszamaradt újszülöttek gyakran hipoglikémiások, ami a neonatológiai ellátás fontos szempontját jelenti. Minél alacsonyabb a születési súly annál nagyobb eséllyel lehet neurológiai szövődmények kialakulására számítani (Baschat, 2004, 2009, Nelson 1997).

2.2.12. Az intrauterin retardáció hosszútávú következményei

Számos vizsgálat igazolta, az intrauterin retardált újszülöttek csecsemő- és gyermekkori fejlődésében nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő kognitív zavarok, tanulási nehézségek, illetve minor neurológiai tünetek. Ezek megítélésére különböző fejlődésneurológiai módszerek állnak rendelkezésre.

Barker hipotézise szerint a felnőttkori krónikus betegségek kialakulása összefügg a magzati és újszülöttkori egészségi állapottal; ez a hipotézis az ún. „*fetal programming*” (Barker 1990). Ezt számos tanulmány alátámasztja akár a magas vérnyomás betegség, akár az érelmeszesedés vagy a diabétesz mellitusz tekintetében (Skilton 2008; Hübinette 2001; Huxley 2002; Whincup 2008), de hasonló kapcsolat igazolódott az ischaemiás szívbetegség és az *intrauterin retardáció* között (Smith 2001) is. E jelenségek hátterében egy közös genetikai ok lehetősége is felmerül, erre vonatkozóan azonban semmilyen tudományos bizonyíték nem áll rendelkezésre. Az is klinikai szempontból fontos megfigyelés, hogy az

intrauterin retardált magzattal terhes nők további terhességeinek szülészeti kockázata egyértelműen magasabb (Salihu 2006; Surkan 2004)

3. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim alapjául a 2011. január 1. és 2013. január 1. között a Semmelweis Egyetemen intrauterin növekedési retardáció miatt kezelt 101, illetve a kontrollként szolgáló 140 fejlődési rendellenességtől mentes magzat születésekor nyert, méhlepény-szövetminta, illetve a várandósság és a szülés kapcsán nyert számos klinikai információ szolgált.

Kutatásom fő célja a méhlepényi működészavar hátterében álló patológiás placentáris vérkeringés angiogenetikus faktorainak a vizsgálata volt. A legjelentősebbek közé tartozó egy-egy pro- és antiangiogenetikus gén (VEGF-A és endoglin) lepenyi expresszióját vizsgálva igyekeztem a méhlepényi érképződés folyamatának patológiás változásait feltárni. A számos rendelkezésre álló klinikai adat birtokában ugyancsak vizsgálati célom volt a különböző génexpressziós eredményeket a klinikai információk tükrében értelmezni, esetleges hipotéziseket felállítani. Ezek közül is az anyai életkor, a gesztációs kor, az újszülöttek nemi megoszlása, a várandósság alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-változás, a szülés módja, illetve az esetleges fenyegető *intrauterin asphyxia* különösen lehetővé tették a génexpressziós eredmények gyakorlatcentrikus értelmezését.

Génexpressziós vizsgálati eredményeim statisztikai elemzéséhez – az irodalomban található hasonló jellegű tanulmányok esetszámaihoz is mérten – megfelelő nagyságú mintaszám állt rendelkezésre, ugyanakkor a klinikodemográfiai adatok statisztikai feldolgozása elsősorban a vizsgált populációt jellemző készült, mivel az esetszám ilyen jellegű adatok epidemiológiai értékű elemzését nem teszi lehetővé.

Minden génexpressziós vizsgálati eredmény értelmezésére a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében került sor.

Vizsgálataim céljából a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Mekkora VEGF-A placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolja a VEGF-A gén a méhlepényi *angiogenesis* folyamatát *intrauterin retardáció*, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?
2. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?
3. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a magzat nemével?
4. Befolyásolta-e a VEGF-A génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor *intrauterin retardáció* esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?
5. Mekkora endoglin placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolják az endoglin gén a méhlepényi *angiogenesis* folyamatát *intrauterin retardáció*, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?
6. Mutatott-e bármilyen összefüggést az endoglin gén méhlepényi expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?
7. Mutatott-e az endoglin gén expressziós értékének alakulása bármilyen összefüggést a magzat nemével?
8. Befolyásolta-e az endoglin génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor *intrauterin retardáció* esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?
9. Milyen arányban fordultak elő az *intrauterin retardáció* súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei?
10. Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttek születésekor?
11. Hogyan alakult az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?

12. Volt-e szignifikáns különbség az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében?
13. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán?
14. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. Beteganyag

Vizsgálatainkban 2011. január 1. és 2013. január 1. között a Semmelweis Egyetemen kezelt 101, *intrauterin retardáció*-ban szenvedő magzat születése során nyert placenta-szövetminták VEGF-A- és endoglin-génexpressziós eredményeit hasonlítottuk a kontrollesek expressziós értékeihez. A kontroll csoportba az a 140 újszülött tartozott, akiknek méhen belüli fejlődéséhez kapcsolódóan semmilyen kóros állapotot, terhespatológiai kórképet, fejlődési rendellenességet nem sikerült igazolni, s akiknek a várandósság során méhen belüli növekedésük végig élettani ütemet mutatott, születési súlyuk eutrófnak bizonyult. Mind a vizsgált csoportba, mind a kontrollcsoportba tartozó várandósoktól számos egyéb klinikai adat felvételére került sor, melyeket a későbbiekben önmagukban, illetve a kapott génexpressziós eredmények tükrében is elemeztünk. Az összes felvett klinikai adatot az 1. táblázat foglalja össze. Ezen klinikai adatok kiválasztásának elsődleges szempontja az volt, hogy a rendellenesség a génexpresszióval összefüggésben lehet. Az egyéb kórképek illetve kötőszöveti hatások közül is azok kerültek kiemelésre, melyek szintén befolyással bírhatnak. A klinikodemográfiai adatok között kiemelendő az anyai életkor, a terhesség alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás (Body Mass Index), valamint a terhes nő születési súlya, mint értékes klinikai információk. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikus feltételének a magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. Súlyos *intrauterin retardáció*-t akkor definiáltunk, ha a magzati súly a terhességi kornak és nemnek megfelelő 5 percentilis alá esett; 5-10 percentilis közötti érték esetén kevésbé súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásról volt szó. A kórisme felállításakor a magzati koponya átmérőit

(BPD, OFD) és körfogata, valamint a magzati haskörfogat („*abdominal circumference*”; AC) hasonló gesztációs korú eutróf magzatok hasonló adataihoz történő viszonyítása nagy súllyal esett latba. Az *intrauterin retardáció* lehetséges okaként a kromoszóma-rendellenességeket és egyéb magzati fejlődési rendellenességeket, az anyai malnutríciót, a méhen belüli fertőzéseket, a placentáris morfológiai eltéréseket, valamint a többes terhességeket kizártuk, s vizsgálatainkat csak a méhlepény funkciózavara következtében kialakult esetekre fókuszáltuk.

Az egyes vizsgált esetekben a szülés módja tekintetében a klinikai információk alapján történt döntés; a minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció.

A placentából való mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk.

A vizsgálatok előtt minden esetben sor került a várandósok részletes felvilágosítására, a vizsgálatban való beleegyezésüket a Belegyező nyilatkozaton aláírásukkal erősítették meg. (Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedély száma: 6109-0/2011-EKU (189/PI/011).)

No.	Szülés ideje	Érett	Koraszülött	IUGR	Anya születési idő	Életkora születéskor	Előző terhességek száma	Szülések száma	Szülések részletesen
Előzetes koraszülés	Előzetes IUGR	Vetélések száma	Vetélések okai	Genetikai előzmény	Fogamzás-gátlás	Dohányzás (szál/nap)	Alkohol	Gyógyszerek	Tápl.kieg
NT (mm)	MSAFP (MOM)	OGTT éhgyomri (mmol/l)	OGTT 2ó (mmol/l)	Biokémiai szűrés	CVS/AC	TORCH	Ultrahang	Anya születési súlya (g)	Apa születési idő
Apa életkora	Anyai súly terhesség elején (kg)	Anyai súly terhesség végén (kg)	Súlygyarapodás (kg)	Magasság (cm)	BMI elején	BMI születéskor	Terhespathológiai kórképek	Terhességi szövődmények	Terhességi kor születéskor
Szülés módja	Szülészeti szövődmények	Újszülött neve	Súlya (gramm)	Hossza (cm)	Fejkörfogat (cm)	Melkkörfogat (cm)	Súlypercentil	Apgar	Anya belszervi v. egyéb betegségei
Vércsoport	GBS	Utolsó WBC szám	Utolsó CRP						

4.2. Génexpressziós vizsgálatok

4.2.1. RNS-tisztítás és cDNS-szintézis

A reverz transzkripció lényege, hogy a sejtben található RNS-molekuláról egy ún. cDNS-másolat készül a *reverz-transzkriptáz* enzim segítségével. A létrejött cDNS-molekulák alkalmasak a későbbiekben részletezésre kerülő valósídejű PCR-vizsgálat kivitelezésére.

