

**Az apoptosis etiológiai szerepe gyakori szülészet-nőgyógyászati
kórállapotok kialakulásában; kóroki kapcsolódása angiogeneticus
faktorokhoz méhen belüli növekedési visszamaradásban**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kovács Péter

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2020

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Prof. Dr. Kornya László

**Az apoptózis etiológiai szerepe gyakori szülészeti-nőgyógyászati
kórállapotok kialakulásában; kóroki kapcsolódása angiogeneticus
faktorokhoz méhen belüli növekedési visszamaradásban**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kovács Péter

Pécs, 2020

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	i
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	v
1. BEVEZETÉS	1
1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb klinikai jellegzetességei	3
1.1.1. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás definíciója</i>	3
1.1.2. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás főbb epidemiológiai jellegzetességei</i>	3
1.1.3. <i>A fiziológiás intrauterin fejlődés</i>	4
1.1.4. <i>A méhen belüli fejlődést befolyásoló anyai tényezők</i>	4
1.1.5. <i>Anyai betegségek az intrauterin retardatio hátterében</i>	5
1.1.6. <i>A magzat méhen belüli fejlődését befolyásoló congenitalis malformációk és praenatalis fertőzések</i>	6
1.1.7. <i>A magzat intrauterin fejlődését gátló egyéb teratogén ágensek</i>	7
1.1.8. <i>A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló egyéb tényezők</i>	7
1.1.9. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás kóréletteni sajátosságai</i>	8
1.1.10. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái</i>	8
1.1.11. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás rövid és hosszú távú következményei</i>	9
1.1.12. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája</i>	9
1.1.13. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás terapiája</i>	10
1.1.14. <i>A méhen belüli növekedési visszamaradás kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai</i>	11
1.2. A koraszülés általános klinikai jellemzői	15
1.2.1. <i>A koraszülés főbb epidemiológiai jellemzői</i>	16
1.2.2. <i>A koraszülés rizikófaktorai, kóreredete</i>	16
1.2.3. <i>A koraszülés okai</i>	17
1.2.4. <i>A koraszülés lehetséges következményei: újszülöttkori morbiditas és mortalitas</i>	18
1.2.5. <i>A koraszülés kórismézése és terapiája</i>	19
1.2.6. <i>A koraszülés vezetése</i>	20
1.2.7. <i>A koraszülés kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai</i>	21
1.3. A leiomyoma uteri általános klinikai jellemzői	23
1.3.1. <i>A leiomyoma uteri klinikai megjelenése, tünetei, szövődményei</i>	24
1.3.2. <i>A leiomyoma uteri diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája</i>	25
1.3.3. <i>A leiomyoma uteri terapiája</i>	25
1.3.4. <i>A leiomyoma kóreredetének főbb genetikai vonatkozásai</i>	26
2. CÉLKITŰZÉSEK	28

2.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	28
2.2.	Koraszülés	28
2.3.	Leiomyoma uteri	29
3.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	30
3.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	30
3.1.1.	<i>Beteganyag</i>	30
3.1.2.	<i>Méhlepényszöveti mintavétel</i>	31
3.1.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés</i>	31
3.2.	Koraszülés	34
3.2.1.	<i>Beteganyag</i>	34
3.2.2.	<i>Méhlepényszöveti mintavétel</i>	35
3.2.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés</i>	35
3.3.	Leiomyoma uteri	37
3.3.1.	<i>Beteganyag</i>	37
3.3.2.	<i>Myomaszövet-mintavétel</i>	38
3.3.3.	<i>Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés</i>	38
4.	EREDMÉNYEK	41
4.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	41
4.1.1.	<i>Klinikodemográfiai adatok</i>	41
4.1.2.	<i>Génexpressziós eredmények</i>	42
4.1.2.1.	<i>A BAX- és a BCL2-gének placentaris génexpressziója IUGR esetén az eutróf kontrollcsoporthoz viszonyítva</i>	42
4.1.2.2.	<i>A VEGFA-gén placentaris génexpressziója IUGR esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	43
4.1.2.3.	<i>Az endoglin (CD105) gén placentaris génexpressziója IUGR esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest</i>	43
4.1.2.4.	<i>A placental growth factor (PLGF-) gén placentaris génexpressziójának alakulása IUGR esetén az eutróf kontrollcsoporthoz képest</i>	44
4.1.2.5.	<i>Az apoptosist és az angiogenezist szabályozó gének placentaris aktivitásának alakulása IUGR esetén</i>	45
4.1.2.6.	<i>A BAX- és BCL2-gén placentaris génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhébb (5-10 percentilis) intrauterin retardatio esetén</i>	46
4.1.2.7.	<i>A VEGFA-gén placentaris génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhébb (5-10 percentilis) intrauterin retardatio esetén</i>	46
4.1.2.8.	<i>Az endoglin gén placentaris génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhébb (5-10 percentilis) intrauterin retardatio esetén</i>	47
4.1.2.9.	<i>A PLGF-gén placentaris génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhébb</i>	

	<i>(5-10 percentilis) intrauterin retardatio esetén</i>	48
4.1.2.10.	<i>A BAX- és BCL2-gén placentalis génexpressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a leány újszülöttek méhlepényszöveti génexpressziójához képest</i>	49
4.1.2.11.	<i>A VEGFA-gén placentalis génexpressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a leány újszülöttek méhlepényszöveti génexpressziójához képest</i>	49
4.1.2.12.	<i>Az endoglin gén placentalis génexpressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a leány újszülöttek méhlepényszöveti génexpressziójához képest</i>	50
4.1.2.13.	<i>A PLGF-gén placentalis génexpressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a leány újszülöttek méhlepényszöveti génexpressziójához képest</i>	51
4.1.2.14.	<i>A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentalis VEGFA-gén-expressziója a gestációs kor függvényében</i>	51
4.2.	Koraszülés	52
4.2.1.	Klinikodemográfiai adatok	52
4.2.2.	Génexpressziós eredmények	53
4.2.2.1.	<i>A BAX- és a BCL2-gének placentalis génexpressziója koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) placentalis génexpressziójához képest</i>	54
4.2.2.2.	<i>A BAX- és a BCL2-gének placentalis génexpressziója koraszülött fiúkban a koraszülött leányok placentalis génexpressziós aktivitásértékeihez képest</i>	54
4.2.2.3.	<i>A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a BAX- és BCL2-gén expressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében</i>	55
4.3.	Leiomyoma uteri	55
4.3.1.	Klinikodemográfiai adatok	55
4.3.2.	Génexpressziós eredmények	58
4.3.2.1.	<i>A BAX és a BCL2 génexpressziója leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban</i>	58
4.3.2.2.	<i>A BAX- és BCL2-gén expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó előzmény tükrében</i>	59
4.3.2.3.	<i>A BAX- és a BCL2-gének génexpressziójának alakulása a myomagöbök számának függvényében</i>	60
4.3.2.4.	<i>Az anamnesisben szereplő, terhességeket követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteriben szenvedő nőknél a myomaszöveti BAX és BCL2 génexpressziójára</i>	61
5.	MEGBESZÉLÉS	63
5.1.	Méhen belüli növekedési visszamaradás	63
5.1.1.	Klinikodemográfiai adatok	63
5.1.2.	Génexpressziós eredmények	64