A méhlepény mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Research) segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük, melynek koncentrációját aztán NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop) határoztuk meg. A reverz transzkripciót (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. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, majd az enzimet 70°C-on 15 percig inaktívtuk.

4.2.2. Valósídejű PCR

A polimeráz láncreakció („*polimerase chain reaction*”; PCR) eljárás lényege a DNS in vitro körülmények közötti multiplikálása; már egyetlen DNS-molekula elegendő ahhoz, hogy belőle akár százezres- vagy milliós nagyságrendben másolatot állítsunk elő. E hatékonyság mellett az eljárás másik nagy előnye a pontossága, mely a másolatok a mintával azonos kémiai szerkezetét garantálja. A metodika lényegében három különálló lépés ciklusos ismétlődéséből áll. Az első lépésben a kettős hélixű DNS-molekula hővel történő denaturálása történik, melyet az ún. primerek (a megsokszorozandó DNS-szakasz kezdő és befejező szakaszának a komplementere) hibridizálása követ, végül a komplementer szálak polimeráz enzimmel történő szintézisére kerül sor. A valósídejű PCR-eljárás („*real-time PCR*”) speciális tulajdonsága, hogy a keletkezett DNS-termékek minősége és mennyisége minden egyes ciklus után meghatározható.

Vizsgálatainkban a reverz transzkripció 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 a 2. és 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 valósidejű 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* génhez normalizáltuk.

2. táblázat: A VEGF-A génexpressziós vizsgálatok kapcsán végzett real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
VEGF-A (NC_000006)	5'-TGCAGATTATGCGGATCAAACC-3'	5'-TGCATTACATTTGTTGTGCTGTAG-3'
β-Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
GADPH (JN038570)	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGT-3'

3. táblázat: Az endoglin gén génexpressziós vizsgálata kapcsán végzett real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
endoglin (NM_000118)	5'-CCACTGCACTTGGCCTACA-3'	5'-GCC CAC TCAAGG ATCTGG-3'
β-Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

4. 3. Statisztikai elemzés

A nyert lepénymintákon az endoglin gén expressziós értékeinek kiszámításához kétmintás t-próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterhwaite 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 a matematikai statisztika eszköztárával Spss-programcsomag felhasználásával alkottunk modelleket. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót – dichotóm függő változóink miatt –, variancia analízist és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést p<0,05 érték esetén láttunk igazoltnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A VEGF-A gén expressziós értékeinek alakulása

5.1.1. A VEGF-A gén méhlepényi aktivitása *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban eutróf magzatok méhlepényi génaktivitásához képest

A VEGF-A gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli növekedési visszamaradással járó és 140 eutróf magzattól származó lepeny vizsgálata alapján került sor (4. táblázat); az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepenyszöveti mintákban a VEGF-A gén mindkét alkalmazott kontrollgénhez (β -aktin; NADPH) képest túlműködést mutatott (Ln 2^α: 1.32 illetve 1.56).

4. táblázat. A VEGF-A gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő,

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}}$ ± SE	ΔCt_{IUGR} ± SE	α érték ± SE(α)	Ln 2 ^α	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
VEGF-A*	3,18 ± 0,82	1,27 ± 0,93	1,91 ± 0,91	1,32	-0,04	1,95	0,04	Túlműködött
VEGF-A**	4,02 ± 0,68	1,76 ± 0,8	2,26 ± 0,77	1,56	-0,04	1,95	0,03	Túlműködött

illetve eutróf újszülöttektől származó lepenyszöveti mintákon

$$\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{VEGF-A}} - Ct_{\beta\text{-actin}} \quad \text{eutróf} = 140; \quad n_{\text{IUGR}} = 101$$

$$\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{VEGF-A}} - Ct_{\text{GADPH}}; \quad \Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{VEGF-A}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$$

$$\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{VEGF-A}} - Ct_{\text{GADPH}}; \quad \alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}$$

*Kontroll gén β -aktin; ** Kontroll gén GAPDH; UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

5.1.2. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitása *intrauterin retardáció*-ban szenvedő fiú újszülöttektől származó lepenymintákban *intrauterin retardált* leánymagzatok méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepenyi VEGF-A gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (5. táblázat) ($\text{Ln } 2^\alpha$: 0.58 illetve 0.65).

5. táblázat. A VEGF-A gén expressziós mintázatának alakulása *intrauterin retardált* fiú-újszülöttektől származó lepenyszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepenyszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta\text{Ct}_{\text{leány}} \pm \text{SE}^{(A)}$	$\Delta\text{Ct}_{\text{fiú}} \pm \text{SE}^{(B)}$	α érték $\pm \text{SE}^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	LCL	UCL	<i>p</i>	Génexpressziós változás
VEGF-A*	3,23 ± 0,56	2,05 ± 0,75	1,18 ± 0,71	0,58	-0,04	1,95	0,04	Nem változott
VEGF-A**	3,52 ± 0,61	2,74 ± 0,8	0,78 ± 0,67	0,65	-0,04	1,95	0,04	Nem változott

A: $\Delta\text{Ct}_{\text{leány}} = \text{Ct}_{\text{VEGF-A}} - \text{Ct}_{\text{kontrollgén}}$

$n_{\text{leány}} = 64$; $n_{\text{fiú}} = 37$

B: $\Delta\text{Ct}_{\text{fiú}} = \text{Ct}_{\text{VEGF-A}} - \text{Ct}_{\text{kontrollgén}}$

C: $\alpha = \Delta\text{Ct}_{\text{leány}} - \Delta\text{Ct}_{\text{fiú}}$

*Kontroll gén β -aktin;

** Kontroll gén GAPDH;

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

5.1.3. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitása súlyos (0-5 percentilistartományba eső) *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilistartományba eső) *intrauterin reradáció*-ban szenvedő újszülöttektől származó lepenymintákban mérhető génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepenyszöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott (6. táblázat) ($\text{Ln } 2^\alpha$: 0.58 illetve 0.64).

6. táblázat. A VEGF-A gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis) a kevésbé súlyos esetekhez viszonyítva

Gén neve	ΔCt_A ± SE	ΔCt_B ± SE	α érték ± SE(α)	$\ln 2^\alpha$	p	Génexpressziós változás
VEGF-A*	1,45 ± 0,64	1,20 ± 0,52	0,25 ± 0,51	0,58	0,04	Nem változott
VEGF-A**	1,62 ± 0,45	1,054 ± 0,8	0,57 ± 0,37	0,64	0,04	Nem változott

A: 5-10 percentilis IUGR méhlepény minta; ($n_A = 61$, $n_B = 40$)

B: 0-5 percentilis IUGR méhlepény minta;

$\Delta Ct_A = Ct_{VEGF} - Ct_{kontroll\ gén};$

$\Delta Ct_B = Ct_{VEGF} - Ct_{kontroll\ gén};$

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

*Kontroll gén β -aktin;

** Kontroll gén GAPDH

5.1.4. A VEGF-A gének méhlepényi aktivitásának alakulása a 33. terhességi hét előtt, a 33-37. terhességi hét között és a 37. terhességi hét után világra jött, *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-mintákon

Az *intrauterin retardáció* 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi VEGF-A gén expressziója az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest túlműködést mutatott ($\ln 2^\alpha$: 1.09), csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gesztációs hét közötti ($\ln 2^\alpha$: 1.27), illetve 37. terhességi hét utáni eseteiben ($\ln 2^\alpha$: 1.35) (7. táblázat).

7. táblázat. A VEGF-A gén expressziós szintje IUGR méhlepény-szöveti mintákban eutróf lepényszöveti mintákhoz viszonyítva a terhességi kor függvényében.

IUGR minták száma (n=101)	Terhességi kor	α érték ± SE(α)	$\ln 2^\alpha$	p	Génexpressziós változás
16	< 33 hét	1,73 ± 1,02	1,09	0,03	Túlműködött
22	33-37. hét	1,84 ± 0,69	1,27	0,03	Túlműködött
63	>37. hét	1,96 ± 0,71	1,35	0,04	Túlműködött

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

$n_{<33\ hét}=16;$

$n_{33-37.\ hét}=22; n_{>37.\ hét}=63$

5. 2. Az endoglin gén expressziós értékeinek alakulása

5.2.1. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttektől származó lepénymintákban eutróf magzatok lepényi génaktivitásához képest

Az endoglin gén lepényi expressziójának összehasonlítására 101 méhen belül retardált és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (8. táblázat); az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az endoglin gén lepényi expressziója a kontrollgénhez (β -aktin) képest túlműködést mutatott ($\text{Ln } 2^\alpha$: 1.69).

8. táblázat. Az endoglin gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő, illetve eutróf újszülöttektől származó lepényszöveti mintákon

Gén neve	$\Delta\text{Ct}_{\text{eutróf}} \pm \text{SE}$	$\Delta\text{Ct}_{\text{IUGR}} \pm \text{SE}$	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)$	$\text{Ln } 2^\alpha$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
Endoglin	$3,76 \pm 0,67$	$1,31 \pm 0,93$	$2,45 \pm 0,78$	1,69	-0,03	1,93	0,04	Túlműködött

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $\alpha = \Delta\text{Ct}_{\text{eutróf}} - \Delta\text{Ct}_{\text{IUGR}}$; Kontroll gén β -aktin;

5.2.2. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása *intrauterin retardáció*-ban szenvedő fiú újszülöttektől származó lepénymintákban intrauterin retardált leánymagzatok lepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány, illetve fiúmagzatok esetén a lepényi endoglin gén expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (9. táblázat) ($\text{Ln } 2^\alpha$: -0.16).

9. táblázat. Az endoglin gén expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

$n_{\text{leány}} = 64$; $n_{\text{fiú}} = 37$; $\alpha = \Delta\text{Ct}_{\text{leány}} - \Delta\text{Ct}_{\text{fiú}}$; Kontroll gén β -aktin;

Gén neve	$\Delta\text{Ct}_{\text{leány}} \pm \text{SE}^{(A)}$	$\Delta\text{Ct}_{\text{fiú}} \pm \text{SE}^{(B)}$	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
endoglin	$2,65 \pm 0,50$	$2,89 \pm 0,87$	$-0,24 \pm 0,67$	-0,16	-0,03	1,86	0,02	Nem változott

5.2.3. Az endoglin gén méhlepényi aktivitása súlyos (0-5 percentilistartományba eső) intrauterin retardáció-ban szenvedő újszülöttektől származó lepénymintákban a kevésbé súlyos (5-10 percentilistartományba eső) intrauterin retardáció-ban szenvedő újszülöttektől származó lepénymintákban mérhető génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott (10. táblázat) ($\text{Ln } 2^\alpha$: -0.02).

10. táblázat. Az endoglin gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis) a kevésbé súlyos esetekhez viszonyítva (5-10 percentilis)

Gén neve	ΔCt_A ± SE	ΔCt_B ± SE	α érték ± SE(α)	$\text{Ln } 2^\alpha$	p	Génexpressziós változás
Endoglin	2,01 ± 0,56	2,05 ± 0,73	-0,04 ± 0,63	-0,02	0,02	Nem változott

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

$\Delta Ct_A = Ct_{\text{ENG}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$ (5-10 percentilis IUGR méhlepény minta);

$\Delta Ct_B = Ct_{\text{ENG}} - Ct_{\text{kontroll gén}}$ (0-5 percentilis IUGR méhlepény minta); ($n_A = 61$, $n_B = 40$)

Kontroll gén β -aktin;

5.2.4. Az endoglin gének méhlepényi aktivitásának alakulása a 33. terhességi hét előtt, a 33-37. terhességi hét között és a 37. terhességi hét után világra jött, intrauterin retardáció-ban szenvedő újszülöttektől nyert méhlepény-mintákon

Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi endoglin gén expressziója az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest túlműködést mutatott ($\text{Ln}2^\alpha$: 1.18), csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. gestációs hét közötti ($\text{Ln}2^\alpha$: 1.24), illetve 37. terhesség hét utáni eseteiben ($\text{Ln}2^\alpha$: 1.31) (11. táblázat).

11. táblázat. Az endoglin gén expressziós szintje IUGR méhlepény-szöveti mintákban eutróf lepenyszöveti mintákhoz viszonyítva a terhességi kor függvényében.

IUGR minták száma (n=101)	Terhességi kor	α érték \pm SE(α)	Ln 2 ^{α}	p	Génexpressziós változás
16	< 33 hét	1,71 \pm 0,85	1,18	0,04	Túlműködött
22	33-37. hét	1,92 \pm 0,75	1,24	0,02	Túlműködött
63	>37. hét	1,73 \pm 0,69	1,31	0,03	Túlműködött

$$\alpha = \Delta Ct_{\text{eutróf}} - \Delta Ct_{\text{IUGR}}; n_{<33 \text{ hét}}=16; n_{33-37. \text{ hét}}=22; n_{>37. \text{ hét}}=63$$

5.3. Klinikai eredmények alakulása

5.3.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának alakulása

A születéskor mért súly alapján, a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb formája (0-5 percentilis közé eső testsúly) az újszülöttek 30,7%-ában (n=31) volt igazolható, míg az enyhébb fokú (5-10 percentilis közé eső testsúly) kórkép előfordulási gyakorisága 69,3%-nak (n=80) bizonyult.

5.3.2. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek gesztációs korának alakulása a szülés idején

Szüléskor fennálló gesztációs kor mediánértéke a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben 36 \pm 3.02 hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán 38 \pm 1.76 hétnek bizonyult (p>0,05).

5.3.3. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és a kontroll csoportba tartozó újszülöttek esetén a nemi megoszlás alakulása

A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzatnál fiú:leány arány 0.58 volt (leány: 64, fiú: 37), míg a kontroll csoportban ugyanez az érték 1.09-nek adódott (fiú: 73 leány 67).

5.3.4. Anyai életkor mediánértékének alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve eutróf magzati növekedés esetén

Az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.82 ± 4.34 évnek, míg a kontroll csoport esetén ugyaneze az érték 31.45 ± 3.12 évnek bizonyult ($p > 0,05$).

5.3.5. A szülés módjának alakulása *intrauterin retardáció*, illetve eutróf magzati növekedés esetén

Intrauterin retardáció esetén a terhességek 38.6% (39 eset) *per vias naturales* szüléssel, míg 61,4%-a (62 eset) császármetszéssel zárult le. A 62 esetből, melyben császármetszésre került sor, 41 esetben (66.1%) a műtét javallata fenyegető *intrauterin asphyxia* volt. A kontrollként szolgáló 140 eutróf terhesség 38,7%-ában (51 eset) császármetszés végzésére került sor, míg 89 esetben (61.3%) a szülés természetes úton zajlott le. Eutróf magzatok esetén császármetszésre fenyegető magzati *asphyxia* miatt 23 esetben (45.2%) került sor.

5.3.6. A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás *intrauterin retardáció* és eutróf magzati növekedés esetén

Az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő magzatokkal várandós nők terhesség alatti súlygyarapodása és Body Mass Index változása (BMI) az eutróf magzattal viselős gravidák hasonló értékeihez képest szignifikáns különbséget mutatott. Eutróf magzatot viselő terhesek esetén a terhesség alatti súlygyarapodás mediánértéke 14,8 kg volt, szemben a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatokkal várandós nők 10,9 kg-os medián súlygyarapodás-értékével ($p < 0,05$). A BMI mediánértékének változása eutróf magzatot viselő nőknél 5,3 volt, szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők 4,1-es BMI-értékével ($p < 0,05$).

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A VEGF-A gén méhlepényi expressziójának alakulása *intrauterin retardáció* esetén

Génexpressziós vizsgálataink tanúsága szerint – az irodalmi adatokhoz (Arroyo 2008; Barut 2010) hasonlóan – méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekből származó lepényszövetben a VEGF-A génje fokozott aktivitást mutat. A kóros érképződés gyakran fordul elő méhen belüli magzati sorvadással járó terhességekben. *Chen* (Chen 2002) vizsgálatai szerint az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszövetekben a lepénybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében. Ez rosszabb lepényi keringéshez, majd tartós *hypoxia* kialakulásához vezet. Valószínű, hogy a lepényszövet fokozott VEGF-A aktivitása révén stimulált *angiogenesis* a tartós *hypoxia* kompenzációját szolgálja, ugyanakkor nem pusztán a fokozott érképződést segíti elő, hanem a *trophoblaszt*-működésre is hatást gyakorol (Barut 2010; Myatt 1997). Feltételezésünk szerint a méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a fokozott lepényszöveti VEGF-A aktivitás a placenta oxigénhiányra adott válasza, vagyis a kórkép patomechanizmusában sokkal inkább következmény, mint ok.

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 méhüri fejlődésre reagál akkor, amikor a VEGF-A génexpressziós aktivitását, s így az *angiogenesis*-t fokozza, a növekedési elmaradása mértéke már nem bír érdemi jelentőséggel.