5.1.2.1.	<i>A BAX és a BCL2 (apoptoticus gének) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	64
5.1.2.2.	<i>A vascular endothelial growth factor A (VEGFA) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	65
5.1.2.3.	<i>Az endoglin génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	65
5.1.2.4.	<i>A placental endothelial growth factor génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében</i>	66
5.2.	Koraszülés	68
5.2.1.	<i>Klinikodemográfiai adatok</i>	68
5.2.2.	<i>Génexpressziós eredmények</i>	69
5.3.	Leiomyoma uteri	70
5.3.1.	<i>Klinikodemográfiai adatok</i>	71
5.3.2.	<i>Génexpressziós eredmények</i>	71
6.	KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	73
7.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	80
8.	IRODALOMJEGYZÉK	81
9.	A DISSZERTÁCIÓ TUDOMÁNYOS HÁTTERÉT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	103

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- 11 β -HSD** – 11- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz
- 11 β -HSD1** – 11- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1
- 11 β -HSD2** – 11- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2
- AC** – abdominal circumference
- ACTH** – adrenocorticotrop hormon
- ADH1** – alkohol-dehidrogenáz 1
- AFI** – amniotic fluid index
- AFP** – α -fetoprotein
- ALDH1** – aldehyd-dehidrogenáz 1
- ANOVA** – analysis of variance
- ANP** – atrialis natriureticus peptid
- BCL2** – B-cell lymphoma 2
- bFGF** – basic fibroblast growth factor
- BPD** – biparietalis diameter
- BPD** – bronchopulmonalis dysplasia
- BSP** – brain sparing process
- CMV** – cytomegalovirus
- CRL** – crown-rump length
- CT** – computer tomography (komputertomográfia)
- DNS** – dezoxiribonukleinsav
- EFW** – estimated fetal weight
- EGF** – epidermal growth factor
- EGFR** – epidermal growth factor receptor
- ErbB1** – erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog 1
- FASTER** – first- and second-trimester evaluation of risk
- FGF** – fibroblast growth factor
- FL** – femur length
- GBS** – group B Streptococcus (B csoportos Streptococcus)
- GH** – growth hormone
- HC** – head circumference
- IGF1** – insulin-like growth factor 1

IGF2 – insulin-like growth factor 2
IGFBP1 – insulin-like growth factor-binding protein 1
IGFBP3 – insulin-like growth factor-binding protein 3
IL6 – interleukin-6
IL9 – interleukin-9
IL17B – interleukin-17B
IRDS – idiopathiás respiratoricus distress szindróma
GnRH – gonadotropin-releasing hormone
hCG – human chorion gonadotropin
HELLP-szindróma – haemolysis elevated liver enzymes low platelet count
IUGR – intrauterine growth restriction
LH – luteinizáló hormon
LUAO – laparoscopic uterine artery occlusion (laparoscopos arteria uterina occlusio)
MCUL1 – multiple cutaneous and uterine leiomyomata
MMP – mátrixmetalloproteináz
MRA – magnetic resonance angiography (mágnesesrezonancia-angiográfia)
MRgFUS – MRI-guided focused ultrasound (MR-vezérelt fókuszált ultrahang)
MRI – magnetic resonance imaging
NEC – nekrotizáló enterocolitis
PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A
PCO – polycystás ovarium szindróma
PCR – polymerase chain reaction
PDA – persistent ductus arteriosus (ductus arteriosus persistens)
PDGF – platelet-derived growth factor
PLGF – placental growth factor
PLP1 – proteolipid protein 1
PVL – periventricularis leucomalattia
RNS – ribonukleinsav
ROP – retinopathy of prematurity (újszülöttkori retinopathia)
SGA – small for gestational age
SNP – single nucleotide polymorphism
SPRM – selective progesterone receptor modulator
TH – tirozin-hidroxiláz
TORCH – toxoplasma others rubeola cytomegalovirus herpes

TGFB – transforming growth factor beta

TGFB1 – transforming growth factor beta 1

TGFB3 – transforming growth factor beta 3

TNF – tumor necrosis factor

UAE – uterine artery embolisation (arteria uterina embolisatio)

VEGF – vascular endothelial growth factor

VEGFA – vascular endothelial growth factor A

VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

1. BEVEZETÉS

Egyre általánosabbá váló jelenség, hogy a nők később vállalkoznak várandósságra. Noha ennek döntően társadalmi okai vannak, számos biológiai következménnyel (genetikai és szülészeti kockázattöbblet) is számolni kell, melyeket a szakembereknek fokozott figyelemmel kell követniük.

Az idősebb anyai életkor – túl azon, hogy statisztikailag szignifikáns mértékben emeli a terhesség alatti genetikai kockázatot és főleg a magzati kromoszómaaberrációk előfordulásának valószínűségét – számos szülészeti-nőgyógyászati kórkép kialakulásának esélyét is növeli.

A 40 éves kor körül vagy azt követően vállalt terhességek esetén nagyobb eséllyel kell leiomyoma uteri (benignus méh-simaizomdaganat) várandóssághoz való társulására számítani, mely kórkép egyébként mind a várandósság létrejöttére, mind annak kiviselésére markáns hatást gyakorolhat.

Az anyai életkor növekedésével gyakrabban fordulhatnak elő olyan jelentős terhespathologiai állapotok, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterin retardatio; IUGR), a magas vérnyomással járó terhességi kórképek vagy éppen a koraszülés.

Mindezek alapján vizsgálataim két nagy szülészeti (méhen belüli növekedési visszamaradás, koraszülés) és egy nőgyógyászati (leiomyoma uteri) kórkép genetikai hátterének vizsgálatára irányultak. Vizsgálati eredményeimet a legfontosabb klinikodemográfiai adatok tükrében kívántam értelmezni.