A fiú és leány újszülöttek lepényszöveti mintáinak VEGF-A génexpressziós aktivitása – hasonlóan az IUGR kapcsán vizsgált más génexpressziós vizsgálati eredményekhez (Myatt 1997; Börzsönyi 2011) – szignifikáns különbséget nem mutatott. A nem a lepényi keringészavar, illetve az angiogenetikus kompenzáció kialakulásában nem meghatározó jelentőségű.

Noha a méhen belüli növekedési retardációban szenvedő újszülöttek lepényi VEGF-A aktivitása a terhesség befejeződésekor fennálló terhességi kortól függetlenül túlműködést mutatott, nem hagyható figyelmen kívül, hogy a túlműködés mértéke a gesztációs korról – szignifikáns különbség nélkül – pozitív korrelációt mutatott. Vagyis a terhesség terminusához időben közelebb véget érő terhességekben a VEGF-A placentáris aktivitása is

kifejezettebbnek bizonyult. Ezt magyarázhatja a méhen belüli növekedési visszamaradás fennállásának hosszabb időtartama, mely – erőteljesebb kompenzációt igényelve – markánsabb angiogenetikus aktivitást indukál, ugyanakkor később kialakuló *intrauterin retardáció* esetén annak súlyos foka is magyarázatul szolgálhat, noha az IUGR súlyossága és VEGF-A génexpresszió között összefüggést nem igazoltunk. Utóbbi hipotézisnek ellentmondanak *Lyll* és *Lash* vizsgálatai is (Lyll 1997; Lash 2001), akik késői kialakulású IUGR esetén a VEGF-A lepényi génexpressziójának csökkenését, s nem emelkedését észlelték.

6.2. Az endoglin gén méhlepényi expressziójának alakulása *intrauterin retardáció* esetén

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az endoglin gén szignifikáns túlműködést mutatott. Az antiangiogenetikus hatású, vagyis az érképződést gátló endoglin anyai szérumban mérhető szintjét már több vizsgálat emelkedettnek találta (Asvold 2011; Laskovska 2012; Stepan 2007). Minthogy a lepényi funkciózavar leggyakoribb oka a placentáris keringés elégtelenségével hozható összefüggésbe, a vizsgálataink által IUGR esetén igazolt lepényszöveti endoglin génexpresszió-fokozódás, egyértelműen a placentaszövetben érvényesülő antiangiogenetikus hatás jelenlétét erősíti meg. Az érképződés zavara miatt az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszövetekben a lepénybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében. Ez rosszabb lepényi keringéshez, majd tartós *hypoxia* kialakulásához vezet. Fentebb részletezett vizsgálati eredményeim méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogenetikus 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 antiangiogenetikus hatás fontos szerepet játszhat.

Megjegyzendő, hogy az IUGR-hez hasonlóan etiológiai szempontból *vascularis dysfunctio*-ra (is) visszavezethető preeclampszában az endoglinhez köthető

antiangiogenetikus hatás kifejezettebb, mint méhen belüli növekedési visszamaradás esetén (Stepan 2007; Elhawary 2012).

A fiú és leány újszülöttek lepényszöveti mintáinak endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. A nem a lepényi keringészavar tekintetében nem meghatározó jelentőségű.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka szempontjából az endoglin lepényi aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott, noha *Laskowska* 2012-ben napvilágot látott közleménye (*Laskowska* 2012) ennek ellenkezője mellett foglalt állást. Eredményeink alapján valószínűsítjük, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága egyéb faktorokra, s nem pusztán a placentáris endoglinhez köthető antiangiogenetikus hatásra vezethető vissza. Ezzel összecseng egyébként a lepényi VEGF-A gén expressziójának alakulása az IUGR súlyos és kevésbé súlyos eseteiben; szignifikáns különbség itt sem igazolódott.

Az endoglin gén túlműködése a gesztációs kortól függetlenül a méhen belüli növekedési visszamaradás minden esetén megfigyelhető volt. Ezen kívül – ellentétben a VEGF-A-val – nemcsak hogy szignifikáns összefüggést a gesztációs kor növekedésével nem mutatott, de mégcsak matematikai korreláció sem volt megfigyelhető. Ez arra utal, hogy a méhlepényi működészavar kiváltó okaként az endoglin-expresszióváltozás bármilyen gesztációs korban egyforma mértékben megjelenhet, ugyanakkor a feltehetően kompenzációs céllal fellépő VEGF-A aktivitásfokozódás mértéke bizonyos összefüggést a terhességi korról mutat.

Vagyis a két általunk vizsgált, angiogenezis szabályozásában részt vevő gén méhen belüli növekedési visszamaradásban játszott feltételezett szerepét összefoglalva: az antiangiogenetikus hatású endoglin fokozott méhlepényi expressziója a lepényszövetben *vascularis dysfunctió*-t vált ki, mely tartós *hypoxigenizáció* kialakulásához vezet. Ez utóbbi lényegében a VEGF-A fokozott placentáris kifejeződésének a stimulusa, mely angiogenetikus hatása révén a keringési viszonyok vaszkuláris háttérét igyekszik javítani.

6.3. Klinikai eredmények

6.3.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokának alakulása

A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak, míg az enyhébb fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak bizonyult. Ez megfelel a méhen belüli növekedési visszamaradás kapcsán alkalmazott klinikai gyakorlatnak, hiszen amennyiben az *intrauterin retardáció* az alkalmazott kezelés ellenére súlyosbodik, többnyire a terhesség lezárása mellett döntünk, megelőzendő a súlyos perinatális szövődmények, illetve a méhen belüli elhalás bekövetkezését.

6.3.2. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek gesztációs korának alakulása a szülés idején

A szüléskor fennálló gesztációs kor mediánértéke a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben 36 ± 3.02 hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán 38 ± 1.76 hétnek bizonyult ($p > 0,05$). A különbség – noha matematikailag egyértelmű –, szignifikánsnak nem tekinthető. Magyarázatul szolgálhat, hogy az esetek egy részében az alkalmazott terápia többé-kevésbé sikeresnek bizonyul, és a kórkép progressziójának megelőzése révén ilyenkor lehetőség nyílik a várandósság lehető leghosszabb időre történő prolongálására.

6.3.3. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és a kontroll csoportba tartozó újszülöttek esetén a nemi megoszlás alakulása

A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzatnál a fiú:leány arány 0.58 volt (leány: 64, fiú: 37), míg a kontroll csoportban ugyanez az érték 1.09-nek adódott (fiú: 73 leány 67). A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek között a leányok túlsúlya feltehetően az epidemiológiai szempontból kis esetszámmal magyarázható, s kevésbé valószínű bármilyen biológiai jellegű ok fennállása.

6.3.4. Anyai életkor mediánértékének alakulása méhen belüli növekedési visszamaradás, illetve eutróf magzati növekedés esetén

Az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.82 ± 4.34 évnek, míg a kontrollcsoport esetén ugyanezen érték 31.45 ± 3.12 évnek bizonyult ($p > 0,05$). A különbség tudományos szempontból nem értelmezhető, jelentősége nincsen.

6.3.5. A szülés módjának alakulása *intrauterin retardáció*, illetve eutróf magzati növekedés esetén

Intrauterin retardáció esetén a terhességek 38.6%-a (39 eset) *per vias naturales* szüléssel, míg 61,4%-a (62 eset) császármetszéssel zárult le ($p < 0,05$). A 62 esetből, melyben császármetszésre került sor, 41 esetben (66.1%) a műtét javallata fenyegető *intrauterin asphyxia* volt. A kontrollként szolgáló 140 eutróf terhesség 38,7%-ában (51 eset) császármetszés végzésére került sor, míg 89 esetben (61.3%) a szülés természetes úton zajlott le. Eutróf magzatok esetén császármetszésre fenyegető magzati *asphyxia* miatt 23 esetben (45.2%) került sor.

Az adatok egyértelműen megerősítik, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok a méhen belüli inzultusokra lényegesen érzékenyebbek, mint az eutróf magzatok. Ezt erősíti meg az IUGR-rel járó terhességekben szignifikánsan gyakrabban végzett császármetszés, illetve az a tény is, hogy ennek javallatát leggyakrabban fenyegető *intrauterin asphyxia* képezte. Ez a tény pedig génexpressziós vizsgálataink eredményei tükrében is jól értelmezhető adat, hiszen a lepényi funkciózavar előidézésében szerepet játszó endoglin-aktivitásfokozódás, és a kompenzációs hatást célzó VEGF-A-aktivitásfokozódás közötti egyensúlyzavarra utal.