A méhen belüli növekedési visszamaradás kapcsán törekedtem az apoptózis és angiogenesis egyensúlyzavarának kóroki szerepét tisztázni, míg koraszülés esetén vizsgálataimat az apoptózis esetleges etiológiai szerepére fókuszáltam. Ami a leiomyoma uterit illeti, a daganatképződés vonatkozásában a kiemelkedő jelentőségű apoptózis jelenségének genetikai szabályozására és annak esetleges változásaira igyekeztem összpontosítani.

Vizsgálataim számos génműködésbeli változást igazoltak, melyeket igyekeztem – lehetőség szerint – a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében értelmezni és magyarázni. Vizsgálataim – reményeim szerint – hozzájárulhatnak a leggyakoribb

szülészeti-nőgyógyászati kórképek komplex kórereditésének megértéséhez, egyúttal ötleteket adhatnak további vizsgálati irányok kijelöléséhez.

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

1.1.1. A méhen belüli növekedési visszamaradás definíciója

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a magzat becsült súlya a nemnek és a terhességi kornak megfelelő 10 percentilis alatt van (*Kingdom 2000a*). Az egyébként multikauzális állapot gyakran a méhlepény működési zavarára vezethető vissza, melynek oka sokszor nem azonosítható. Említést kell tenni az ún. „small for gestational age” (SGA) állapotról is, melyben a magzat az átlagosnál kisebb súlyú ugyan, ám ez nem pathológiás ok következménye (*Manning 1991; Chung 2003*). Az intrauterin retardationnak súlyos és enyhe formáit különböztetjük meg; előbbiről akkor beszélhetünk, ha a születési súly 5 percentilis (egyes tudományos álláspontok szerint 3 percentilis) érték alá esik (*Seeds 1984; McIntire 1999*).

1.1.2. A méhen belüli növekedési visszamaradás epidemiológiai jellegzetességei

A megfelelő táplálkozás, a korszerű és a tudomány aktuális eredményeinek megfelelő várandósgondozás, az infrastrukturális és szociális környezet kivétel nélkül a magzat fiziológias méhen belüli fejlődésének meghatározói. Amennyiben ezek nem vagy nem megfelelő módon és mértékben állnak rendelkezésre, az intrauterin fejlődés zavara lesz a következmény. Európában és Észak-Amerikában az intrauterin retardatio prevalenciája kb. 7-8% (*Martin 2012; Mandruzzato 2008*). A méhen belüli növekedési visszamaradás rontja a perinatalis morbiditási és mortalitási mutatókat; utóbbi a méhen belül retardált újszülöttek esetén akár 8-10-szer is magasabb lehet, mint az eutróf újszülötteknél (*Harkness 2004*). Méhen belül elhalt magzatoknál az esetek több mint felében méhen belüli növekedési visszamaradás is igazolható (*Froen 2004*). A rövid távú hatásokon túl olyan közép- és hosszú távú következmények kialakulására is számítani lehet, mint a gyermekkorban fellépő központi idegrendszeri tünetek, illetve a felnőttkori chronicus betegségek (essentialis hypertonia, ischaemiás szívbetegség, diabetes mellitus stb.); ez utóbbi lényegében az ún. „fetal programming” elméletnek felel meg (*Benediktsson 1997; Seckl 1995*).

Az intrauterin retardatio előfordulását tekintve etnikai különbségek is észlelhetők (*Parikh 2014*), ugyanakkor e sajátosságok vizsgálatát jelentősen befolyásolhatja az eltérő szociális és infrastrukturális környezet is.

1.1.3. A fiziológiás intrauterin fejlődés

A méhen belüli fejlődés sejtszinten három szakaszra bontható: a várandósság első 16 hetében főleg a sejthyperplasia a jellemző, a 16-32. gestációs hét között a sejthypertrophia és -hyperplasia egyaránt jelen van, míg az utolsó nyolc hétben már döntően a sejthypertrophia dominál (*Lin 1998; Williams 1982*).

A méhen belüli fejlődés első heteiben a blastocysta méhfalba történő beágyazódásával egy időben a trophoblastsejtek lepénybolyhokká differenciálódnak, mely lehetővé teszi, hogy a magzat méhen belüli növekedésével a placentaris vérkeringés fokozódása is lépést tartson. A méh ún. spiralis artériái a magzati növekedéssel párhuzamosan növekszenek, miközben az érfal elasztikus izomrétegei fibrinoidrétegekké alakulnak, melyek egyre kisebb ellenállású véráramlást tesznek lehetővé (*Carbillon 2001; Thornburg 2013*). Méhen belüli növekedési visszamaradásban a spiralis artériák falának fent említett transzformációja nem következik be, ezzel a véráramlás reológiai feltételei számottevően romlanak (*Browne 2015*).

A magzati energiaigény kb. 60%-a az uteroplacentaris keringésből származik, míg a fennmaradó részt az aktív transzport, passzív vagy facilitált diffúzió, esetleg endo- vagy exocytosis biztosítja (*Bauer 1998*).

A méhen belüli magzat legfőbb energiaforrása a glükóz, így az anyai eredetű glükózhoz való megfelelő hozzáférés a magzat energiaellátása szempontjából kulcsfontosságú (*Marconi 1996*). Ennek hiányában a retardált magzatokra gyakran jellemző hypoglycaemia alakul ki (*Rogne 2014*).

Intrauterin retardatióban a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyzavarán túl az aminosav- és zsírsavanyagcsere felborulása is megfigyelhető (*Brett 2014; Lager 2012*).

1.1.4. A méhen belüli fejlődést befolyásoló anyai tényezők

Az anyai testalkat kialakulása genetikai és környezeti hatások eredménye, melyek az anyai szervezet teherbíró képességét és ennek megfelelően a magzat növekedési potenciálját is meghatározzák (*Cetin 2013*). Ennek következtében az esetek zömében egy önszabályozó rendszer érvényesül, mely – többnyire – biztosítja, hogy a magzat várandósság végére kialakuló testmérete és az anya anatómiai adottságai között ne legyen lényeges diszkrepancia, és így a természetes szülés feltételei adottak maradjanak.

A várandós megfelelő táplálkozása különösen a második és harmadik trimeszterben nagy jelentőségű, mivel a méhen belüli fejlődésben ekkor már elsősorban a mennyiségi gyarapodás dominál (*Mathias 2014*). A napi energiaigény alsó határa (mely a fiziológiás méhen belüli fejlődés lehetőségét még megteremti) kb. 1500-1600 kcal/nap, ugyanakkor 1000 kcal/nap alatti energiabevitel mellett már magas a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának kockázata (*Lechtig 1975*).

A várandósság alatti dohányzás szignifikánsan emeli a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának esélyét (*Simpson 1957; Mund 2013*). A terhesség alatti rendszeres dohányzás akár 200-250 grammal is csökkentheti az újszülött születési súlyát (*Cogswell 2003; Newnham 1990*).

A várandósság alatti drogfogyasztás elsősorban a vasoconstrictor hatás miatt vezethet az uteroplacentaris keringés romlásához és így méhen belüli növekedési visszamaradáshoz.

1.1.5. Anyai betegségek az intrauterin retardatio hátterében

Az anyai vérszegénység klinikai típusai közül a sarlósejtes anaemia és egyéb, ritka, genetikai hátterű anaemiák fennállása esetén kell méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására számítani (*Chakravarty 2008; Tongsong 2009*).

A chronicus vesebetegségben szenvedő várandósok magzatai között gyakoribb az intrauterin retardatio előfordulása; ilyenkor nem ritkán a várandós hosszabb intézeti observációja is indokolt lehet (*Cunningham 1990; Vidaeff 2008*).

Intrauterin retardatio kialakulására elsősorban a súlyos, már a terhesség előtt fennálló diabetes mellitus esetén is lehet esély; súlyossági foka többnyire a diabetes súlyosságának megfelelő (*Haeri 2008*).

Tartós magzati oxigénellátási zavar kialakulásához vezethetnek a magas vérnyomással járó terhespathologiai kórképek, az anyai asthma bronchiale, illetve más

légzőszervi betegségek. A praeclampsia különösen akkor jelent kifejezett kockázati tényezőt az IUGR szempontjából, ha már a 37. gestatiós hét előtt kialakul (*Xiong 1999*). Minél súlyosabb a praeclampsia, annál nagyobb a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásának valószínűsége (*Gant 1974*). A veleszületett anyai szívbetegségek ugyancsak gyakrabban vezetnek intrauterin retardatio kialakulásához (*Patton 1990*).

Az autoimmun kórképek közül a rheumatoid arthritis, a systemás lupus erythematosus, a Crohn-betegség, illetve a colitis ulcerosa tartozik azon betegségek közé, melyek fokozhatják a magzati növekedési zavar kialakulásának esélyét (*Bröms 2014; Arai 2010*).

1.1.6. A magzat méhen belüli fejlődését befolyásoló congenitalis malformatiók és praeenatalis fertőzések

Tudományosan igazolt, hogy a fejlődési rendellenességgel sújtott magzatok közel egynegyedénél intrauterin retardatio is igazolható (*Khoury 1988*); minél súlyosabb a fejlődési rendellenesség, annál biztosabb a méhen belüli növekedési visszamaradás kifejlődése (*Maulik 2006*).

A magzati chromosoma-rendellenességek közül a 21-es triszómia esetén kialakuló IUGR általában enyhe, inkább csak egyes végtagsontokat érintő, míg 18-as triszómiában súlyosabb, és többnyire már a terhesség első trimeszterében kialakul (*Bahado-Singh 1997; Schemmer 1997*). Az ilyen esetekben a testméretek gyakran a 3 percentilis értéket sem érik el, és a méhen belüli elhalás is gyakran bekövetkezik (*Droste 1990; Rochelson 1990*).

Számos olyan csontfejlődési rendellenesség van, amelyben a csöves csontok növekedési zavara IUGR kialakulásához társul; ilyen az osteogenesis imperfecta, az arthrogryposis, a chondrodystrophia punctata, valamint a Smith–Lemli–Opitz-szindróma (*Börzsönyi 2012*).

A méhen belüli növekedési visszamaradás az esetek kb. 5%-ában méhen belüli fertőzésre vezethető vissza. Ezek közül kiemelkedő jelentőségű a rubeolafertőzés, mely a méhen belüli növekedési visszamaradás mellett nagyon súlyos – a terhesség megszakítását indokló – magzati malformatiók (központi idegrendszer, érzékszervek, cardiovascularis rendszer) kialakulásához vezethet (*Lambert 2015; Naing 2016*).

A citomegalovírus-fertőzés mind az intrauterin retardációra, mind bizonyos fejlődési rendellenességek kialakulására fokozott kockázatot jelent (*Naing 2016; Pollack 1992*).

A macska- és kutyaürülékkel terjedő, illetve nem megfelelően mosott zöldség-gyümölcs fogyasztása révén kialakuló toxoplasmosis viszonylag gyakori méhen belüli fertőzés, mely hajlamosíthat méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására is (*Yamamoto 2013*).

Noha a hepatitis A- és B-fertőzés inkább a koraszülés etiológiai tényezőjeként szokott felmerülni, ugyanakkor tény, hogy a magzat méhen belüli növekedésének ütemét is lassíthatják (*Waterson 1979*).

A syphilisfertőzés az egyik legrégebben ismert, nemi úton terjedő infekció, mely a jellegzetes magzati morfológiai eltéréseken túl (caput quadratum, Hutchinson-triász, aortitis luetica) intrauterin retardatio kialakulásához is vezethet (*Varner 1984*).

1.1.7. A magzat intrauterin fejlődését gátló egyéb teratogén ágensek

Egyes anyai betegségek gyógyszeres kezelése a terhesség során teratológiai kockázatként jelenhet meg; említésre különösen érdemesek bizonyos antiepilepticumok, melyek a spontán vetélés, a koraszülés, a méhen belüli növekedési visszamaradás és elhalás kockázatát fokozhatják (*Farmen 2015; Veiby 2014*).

A kemoterápiás szerek és bizonyos thrombosisgátló vegyületek (kumarin, warfarin) gyakran vezethetnek fejlődési rendellenesség és/vagy intrauterin retardatio kialakulásához (*Mastrobattista 2008*).

A vegyi anyagok közül az alkohol, az opiátszármazékok és a kokain okozhat méhen belüli növekedési visszamaradást (*CARE Study Group 2008*).

1.1.8. A magzat intrauterin fejlődését befolyásoló egyéb tényezők

Amennyiben akár a placenta, akár a köldökzsinór anatómiai eltérése áll fenn, gyakoribb a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulása (*Mifsud 2014; Novac 2019*). Az uteroplacentaris keringés romlása és a következményes méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulhat placenta previa, chorioangioma, a köldökzsinór-artéria

thrombosisa, illetve arteria umbilicalis singularis következtében is (Ness 2006; Fisher 2009).

A többes terhességek kapcsán gyakrabban kell fejlődési rendellenességek, koraszülés, magas vérnyomással járó terhességi kórképek, illetve intrauterin retardatio kialakulására számítani (Breathnach 2012).