6.3.6. A várandósság alatti anyai testsúly- és BMI-változás *intrauterin retardáció* és eutróf magzati növekedés esetén

Az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő magzatokkal várandós nők terhesség alatti súlygyarapodása és Body Mass Index változása (BMI) az eutróf magzattal viselős gravidák hasonló értékeihez képest szignifikáns különbséget mutatott. Eutróf magzatot viselő terhesek esetén a terhesség alatti súlygyarapodás mediánértéke 14,8 kg volt, szemben a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatokkal várandós nők 10,9 kg-os

medián súlygyarapodás-értékével ($p < 0,05$). A BMI mediánértékének változása eutróf magzatot viselő nőknél 5,3 volt, szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők 4,1-es BMI-értékével ($p < 0,05$).

Ezen adatok egyértelműen aláhúzzák, hogy a várandósság alatti táplálék-bevitel, a megfelelő energiapótlás az élettani ütemű méhen belüli növekedés egyik alapvető feltétele. Ennek megbotlása nagy eséllyel vezethet a magzati energiabevitel csökkenéséhez, ami gyorsan a méhen belüli növekedés lelassulását alakítja ki. Ez az eredmény jelzi, hogy az *intrauterin retardáció* rendkívül komplex etiológiával rendelkező kórkép, melynek genetikai és anyai komponensei – az egyéb szintén jelentős tényezők mellett – gyakran egymás mellett fejtvé ki hatásukat járulnak hozzá a kórkép kialakulásához.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

7.1. Mekkora VEGF-A placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolják a VEGF-A gén a méhlepényi *angiogenesis* folyamatát *intrauterin retardáció*, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?

A VEGF-A gén expressziója az IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban mindkét alkalmazott kontroll génhez képest túlműködést mutatott. Élettani ütemű méhen belüli fejlődésben, amikor a méhlepényi vérkeringés megfelelő, a pro- és *antiangiogenetikus* gének működése egyensúlyban van. Méhlepényi funkciózavar következtében kialakuló *intrauterin retardáció* esetén ez az egyensúly megváltozik. Vizsgálati eredményeim alapján, a *méhen belüli növekedési visszamaradás esetén kialakuló lepényszöveti VEGF-A aktivitás fokozódás a placenta oxigénhiányra adott válasza, vagyis az IUGR patomechanizmusában sokkal inkább következmény, mint ok.*

7.2. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták VEGF-A génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott. Ez azt valószínűsíti, hogy az *anyai vérkeringés a lassabb méhűri fejlődést kompenzálандó fokozza a placentaris VEGF-A génexpressziós aktivitását és így az angiogenezist; a növekedési elmaradása mértéke ugyanakkor ebben a kiegyenlítő mechanizmusban már nem bír érdemi jelentőséggel.*

7.3. Mutatott-e bármilyen összefüggést a VEGF-A gén méhlepényi expressziója a magzat nemével?

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi VEGF-A gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott. A *magzati nem* a méhlepényi keringésszavar, illetve a VEGF-A-aktivitásfokozódás révén kialakuló angiogenetikus kompenzáció szempontjából *nem meghatározó jelentőségű.*

7.4. Befolyásolta-e a VEGF-A génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gestációs kor *intrauterin retardáció* esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?

A VEGF-A génexpressziós aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a gesztációs kortól függetlenül fokozódott. Noha a különbség az egyes génexpressziós értékek között nem bizonyult szignifikánsnak, nem hagyható figyelmen kívül, hogy a túlműködés mértéke a gesztációs korról pozitív korrelációt mutatott. Ennek megfelelően a terhesség terminusához időben közelebb véget érő terhességekben a VEGF-A placentáris aktivitása is magasabbnak bizonyult.

7.5. Mekkora endoglin placentáris génexpressziós érték volt meghatározható a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött magzatok, illetve eutróf növekedésű magzatok méhlepényszövetéből származó szövetmintákon? Hogyan befolyásolja az endoglin gén a méhlepényi angiogenezis folyamatát *intrauterin retardáció*, illetve élettani ütemű fejlődés esetén?

*A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az endoglin gén szignifikáns túlműködést mutatott. Ez a placentaszövetben antiangiogenetikus hatás jelenlétére utal. Az érképződés zavara miatt az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszövetekben a lepénybolyhok érellátottsága szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf terhességekből származó placenták esetében. Ez rosszabb lepényi keringéshez, majd tartós *hypoxia* kialakulásához vezet. Korábban közölt vizsgálati eredményeim méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogenetikus hatású VEGF-A placentáris aktivitásának fokozódását igazolták, mely a *vascularis dysfunctio* következtében kialakult *hypoxia* kompenzációját szolgálhatja.*

7.6. Mutatott-e bármilyen összefüggést az endoglin gén a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka szempontjából az endoglin lepényi aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. Ennek alapján valószínű, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága egyéb faktorokra, s nem elsősorban a placentáris endoglinhez köthető *antiangiogenetikus* hatásra vezethető vissza.

7.7. Mutatott-e az endoglin gén expressziós értékének alakulása bármilyen összefüggést a magzat nemével?

A fiú és leány újszülöttek lepényszöveti mintáinak endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott. A nem a lepényi keringészavar tekintetében nem meghatározó jelentőségű.

7.8. Befolyásolta-e az endoglin génexpressziós értékét a szüléskor fennálló gesztációs kor *intrauterin retardáció* esetén? Milyen magyarázata lehet a terhességi kor függvényében bekövetkező génexpresszió-változásának méhen belüli növekedési visszamaradás esetén?

Az endoglin gén túlműködése a gesztációs kortól függetlenül a méhen belüli növekedési visszamaradás minden esetében megfigyelhető volt, ugyanakkor szignifikáns összefüggést a gesztációs kor növekedésével nem mutatott. Ez arra utal, hogy az IUGR háttérében az antiangiogenetikus hatás fokozódása bármilyen gesztációs korban egyforma mértékben megjelenhet.

7.9. Milyen arányban fordultak elő az *intrauterin retardáció* súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei?

*A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak, míg az enyhébb fokú *intrauterin növekedési retardációt* mutató újszülötteké 69,3%-nak bizonyult. Ez annak is lehet a következménye, hogy a kezelésre nem vagy nem megfelelően reagáló, progressziót mutató esetekben a méhen belüli szövődmények szignifikánsan növekvő kockázata miatt az esetek többségében terhesség lezárása mellett döntünk.*

7.10. Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttek születésekor?

Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az *intrauterin növekedési retardációt* mutató terhességek esetén 36 ± 3.02 hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán 38 ± 1.76 hétnek bizonyult. Noha a két érték egymáshoz képest szignifikáns különbséget nem mutat, látható, hogy *intrauterin retardáció* esetén a terhességek általában korábban befejezésre kerülnek.

7.11. Hogyan alakult az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?

A vizsgált esetekben a méhen belüli növekedési retardáció leányokban szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint fiúkban; valószínű, hogy ez csak az epidemiológiai szempontból alacsonyabb esetszám következménye, s nem vezethető vissza kóreltani összefüggésekre.

7.12. Volt-e szignifikáns különbség az *intrauterin retardáció*-ban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében?

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke az eutróf újszülöttet szülő gravidák életkori mediánértékéhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott.

7.13. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán?

A méhen belüli magzati retardációval járó terhességek szignifikánsan gyakrabban kerültek császármetszés révén lezárásra. A leggyakoribb műtéti javallatnak a fenyegető intrauterin asphyxia bizonyult. Vizsgálataim megerősítették, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzat adaptációs képessége a méhen belüli inzultusok, különösen a fenyegető oxigénhiányos állapottal szemben alacsonyabb, mint az eutróf növekedést mutató terhességekben.

7.14. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?

*A terhesség alatti Body Mass Index-változás és testsúly-növekedés intrauterin növekedési retardáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint eutróf méhen belüli fejlődés esetén. Ez azt erősíti meg, hogy az elégtelen várandósság alatti energia és tápanyag-bevitel markáns etiológiai szerepet játszik az *intrauterin retardáció* kialakulásában.*

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A méhen belüli növekedési visszamaradás multifaktorális háttérű terhespatológiai kórkép. Miközben az állapot kialakulásában fontos szerepet játszó környezeti tényezőkről viszonylag széles ismeretanyag hozzáférhető, addig a genetikai hajlam tekintetében rendelkezésre álló ismeretek szűkösek. Minthogy az *intrauterin retardáció* kifejlődésében a méhlepény funkciózavara igen gyakran azonosítható, a predispozíció vonatkozásában szóba jövő gének, géncsoportok vizsgálata szempontjából a placenta, illetve az abból nyert minta nagy jelentőséggel bírhat.