1.1.9. A méhen belüli növekedési visszamaradás kóréletti sajátosságai

Élettani várandósság esetén a gestatiós kor előrehaladtával az uteroplacentaris erek ellenállása csökken, ami folyamatosan kedvező véráramlási feltételeket biztosít. IUGR esetén e tendencia nem következik be, ami a magzati anyag- és gázcsere zavarát idézi elő. Ezt a magzati szervezet úgy igyekszik kiegyenlíteni, hogy miközben a szív, az agy, a mellékvesék oxigénben és tápanyagban gazdagabb vért kapnak, addig a splanchnicus területek, a tüdők, perifériás erek vérellátása csökken; ez az ún. „brain-sparing effect” (agyai keringésvédő hatás) (Alexander 2003; Froen 2004; Roza 2008). E jelenség aszimmetrikus méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához vezethet, melyhez a terhességi kornak nagyjából megfelelő koponyaméreték mellett a növekedésben jelentősen elmaradott alsó testfél társul. E kompenzációs mechanizmus ellenére is IUGR esetén viszonylag gyakori a hosszú távú idegrendszeri szövődmények (koncentrációs zavarok, kognitív rendellenességek, viselkedési problémák) kialakulása (Roza 2008; Geva 2006a, 2006b).

A zsigeri szerveknél megjelenő vasoconstrictio – súlyos esetben – olyan mértékű is lehet, melynek következtében a keringési rendszerben visszafelé történő áramlás alakul ki; ez az ún. „reverse flow”. Ilyenkor a magzat méhen belüli elhalásának kockázata jelentősen megnő a kialakult cardialis decompensatio következtében.

1.1.10. A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái

Az ún. *szimmetrikus* vagy *proporcionált forma* esetén – melynek háttérében leggyakrabban koraterhességi teratogén ártalom, intrauterin infectio, fejlődési rendellenesség vagy anyai betegség állhat – a növekedési visszamaradás arányos, az egész testet egyforma mértékben érinti (Moh 2012).

Az IUGR aszimmetrikus formájában a súlygyarapodás a hossznövekedéshez képest elmarad. Ezzel a formával többnyire bizonyos terhespathologiai kórképekhez társulva (hypertensív kórképek) találkozhatunk (*Rasmussen 2003*).

Korai kialakulású intrauterin retardatióról – mely az esetek kb. 40%-ában praeeclamsiához társulva alakul ki – a 34. terhességi hét előtt beszélhetünk (*Karsdorp 1994*). Az ilyen típusú méhen belüli növekedési visszamaradás szoros rövid és hosszú távú szülészeti észlelést igényel (*Kidd 1985, Harrington 1991; Bower 1993*).

A késői típusú intrauterin retardatio a 35. gestációs hetet követően alakul ki; ilyenkor többnyire kedvezőbb postnatalis prognossisszal lehet számolni (*Crane 1979; Muresan 2016*).

1.1.11. A méhen belüli növekedési visszamaradás rövid és hosszú távú következményei

Az IUGR a perinatalis morbiditás és mortalitás értékeit egyaránt emeli. A méhen belüli elhaláson túl az intrauterin asphyxia, az újszülöttkori hypoglycaemia és hypothermia lényegesen gyakrabban fordul elő, mint eutróf terhességekben (*Jacobsson 2008; Wu 2006*). Az egyéves kori csecsemőhalandóság a méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek között szignifikánsan magasabb, mint az eutróf újszülötteknél (*Smulian 2000; Boulet 2006; Kliegman 1997*).

Ahogy már korábban említésre került, a méhen belül sorvadott újszülöttek esetén postnatalis neurológiai szövődményekre, így kognitív zavarok, tanulási nehézségek, koncentrációs zavarok kialakulására nagyobb eséllyel kell számítani (*Jelliffe-Pawlowski 2004; Leitner 2000*).

1.1.12. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája

Az intrauterin retardatio diagnosisának felállításához kulcskérdés a terhességi kor pontos ismerete. Ez a Naegele-számítás mellett a koraterhességi ultrahangvizsgálatok segítségével biztosítható (*Walraven 1995*).

A méhen belüli növekedési visszamaradás legfontosabb – és napjainkban csaknem kizárólagos – diagnosztikai eszköze az ultrahang, mely számos biometriai paraméter révén a becsült magzati testsúly megállapítását (estimated fetal weight; EFW) teszi

lehetővé; (*Hadlock 1984; Chavez 2007*), erre különböző matematikai formulák felhasználásával van lehetőség (*Baschat 2011*):

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

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

A haskörfogot és a combcsonthossz (femur length; FL) felhasználásával:

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

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

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

A leggyakrabban használt biometriai paraméter a haskörfogot (AC), mivel értékét a máj mérete befolyásolja, és ez szorosan összefügg a hepaticus glikogénraktár nagyságával (*Baschat 2011; Dospod 2000; Dashe 2000*).

Az IUGR-ben kialakuló keringésredistribúció a vesék tápanyag- és oxigénellátásának csökkenéséhez vezet, mely a veseműködés beszűkülését és a vizelettermelés csökkenését okozza (*Nicolaidis 1990*). A kisebb vizeletmennyiség következtében oligohydramnion alakulhat ki, mely ultrahangvizsgálattal kimutatható. Minél kevesebb a magzatvíz, annál magasabb a kórkép kapcsán felmerülő szövődmények kockázata (*Baschat 2011*).

A méhen belüli növekedési visszamaradás többnyire méhlepényi keringészavarhoz társul. A Doppler-flowmetria révén a materno-feto-placentaris egység vérkeringési viszonyai számszerűsíthetők, és fontos diagnosztikai és prognosztikai tartalommal bírnak (*Aranyosi 2001; American College of Obstetricians and Gynecologists 2000; Figueras 2009*).

1.1.13. A méhen belüli növekedési visszamaradás terápiája

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a várandós kórházi felvétele, ágynyugalmának biztosítása, a magzat folyamatos és szoros észlelése indokolt. A szülészeti ellátás szempontjából rendkívül fontos az IUGR súlyosságának pontos megítélése; ha a becsült magzati súly 3 (vagy 5) percentilis alatti értéknek felel meg, a terhesség azonnali befejezése megfontolandó, mivel a magzat méhen belüli elhalásának kockázata igen magas (*Thornton 2004; Figueras 2014*). Az intrauterin retardatio enyhébb eseteiben (becsült magzati súly 3/5-10 percentilis között) energia- (glükóz) és vitaminpótlás, infúziós kezelés, társuló hipertensív kórkép esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása, esetleg acetyl-salicilsav-therápia lehet hatásos (*American College of Obstetricians and Gynecologists 2000*). Amennyiben a várandósság közeli befejezése felmerül, a magzati tüdő érésének felgyorsítása céljából tanácsos intramuscularis corticosteroidprophylaxis alkalmazása (*Novák és Pál 2014*). A naponta kétszer végzett kardiokardiográfiás vizsgálat mellett a méhlepényi keringés hetenkénti, a biometriai paraméterek 2-3 hetenkénti ultrahangos ellenőrzése javasolt (*Owen 2001; Baschat 2009*); a kardiokardiográfia a rövid távú, az ultrahangtechnika a középtávú észlelés legfontosabb eszköze (*Albu 2014; Baschat, 2004*).

1.1.14. A méhen belüli növekedési visszamaradás kórereditének főbb genetikai vonatkozásai

A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR) hátterében anyai, magzati, méhlepényi és környezeti okok egyaránt előfordulhatnak; leggyakoribb okként általában méhlepényi működészavar igazolható. A placenta túl azon, hogy az oxigén- és energiatranszport szerve, kétirányú (magzat-anya) endocrin jeltovábbító funkcióval is rendelkezik. A magzati növekedés szabályozásában szerepet játszó gének működése a placentaszövetből is reprezentatív módon vizsgálható; működészavaruk jelentősen hozzájárul az intrauterin retardatio kialakulásához (*Kinare 2000*).

Apoptoticus gének: BCL2 és BAX

Az apoptózis a méhlepény várandósság alatti fejlődésének és előregedésének szabályozásában játszik alapvető szerepet, melyben pro- (programozott sejthalált elősegítő) és antiapoptoticus (programozott sejthalált gátló) gének vesznek részt (*Agata*

2009; Heazell 2011; Petros 2004). Az antiapoptoticus gének közül említésre méltó a BCL2-, a BCLXL- (BCL-extra long), az A1-, a BCLW- és a BOO-gének, míg a proapoptoticus csoportba – egyebek mellett – a BAX-, a BAK- és a BOKSz-gének tartoznak. Az antiapoptoticus gének közül a BCL2 (18q21.33), míg a proapoptoticus gének közül a BAX (19q13.33) rendelkezik a legmarkánsabb biológiai hatással, így – leegyszerűsítve – e két gén egyensúlya az apoptózis folyamatának szabályozását is meghatározza (De Falco 2001). A placenta megfelelő fejlődése, működése, végül öregedése olyan gyakorlati szempont, mely a napi szülészeti gyakorlatot is meghatározza (Smith 1997a; Smith 1997b; Halperin 2000; Straszewski-Chavez 2005; Cali 2013; Whitehead 2013).

Az apoptoticus gének a méhlepényben a terhesség alatt végig jelen vannak, onnan kimutathatók (Isihara 2000). A BCL2-gén élettani működése tekintetében a tudományos felfogás megosztott, a gén túl- és alulműködésére vonatkozó kutatási eredmények egyaránt hozzáférhetők (McLaren 1999; Barrio 2004). A proapoptoticus BAX-gén méhlepényi aktivitása élettani terhesség terminusa közelében feltehetően növekszik; a méhlepény öregedése élettani jelenség, mely gyakran működésromlással is jár. Ez az oka, hogy a terhesség utolsó heteiben, illetve annak terminusát követően a magzati állapot szoros követése (CTG, Doppler-flowmetria, amnioszkópia) javasolt.

De Falco hipotézise alapján az IUGR kapcsán az apoptózis folyamatának szabályozását a pro- és antiapoptoticus gének placentaris aktivitásának együttes analízisével célszerű vizsgálni (De Falco 2001); e modell azon alapul, hogy az apoptózis szabályozásában a stimuláló és gátló gének működése egymással kölcsönhatásban van, mely méhen belüli retardációban lehet kifejezett, mivel ilyenkor az apoptózis egyensúlyzavara különösen valószínű.

Angiogeneticus gének: VEGFA (vascular endothelial growth factor A), endoglin, PLGF (placental growth factor)

Az érképződés vasculogenesis és angiogenesis révén jöhet létre; vasculogenesis esetén az új ér prekursorsejtekből alakul ki, míg utóbbi esetben a már korábban létrejött érkepletek további differenciálódása (új érágak kialakulása) következik be (Homan 2006). Mindkét folyamat regulációjában a vascular endothelial growth factor (VEGF) fehérjecsalád fontos szerepet játszik. A VEGF családba 7 fehérje tartozik, melyeket VEGFA (6p21.1) (szaknyelven: VEGF), VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE, VEGFF, illetve placental growth factor (PLGF) névvel jelölünk (Otrock 2007). E faktorok a nekik

megfelelő receptorokhoz – VEGFR1 (vascular endothelial growth factor receptor) (flt-1), VEGFR2 (KDR) és a VEGFR3 (flt-4) – kapcsolódva alakítják ki a biológiai funkciójuknak megfelelő proangiogeneticus hatást (*Otrock 2007*).

Az IUGR háttérben fennálló placentaris vérkeringészavar okaként a méhlepénybolyhok rosszabb érellátása állhat, mely az angiogeneticus faktorok megváltozott működésének lehet a következménye (*Cerdeira 2012; Gourvas 2012; Chen 2002; David 2017*).

Az antiangiogeneticus faktorok közül az endoglin (CD105) (9q34.11) nevű membránglikoprotein az egyik legismertebb és leginkább vizsgált (*Demir 2007*). Génje főleg az érendothelsejtekben expresszálódik, ugyanakkor megtalálható a csontvelői és syncytiotrophoblastsejtekben is (*Ten Dijke 2008*).

Az aktuálisan elfogadott tudományos álláspont alapján az endoglin génjének működésváltozása összefüggésben van a praeeclampsia, illetve a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásával (*Asvold 2011; Laskowska 2012; Narjo 2017*). A hipotézis szerint előbbi esetben a vascularis rendszer funkciózavara a teljes érpályára kiterjed, IUGR-ben azonban csak a méhlepényi érhálózatra (*Ramsay 2004; Ravikummar 2019*). Egyes vizsgálati eredmények azt vélelmezik, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az endoglin antiangiogeneticus biológiai hatása (*Cui 2018*) gátlást fejt ki a VEGF és a PLGF (placental growth factor) proangiogeneticus hatásával szemben (*Yinon 2010*).