E gének közül is különösen nagy jelentőségűek az *angiogenesis* szabályozásában részt vevők, minthogy a méhlepény élettani működése szorosan összefügg a megfelelő placentáris keringéssel, az optimális vérrellátással. Az érképződés, érfejlődés biológiai mechanizmusa a *pro- és antiangiogenetikus* gének működési egyensúlyán alapszik, melynek megbomlása *intrauterin retardáció* kialakulásához vezethet.

A két általunk vizsgált, *angiogenesis* szabályozásában részt vevő gén biológiai szerepét tekintve az *antiangiogenetikus* hatású endoglin fokozott méhlepényi expressziója a lepenyszövetben működészavart hoz létre, mely az oxigénellátás romlásához vezet. Ez a *hypoxigenizáció* stimulálja a fokozott placentáris VEGF-A-expressziót, mely *angiogenetikus* hatása révén a keringési viszonyok vaszkuláris háttérét igyekszik javítani.

E két gén működésére további klinikai jellemzők (az IUGR súlyossági foka, gesztációs kor a szüléskor) lehetnek – változó mértékben – hatással.

Terhelő saját vagy családi előzmény, esetleg előreláthatóan magas környezeti kockázat esetén a méhlepény-szöveti génexpressziós vizsgálatok már a várandósság első harmadában előre jelezhetik a kórkép későbbi kialakulásának a veszélyét. Mivel napjainkban a nők egyre későbbi életkorban vállalnak terhességet, így a magzati kromoszóma-rendellenességek magasabb kockázata okán végzett chorionboholó-vizsgálatok módot adhatnak génexpressziós vizsgálatok végzésére is, melyek akár a méhen belüli növekedési visszamaradás későbbi kialakulásának lehetőségére utalhatnak. A klinikai alkalmazás további perspektíváit nyithatják meg azok a vizsgálatok, melyek a méhen belüli növekedési visszamaradás etiológiai faktoraiként szóba jövő gének méhlepényi aktivitásával párhuzamosan az anyai szérumból végzett hasonló analízis végzését céloznák, hiszen ez lehetőséget nyújtana a kórkép széles körben történő, nem-invazív szűrésére.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1995 Aug;86(2):163-9
2. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfäffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003 Dec 4;349(23):2211-22
3. 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
4. Aherne W. 1975 Morphometry. In: Gruenwald P, ed. *The placenta and its maternal supply line.* Baltimore: University Park Press; 80-97
5. Akram SK, Sahlin L, Ostlund E, Hagenäs L, Fried G, Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm Res Paediatr.* 2011 Feb;75(2):131-7
6. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):e61-6
7. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, Mor JM, Goldenberg R. Racial differences in birthweight for gestational age and infant mortality in extremely-low-risk US populations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999 Apr;13(2):205-17
8. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4797-805
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. *Practice Bulletin No. 12, January 2000*
10. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 172-177

11. Arthur HM, Ure J, Smith AJ et al. Endoglin, an ancillary TGF-beta receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000; 217: 42-53
12. Ashton IK, Spencer EM. Effect of partially purified human somatomedin on human fetal and postnatal cartilage in vitro. *Early Hum Dev.* 1983 Jul;8(2):135-140
13. 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
14. 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 May;176(5):976-80
15. Bansil P, Kuklina EV, Whiteman MK, Kourtis AP, Posner SF, Johnson CH, Jamieson DJ. Eating disorders among delivery hospitalizations: prevalence and outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2008 Nov;17(9):1523-8
16. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990 Nov 17;301(6761):1111
17. 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
18. Barrio E, Calvo MT, Romo A et al. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 3: 451-456
19. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N, Baldwin SA. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta.* 1995 Oct;16(7):623-33
20. Barut F, Barut A, Gun BD et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 24-26
21. 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 Jan;33(1):44-50
22. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2)
23. 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 May 25;140(1-2):115-20

24. Baxter RC, Martin JL. Structure of the Mr 140,000 growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex: determination by reconstitution and affinity-labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Sep;86(18):6898-902
25. 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
26. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341: 339-341
27. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):904-12
28. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology*. 2001 Jul;142(7):2841-53
29. Black S, Kadyrov M, Kaufmann P, Ugele B, Emans N, Huppertz B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8. *Cell Death Differ*. 2004 Jan;11(1):90-8
30. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev*. 1992 Feb;28(2):91-103
31. 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 Dec;195(6):1571-7
32. Bowman CJ, Streck RD, Chapin RE. Maternal-placental insulin-like growth factor (IGF) signaling and its importance to normal embryo-fetal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010 Aug;89(4):339-49
33. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Nov 1;126(5):555-64
34. 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 Oct;60(1):157-61. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.005
35. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev*. 1995 May 12;42(1):29-35
36. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977 Sep;84(9):656-63

37. Bujalska I, Shimojo M, Howie A, Stewart PM. Human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue. *Steroids* 1997; 62: 77-82
38. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta*. 2001 Nov;22(10):795-9
39. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ*. 2008 Nov 3;337:a2332. doi: 10.1136/bmj.a2332. Erratum in: *BMJ*. 2010;340. doi: 10.1136/bmj.c2331
40. Casalini P, Iorio MV, Galmozzi E et al. Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Clin Physiol* 2004; 200: 343-350
41. Cetin I. Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Sep 22;110 Suppl 1:S50-4
42. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):927-34
43. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 135-144
44. Chavez MB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age at the extreme of fetal growth. *J Ultraound Med*. 2007;26:1167-71.
45. 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
46. Chipuk JE, Green DR. Do inducers of apoptosis trigger caspase-independent cell death? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 Mar;6(3):268-75
47. 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;189:1058-62
48. 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

49. Clifton VL, Murphy VE. Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta*. 2004 Apr;25 Suppl A:S45-52
50. Cobellis L, De Falco M, Torella M, Trabucco E, Caprio F, Federico E, Manente L, Coppola G, Laforgia V, Cassandro R, Colacurci N, De Luca A. Modulation of Bax expression in physiological and pathological human placentas throughout pregnancy. *In Vivo*. 2007 Sep-Oct;21(5):777-83
51. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1722S-1731S
52. Cogswell ME, Yip R. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Semin Perinatol*. 1995 Jun;19(3):222-40
53. Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11betaHSD-2) in the developing human adrenal gland and human adrenal cortical carcinoma and adenoma. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Aug 20;154(1-2):71-7
54. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453-9
55. Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women--the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 1995; 333: 1002-1004
56. Dalçik H, Yardimoğlu M, Vural B, Dalçik C, Filiz S, Gonca S, Köktürk S, Ceylan S. Expression of insulin-like growth factor in the placenta of intrauterine growth-retarded human fetuses. *Acta Histochem*. 2001 Apr;103(2):195-207
57. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):205-19
58. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000 Sep;96(3):321-7
59. Debieve F, Pampfer S, Thomas K. Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2000; 6: 743-749
60. 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

61. De Falco M, De Luca L, Acanfora F, Cavallotti I, Cottone G, Laforgia V, De Luca B, Baldi A, De Luca A. Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J.* 2001 Jul;33(7):421-5
62. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem.* 2007; 109: 257-265
63. 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
64. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, Lindgren A, Sjöberg NO, Marsal K. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *BJOG.* 2000 Jan;107(1):89-100
65. Delpisheh A, Brabin L, Topping J, Reyad M, Tang AW, Brabin BJ. A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Mar;143(1):38-42
66. D'Ercole AJ, Hill DJ, Strain AJ, Underwood LE. Tissue and plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I concentrations in the human fetus during the first half of gestation. *Pediatr Res.* 1986 Mar;20(3):253-5
67. Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jul;163(1 Pt 1):158-61
68. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):119-25
69. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Merkatz IR, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; FASTER Trial Research Consortium. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug;106(2):260-7
70. Economides DL, Crook D, Nicolaidis KH: Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 162:387, 1990
71. Economides DL, Nicolaidis KH, Gahl WA, Bernardini I, Bottoms S, Evans M. Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Oct;161(4):1004-8, 1989a
72. Economides DL, Nicolaidis KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989b; 160: 385-389

73. Economides DL, Proudler A, Nicolaidis KH. Plasma insulin in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989c; 160: 1091-1094
74. 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
75. Emanuel I, Filakti H, Alberman E, Evans SJ. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. 1. Evidence for a multigenerational effect. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Jan;99(1):67-74
76. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, Savitz DA, Chanock SJ. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov;195(5):1231.e1-11
77. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 795-803
78. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; 9: 669-676
79. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):39-43
80. 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
81. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol.* 1998 Dec;93(12):2426-30
82. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R et al. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth restriction. *J Clin Invest* 1994; 93: 1149-1155
83. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 351-363
84. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-12
85. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1113-1117
86. 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