A placental growth factort először 1991-ben izolálták; egy, a VEGF családba tartozó glikoprotein, mely főleg a trophoblastsejtekben termelődik, és részt vesz az endothelialis sejtek aktiválásában, proliferációjuk, migrációjuk serkentésében (*Torry 2004*). Feltételezhető, hogy a terhességben a PLGF más proangiogeneticus faktorokkal együtt az anyai spirális artériák trophoblastinvasiójának regulációjában játszik lényeges szerepet (*Cowans 2010*). Hypertensív terhességi kórképekben megváltozik a trophoblastinvasio, ami a spirális artériák elégtelen vascularis remodellingjéhez vezet, és ennek következtében romlik a terület vérellátása (*Benton 2012*). E patomechanizmus számos terhspathologiai kórkép, így az intrauterin retardatio, a praeeclampsia, a HELLP-syndroma (*haemolysis elevated liver enzymes low platelet count*) háttérben megfigyelhető.

A terhesség alatti placentaris funkciózavar esetleges előrejelzése nagy előrelépést jelenthetne a kórkép korai felismerésében és megelőzésében; az ilyen céllal szóba jövő biomarkerek közül a PLGF az egyik legígéretesebb (*Raia-Barjat 2019; Alahakoon 2019*).

Élettani terhességben a serumszint a második trimeszter végéig nő, majd a várandósság végéig folyamatosan csökkenni fog (*Makrydimas 2008*).

Egyes tudományos eredmények praeclampsziában az anyai serum PLGF-szintjének csökkenését vélelmezik, más munkacsoportok e serumszintcsökkenést IUGR esetén is valószínűnek tartják (*Taylor 2003*).

Egyéb gének, növekedési faktorok

Az IGF1 (insulin-like growth factor 1) a magzati szövetekben kb. a 9. terhességi héttől, a magzati keringésben a 15. héttől mutatható ki (*Wang 1992*). Az IGF1 felhasználhatóságát a magzat számára hat IGF-kötő fehérje (IGF-binding protein; IGFBP) irányítja, melyek közül a várandósság utolsó harmadában az IGFBP3 a legfontosabb. Az IGF1 – a GH (growth hormone; növekedési hormon) hormonnal együtt – a gyermek- és pubertáskori növekedés szabályozásában is markáns szerepet játszik (*Hellström 2016*).

Az IGF2 (insulin-like growth factor 2) funkciója az intrauterin sejt-differentiáció serkentése (*Jones 1995*). Az első trimeszterben főleg a magzati tüdő állítja elő, később a magzatvízben is megjelenik; szintje kb. háromszorosa az IGF1-ének. A placentaris IGF2-gén aktivitásfokozódását IUGR-ben több tanulmány is igazolta (*Wang 1992; Giudice 1995*). Génjének mutációja akár az IUGR családi halmozódásához is vezethet (*Begemann 2015; Agrogiannis 2014*). Az IGF1 elsősorban a tápanyagfelvétel szabályozásában, míg az IGF2 főleg a sejtproliferáció szabályozásában mutat fokozott aktivitást (*Fowden 2003*). IUGR-ben az IGF2-gén fokozott működése észlelhető, ami nélkülözhetetlen a kevesebb rendelkezésre álló tápanyag és energia szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában; e mechanizmust az ún. „takarékos fenotípus” hipotézis írja le, mely alapján a méhen belüli növekedési visszamaradásban kialakuló energiaredistribúció a 40-50 éves korban kialakuló chronicus betegségek (cardiovascularis kórképek, DM) kialakulására hajlamosít (*Hales 2001; Sharma 2016*).

Az EGF (epidermal growth factor) csaknem minden humán szervben termelődik, és serkenti a sejtosztódást (*Scott 1983; Cohen 1962*). Várandósságban az implantáció, a syncytiotrophoblast-differentiáció és méhlepényi hormontermelés szabályozásában vesz részt (*Maruo 1987; Maruo 1992*). Biológiai hatását az EGF-receptoron (EGFR) (más néven: erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog; ERBB1) keresztül fejti ki (*Prenzel 2001; Harris 2009; Tanamura 2004*). IUGR-ben az EGFR receptorok

mennyiségének növekedését igazolták, mely az EGF termelődésével, illetve placentaris expressziójával is összefüggésben lehet (*Wang 1987; Cellini 2005*).

A TGFB (transforming growth factor beta) három izoformájának ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) génje három különböző chromosomán helyezkedik el (1., 14. és 19. chromosoma) (*Roberts 1986*). A TGF-ek lényegében minden sejttípus növekedésében, differenciálódásában részt vesznek; ám kiemelendő az érendothelsejtjeinek proliferációját stimuláló hatásuk (*Pepper 1997*). A TGFB1 és a TGFB3 az endometrium epithelialis és stromasejtjeiben, míg a TGFB2 elsősorban a stromában termelődik; hatásuk az endometriumba történő beágyazódás elősegítése lehet (*Jones 2006; Simpson 2002*). Az utolsó trimeszterben a TGFB1 mennyisége a syncytiotrophoblastsejtekben és az extravillosus trophoblastsejtekben megnő (*Hernandez-Valencia 2001*). IUGR-ben valószínűsíthető, hogy a TGFB1 csak az első trimeszterben serkenti a méhen belüli növekedést, később e hatása megszűnik (*Briana 2012; Kim 2010*).

A „fetal programming” hipotézis szerint egyes gyakori, felnőttkori betegségekre való hajlam már az intrauterin fejlődés során létrejön, és ebben a glükokortikoid hormonok meghatározó jelentőségűek (*Benediktsson 1993; Seckl 1995*). A glükokortikoid-anyagsere egyik legfontosabb enzime a 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11β -HSD), melynek mindkét izoenzime (11β -HSD1; 11β -HSD2) a placentában is kimutatható. A 11β -HSD1 a chorionban, a syncytiotrophoblastokban és a méhlepény ereinek endotheljében is megtalálható, ezenkívül a cortisol-cortison átalakulást katalizálja mindkét irányban (*Johnstone 2005*). A 11β -HSD2 csak a cortisol-cortison irányú átalakulást segíti elő. A 11β -HSD2 legfontosabb biológiai hatása, hogy létrehoz egy placentaris barriert, mely korlátozza a magzat anyai eredetű cortisol hormonnal szembeni kitettségét (*Tzschoppe 2009*). Ahogy a terhesség növekedésével az anyai serum glükokortikoidtermelése fokozódik, úgy a 11β -HSD2 enzim fokozódó aktivitásának köszönhetően a barrier is erősebbé válik (*Myatt 2010*).

IUGR-ben valószínűsíthetően e barrier működése elégtelen, és így a magzat anyai glükokortikoid hormonokkal szembeni expozíciója erőteljesebb (*Reinisch 1978; Marsit 2012*).