87. Fujita Y, Kurachi H, Morishige K et al. Decrease in epidermal growth factor receptor and its messenger ribonucleic acid levels in intrauterine growth-retarded and diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1340-1345
88. 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 May;170(5 Pt 1):1238-43
89. Gainer J, Alexander J, McIntire D, et al: Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada, February 7–12, 2005
90. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Apr;106(4):309-17
91. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:524–30
92. Garnica AD, Chan WY. The role of the placenta in fetal nutrition and growth. *J Am Coll Nutr.* 1996 Jun;15(3):206-22
93. Geary MP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC. Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3708-14
94. 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.
95. 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
96. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet.* 1998 Aug 29;352(9129):707-8
97. 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
98. Giudice LC, Mark SP, Irwin JC. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidua-trophoblast interface. *J Reprod Immunol.* 1998 Aug;39(1-2):133-48
99. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004 Oct;9(5):419-25

100. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*. 1996 Feb 17;312(7028):410-4
101. Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin; an RDG-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 8361-8364
102. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):397-407
103. 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.
104. 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 Sep;199(3):278.e1-5
105. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20
106. Halperin R, Peller S, Rotschild M, Bukovsky I, Schneider D. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(2):84-87
107. Hamilton GS, Lysiak JJ, Han VK, Lala PK. Autocrine-paracrine regulation of human trophoblast invasiveness by insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein (IGFBP)-1. *Exp Cell Res*. 1998 Oct 10;244(1):147-56
108. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the fetomaternal interface. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul;81(7):2680-93
109. Han VK, Hill DJ, Strain AJ, Towle AC, Lauder JM, Underwood LE, D'Ercole AJ. Identification of somatomedin/insulin-like growth factor immunoreactive cells in the human fetus. *Pediatr Res*. 1987 Sep;22(3):245-9
110. Hardy DB, Dixon SJ, Narayanan N, Yang K. Calcium inhibits human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 May 18;283(4):756-61
111. Hardy DB, Pereria LE, Yang K. Prostaglandins and leukotriene B4 are potent inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Biol Reprod*. 1999 Jul;61(1):40-5
112. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol*. 2004 Dec;31(4):743-64

- 113.Harris RC, Chung E, Coffey RJ. Adhesion molecules in human trophoblast –a review
II. Extravillous trophoblast. *Placenta* 2009; 30: 299-304
- 114.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 Apr;28 Suppl A:S33-40
- 115.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
- 116.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 Jul;171(1):55-9
- 117.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
- 118.Hitschold TP. Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Aug;179(2):540-3
- 119.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 transcription. *Placenta* 2006; 27: 832-840
- 120.Hood JD,Meininger CJ,Ziche M,Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998; 274:H1054-H1058
- 121.Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol*. 1998 Nov;110(5):495-508
- 122.Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):659-65
- 123.Hübinette A, Cnattingius S, Ekblom A, de Faire U, Kramer M, Lichtenstein P. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):1997-2001
- 124.Hyttén FE, Thomson AM. Maternal physiological adjustments. In: Assali NS (ed). *Biology of Gestation, Vol. I. The maternal organism*. New York, Academic Press, 1968

125. 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 Sep;115(10):1250-5
126. 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
127. Jansson T, Scholtbach V, Powell TL. Placental transport of leucine and lysine is reduced in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):532-7
128. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health*. 1997 Jun;87(6):1003-7
129. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS. Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1983 Apr;61(4):438-43
130. 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
131. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction*. 2006; 132: 217-232.
132. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, Johnson MP, Giorgiutti E. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet*. 1993 Jan;52(1):8-16
133. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988 Jul;82(1):83-90
134. 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
135. 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 Feb;182(2):443-8
136. Kingdom JC, McQueen J, Ryan G, Connell JM, Whittle MJ. Fetal vascular atrial natriuretic peptide receptors in human placenta: alteration in intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jan;170(1 Pt 1):142-7
137. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Mar;176(3):521-6

138. Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1995, p 1
139. Kliegman RM: Intrauterine growth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine*, 6th ed. New York, Mosby, 1997, p 203
140. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol.* 2000 Dec;157(6):1759-68
141. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med.* 1994 Apr;39(4):249-56
142. Knudson CM, Tung KS, Tourtellotte WG, Brown GA, Korsmeyer SJ. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science.* 1995 Oct 6;270(5233):96-9
143. Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, Sigalas J, Anninos P, Anastasiadis P. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003 Apr;23(4):325-30
144. Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, Koukoura O, Spandidos DA. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Feb;21(1):31-6
145. Krampfl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Jul;16(1):9-18
146. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1452-8
147. Kuo PL. Glucose gradients of maternal vein-umbilical artery in normally grown and growth-retarded fetuses. *J Perinatol Med* 1991; 19: 421-425
148. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Sep;161(3):646-53

149. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Jun;99(6):469-74
150. 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
151. 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
152. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwein P, Stewart CL. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality. *Genes Dev.* 1994 Dec 15;8(24):2953-63
153. Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, Klein RE, Engle PL, Yarbrough C, Habicht JP. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child.* 1975 Apr;129(4):434-7
154. Lee JJ. Birth weight for gestational age patterns by sex, plurality and parity in Korean populations. *Korean J Perinatol* 2007; 18: 1-11
155. 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
156. Lee PD, Conover CA, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993 Oct;204(1):4-29
157. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002 Mar 7;346(10):752-63
158. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology.* 1996 Dec;64(6):412-8
159. Lin CC, Evans MI: Introduction. In Lin CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation.* New York, McGraw-Hill, 1984
160. Lindor NM, Jalal SM, Thibodeau SN, Bonde D, Sauser KL, Karnes PS. Mosaic trisomy 16 in a thriving infant: maternal heterodisomy for chromosome 16. *Clin Genet.* 1993 Oct;44(4):185-9

- 161.Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:258-64.
- 162.Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CR, Seckl JR. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension.* 1996 Jun;27(6):1200-4
- 163.Liu YJ, Tsushima T, Onoda N, Minei S, Sanaka M, Nagashima T, Yanagisawa K, Omori Y. Expression of messenger RNA of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins (IGFBP1-6) in placenta of normal and diabetic pregnancy. *Endocr J.* 1996 Oct;43 Suppl:S89-91
- 164.Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):333-41
- 165.Loy GL, Quick AN Jr, Hay WW Jr, Meschia G, Battaglia FC, Fennessey PV. Fetoplacental deamination and decarboxylation of leucine. *Am J Physiol.* 1990 Oct;259(4 Pt 1):E492-7
- 166.Lumley J. Stopping smoking. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 Apr;94(4):289-92
- 167.Lunell NO, Nylund L. Uteroplacental blood flow. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):108-18
- 168.Luttun A, Brusselmans K, Fukao H et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295: 428-434
- 169.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
- 170.Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001 May;158(5):1713-21
- 171.Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J, More IA, Lyall F, Greer IA. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta.* 1996 Jan;17(1):37-48
- 172.Mahajan SD, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res.* 2004 May;30(2):189-203

173. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M; WAPM. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008;36(4):277-81
174. 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
175. Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine. Principles and Practice.* Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317
176. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):937-42
177. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, Osterman MJ. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep.* 2010 Aug 9;58(24):1-85
178. 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
179. 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
180. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V; Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol.* 2008 Oct;112(4):919-32
181. Matthews SG, Owen D, Kalabis G, Banjanin S, Setiawan EB, Dunn EA, Andrews MH. Fetal glucocorticoid exposure and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function after birth. *Endocr Res.* 2004 Nov;30(4):827-36
182. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta.* 2004; 25: 127-139
183. Mayhew TM, Manwani R, Ohadike C, Wijesekara J, Baker PN. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances. *Placenta.* 2007 Feb-Mar;28(2-3):233-8
184. McBurney RD. The undernourished full term infant; a case report. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1947 Jul;55(7):363-70

185. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999 Apr 22;340(16):1234-8
186. McKenna DM, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low risk population. *Obstet Gynecol.* 2003;101:626-32
187. 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
188. McQueen J, Kingdom JC, Connell JM, Whittle MJ. Fetal endothelin levels and placental vascular endothelin receptors in intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1993 Dec;82(6):992-8
189. 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
190. Midgley PC, Holownia P, Smith J, Moore M, Russell K, Oates N, Shaw JC, Honour JW. Plasma cortisol, cortisone and urinary glucocorticoid metabolites in preterm infants. *Biol Neonate.* 2001 Feb;79(2):79-86
191. Minior VK, Divon MY. Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol.* 1998 Jul;92(1):57-60
192. Morrish DW, Bhardwaj D, Dabbagh LK et al. Epidermal growth factor induces differentiation and secretion of human chorionic gonadotropin and placental lactogen in human placenta. *J Clin Endocrin Metab* 1987; 65: 1282-1290
193. Murphy BE. Ontogeny of cortisol-cortisone interconversion in human tissues: a role for cortisone in human fetal development. *J Steroid Biochem.* 1981 Sep;14(9):811-7
194. Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1660-8
195. 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
196. Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 545-553

197. Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Rigó J, Joó JG. Második trimeszterben nyert magzatvíz IGF-1 és IGF-2 tartalmának alakulása a magzat nemének függvényében. *Magyar Nőorvosok Lapja* 74:(4) pp. 26-30. (2011)
198. Nazarian LN, Halpern EJ, Kurtz AB, Hauck WW, Needleman L. Normal interval fetal growth rates based on obstetrical ultrasonographic measurements. *J Ultrasound Med.* 1995;14:829-36.
199. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):375-85
200. Nelson KB, Grether JK: Cerebral palsy in low-birthweight infants: Etiology and strategies for prevention. *Men Ret Dev Dis Res Rev* 3:112, 1997
201. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):40-9
202. 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 Oct;24(1):23-36
203. Nicolaidis KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):387-91
204. Normanno N, De Luca A, Bianco C et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16
205. Odorisio T, Schietroma C, Zaccaria ML et al. Mice overexpressing placenta growth factor exhibit increased vascularization and vessel permeability. *J Cell Sci.* 2002; 115: 2559-2567
206. Orbak Z, Darcan S, Coker M, Gökşen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Sep-Oct;14(8):1119-27
207. Ostlund E, Bang P, Hagenäs L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod.* 1997 Apr;12(4):840-4
208. Otrrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007; 38: 258-268
209. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):499-504

- 210.Papp Z. A Szülészet nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis kiadó, Budapest, 1999
- 211.Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Apr;194(4):1088-99
- 212.Patton DE, Lee W, Cotton DB, Miller J, Carpenter RJ Jr, Huhta J, Hankins G. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990 Sep;45(9):594-600
- 213.Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995 Mar;85(3):452-6
- 214.Pepe GJ, Albrecht ED. Comparison of cortisol-cortisone interconversion in vitro by the human and baboon placenta. *Steroids.* 1984 Sep;44(3):229-40
- 215.Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 21-43
- 216.Petraglia F, Santuz M, Florio P et al. Paracrine regulation of human placenta: control of hormonogenesis. *J Reprod Immunol.* 1998; 39: 221-233
- 217.Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):140-7
- 218.Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):99-107
- 219.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
- 220.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
- 221.Ratts VS, Tao XJ, Webster CB et al. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium. *Placenta.* 2000; 21: 361-366
- 222.Raven PW, Taylor NF. Sex differences in the human metabolism of cortisol. *Endocr Res.* 1996 Nov;22(4):751-5
- 223.Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202: 436-438
- 224.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

225. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990 Jan;75(1):59-63
226. Rockwell LC, Vargas E, Moore LG. Human physiological adaptation to pregnancy: inter- and intraspecific perspectives. *Am J Hum Biol.* 2003 May-Jun;15(3):330-41
227. Rode L, Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007 Jun;109(6):1309-15
228. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008 Nov 15;168(10):1145-52
229. Rutland CS, Mukhopadhyay M, Underwood S et al. Induction of intrauterine growth restriction by reducing placental vascular growth with the angioinhibin TNP-470. *Biol Reprod.* 2005; 73: 1164-1173
230. 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 Apr;107(4):
231. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997 Feb;17(2):155-9
232. 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
233. 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
234. 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
235. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1984 Sep;64(3):303-10
236. 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

250. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2002-6
251. Smith ID, Shearman RP. Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1974 Jan;81(1):11-5
252. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec;177(6):1395-401
253. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 57-65
254. 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* 182:S68, 2000
255. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Colonna L, Iasci A, Zara C. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Nov;171(5):1273-7
256. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1977 Jun 2;296(22):1254-8
257. Stepan H, Kramer, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92: 2831-2834
258. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999; 57: 249-324
259. Stonek F, Hafner E, Philipp K, Hefler LA, Bentz EK, Tempfer CB. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):363-8
260. 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
261. Struwe E, Berzl G, Schild R, Blessing H, Drexel L, Hauck B, Tzschoppe A, Weidinger M, Sachs M, Scheler C, Schleussner E, Dötsch J. Microarray analysis of placental tissue in intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Feb;72(2):241-7

262. 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
263. Sun K, Yang K, Challis JR. Differential expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 300-305
264. Sun K, Yang K, Challis JR. Regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by progesterone, estrogen, and the cyclic adenosine 5'-monophosphate pathway in cultured human placental and chorionic trophoblasts. *Biol Reprod.* 1998 Jun;58(6):1379-84
265. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med.* 2004 Feb 19;350(8):777-85
266. Tamimi RM, Lagiou P, Mucci LA, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Average energy intake among pregnant women carrying a boy compared with a girl. *BMJ.* 2003 Jun 7;326(7401):1245-6
267. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res.* 2005; 65: 550-563
268. 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
269. Teasdale F. Idiopathic intrauterine growth retardation: histomorphometry of the human placenta. *Placenta.* 1984; 5: 83-92
270. Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGF-beta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 857-869
271. Ten Dijke P, Goumans M, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11:79-89
272. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan;162(1):121-5
273. 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 Aug 7-13;364(9433):513-20

274. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Mar;104(3):206-8
275. Towner DR, Shaffer LG, Yang SP, Walgenbach DD. Confined placental mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2001 May;21(5):395-8
276. Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V et al. Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 389-393
277. Tzschoppe 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
278. Tzschoppe AA, Struwe E, Dörr HG, Goecke TW, Beckmann MW, Schild RL, Dötsch J. Differences in gene expression dependent on sampling site in placental tissue of fetuses with intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2009 Dec 31
279. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 903-909
280. Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T, Tsubokawa M, Collins C, Henzel W, Le Bon T, Kathuria S, Chen E, et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J.* 1986 Oct;5(10):2503-12
281. Van Laake LW, van den Driesche S, Post S et al. Endoglin has a crucial role in blood cell-mediated vascular repair. *Circulation* 2006; 114: 2288-2297
282. Varner MW, Dildy GA, Hunter C, Dudley DJ, Clark SL, Mitchell MD. Amniotic fluid epidermal growth factor levels in normal and abnormal pregnancies. *J Soc Gynecol Investig.* 1996 Jan-Feb;3(1):17-9
283. Varner MW, Galask RP: Infectious causes. In Linc CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation.* New York, McGraw-Hill, 1984
284. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):385-97
285. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Oct;17(4):324-31

286. 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
287. Wallner W, Sengenberger R, Strick R et al. Angiogenetic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci* 2007; 112: 51-57
288. 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 Jul;102(7):525-9
289. 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
290. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J.* 1979 Sep 8;2(6190):564-6
291. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008 Dec 24;300(24):2886-97
292. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Nov;102(11):918-24
293. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):690-7
294. Wyss-Coray T, Feng L, Masliah E et al. Increased central nervous system production of extracellular matrix components and development of hydrocephalus in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-beta 1. *Am J Pathol.* 1995 Jul;147(1):53-67.
295. 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
296. Zhang Y, Yang Y, Hong H. Multimodality molecular imaging of CD105 (endoglin) expression. *Int J Clin Exp Med* 2011; 4: 32-42

297. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007 Dec;110(6):1326-34
298. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989 Mar 23;320(12):762-8

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, Kovács P, Brubel R, Joó JG.

Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; 27: 350-4. **IF:1.21**

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.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26: 984-9. **IF:1.21**

Rab A, **Szentpéteri I**, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Valent S, Zsom L, Hejja H, Joó JG.

Placental gene expression of transforming growth factor beta 1(TGF- β 1) in small for gestational age newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; 17 :1-5 **IF:1.21**

Rab A, **Szentpéteri I**, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Joó JG.

Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 170: 96-9 **IF:1.97**

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.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26: 347-50 **IF:1.21**

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 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 165: 210-4 **IF:1.97**

7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Dr. Szentpéteri Imre.....

születési név: Szentpéteri Imre.....

anyja neve: Prókai Anna.....

születési hely, idő: Karcag, 1959.01.20.....

*Az angiogenezist szabályozó gének placentaris génaktivitás-változása méhen belüli
növekedési visszamaradás esetén*

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola


*(PR-5) REPRODUKCIÓS EGÉSZSÉGTUDOMÁNY, R-24-es program: Krónikus
betegségek, veleszületett fejlődési rendellenességek és szülészeti kórképek kórereditének
genetikai tényezői Programjához/témacsoportjához*

Témavezető(k) neve: Dr. Joó József Gábor

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2015. augusztus 12.


.....
doktorjelölt aláírása