1.2. A koraszülés általános klinikai jellemzői

A koraszülés összetett kórereditű szülészeti kórkép, melynek létrejöttében genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak (*Csapó 1963*). Koraszülésről akkor van szó, ha a terhesség a 37. gestációs hét előtt véget ér; amennyiben a gestációs kor bizonytalan, és pontosan nem állapítható meg, a koraszülés kórisméje az újszülött születési súlya alapján is felállítható. Ennek alapján 2500 grammnál kisebb súlyú magzat születése esetén szintén koraszülésről van szó.

1.2.1. A koraszülés főbb epidemiológiai jellemzői

Az elmúlt években a koraszülés átlagos prevalenciája világszerte 11-12% volt; évente kb. 13-15 millió koraszülött jön világra (*Delnord 2015*). Európában a koraszülési arány 5-10% között van; hagyományosan a legkedvezőbb adatok az észak-európai országokban figyelhetők meg. Hazánkban az elmúlt években ez az érték 8,2-10,9% között alakult (*European Perinatal Health Report 2010; Molnár 2014*).

1.2.2. A koraszülés rizikófaktorai, kóreredete

A koraterhességi imminens vetéléses állapotok növelik a koraszülés kockázatát (*Weiss 2004*). Ilyenkor a szülészeti ellátásnak a fokozott koraszülés-kockázatra kell fókuszálnia.

A dohányzás, az elégtelen táplálkozás egyfelől fokozzák a koraszülés kockázatát, másfelől a magzati növekedést is hátráltathatják; megjegyzendő, hogy az obesitas ugyancsak emeli a koraszülés esélyét (*Hickey 1996; Ehrenberg 2009; Meis 1995*).

Bizonyos populációkban (pl. afroamerikai népesség) szignifikánsan magasabb a koraszülés valószínűsége (*Kistka 2007*). Ebben genetikai és szocioökonómiai faktorok játszhatnak szerepet.

A chronicus szájüregi gyulladás (parodontosis) a szájüregi anaerob baktériumok felszaporodásához vezet, mely aztán a későbbiekben a szervezetben gócként fog viselkedni, és ez növelheti a koraszülésre való hajlamot (*Goepfert 2004; Corbella 2016; Govindajaru 2015; Opacic 2019*).

Ismert, hogy a fejlődési rendellenességek általában növelik a koraszülés és az intrauterin retardatio valószínűségét (*Dolan 2007*); ezt egy 2014-ben publikált multicentrikus tanulmány is megerősítette (*Calzolari 2014*).

Az előzményben szereplő koraszülés a későbbi terhességekben fokozza a koraszülés kockázatát. Egyes vizsgálatok szerint előzetes koraszülést követően annak ismétlődési kockázata háromszor magasabb, mint az elsőre érett újszülöttet világra hozó terhesek koraszülés-rizikója (*Bloom 2001*).

A várandósság alatti fertőzések a prostaglandinok és más extracelluláris mátrixlebontó enzimek termelésének fokozódását eredményezik. A prostaglandin erős méhösszehúzó hatása közismert, és ez rendszeres méhtevékenység kialakulását idézheti elő. Az amnion idő előtti megrepedését az extracelluláris mátrix lebontására képes enzimek működése okozhatja (*Kemp 2014*). A becslések szerint az intrauterin fertőzés a koraszülések 30-40%-ának hátterében igazolható (*Burdet 2014*). A két leggyakoribb, méhen belüli fertőzést előidéző, fertőző ágens az *Ureaplasma urealyticum* és a *Mycoplasma hominis* (*Goldenberg 2008; Shim 2004*).

A méh fejlődési rendellenességei – az uterus leiomyomája, a többes terhesség, illetve a polyhydramnion – egyaránt a méh várandósság alatti túlfeszüléséhez vezethetnek (*Venetis 2014*). Ez a koraszülés-kockázat szignifikáns emelkedését okozza (*Ciavattini 2015; Pri-Paz 2012*).

1.2.3. A koraszülés okai

A koraszülés megindulása négyféle módon következhet be:

- koraszülés-indukció (anyai vagy magzati okból) per vias naturales vagy császármetszés útján,
- idő előtti méhtevékenység,
- idő előtti burokrepedés,
- többes terhességben bekövetkező koraszülés.

Goldenberg 2008-ban napvilágot látott dolgozatában a koraszülés-indukció arányát 30-35%-nak, az idő előtti méhtevékenységét 40%-nak, az idő előtti burokrepedését pedig 30-35%-nak igazolta (*Goldenberg 2008*). Fontos megjegyezni, hogy az asszisztált

reprodukciós technikák elterjedése és az ikerterhességek arányának emelkedése – szükségszerűen – a koraszülési arány emelkedéséhez vezetett (*Martin 2012*).

Az idő előtti méhtevékenység okaként három tényező jöhet szóba (*Goldenberg 2008*):

- arogeszteronmegvonás,
- oxytocin által történő indukció,
- decidualis aktiváció.

A fájástevékenység kialakulásában a legjelentősebb szerepe az intrauterin gyulladásos folyamatoknak lehet.

1.2.4. A koraszülés lehetséges következményei: újszülöttkori morbiditas és mortalitas

A koraszülés különös fontosságát a magas neonatalis mortalitas és morbiditas adja, mely mind egészségügyi, mind társadalmi szempontból komoly kihívás, és nagy jelentőséggel bír.

A koraszülés lehetséges rövid távú szövődményei (*Ramachandrappa 2010; Saigal 2008; Kim 2019*):

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

Respiratoricus szövődmények: IRDS (idiopathiás respiratoricus distress syndroma), bronchopulmonalis dysplasia (BPD), újszülöttkori apnoe

Cardiovascularis szövődmények: hypotensio, ductus arteriosus persistens (PDA), pulmonalis hypertensio

Gastrointestinalis szövődmények: táplálási nehézség, nekrotizáló enterocolitis (NEC)

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

Endocrin-egyensúlyzavarok: cortisolhiány, alacsony thyroxinszint.

Immunrendszeri működészavarok: nosocomialis fertőzések, immunhiányos állapotok

A koraszülés hosszú távú szövődményei:

Központi idegrendszeri szövődmények: cerebral palsy, agyi atrophia, fejlődésneurológiai zavarok, vakság, retinaleválás, myopia

Respiratoricus szövődmények: bronchopulmonalis dysplasi, légúti betegségek, asthma bronchiale

Cardiovascularis szövődmények: hypertonia

Gastrointestinalis szövődmények: rövidbél-szindróma, cholelithiasis

Metabolicus zavarok: növekedési zavarok, csökkent cukortolerancia, diabetes mellitus

Az elmúlt évtizedekben a koraszülöttek mortalitási és morbiditási mutatói látványosan javultak, különös tekintettel az 500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek túlélésére és életminőségére (*Upadhyay 2015; Singh 2007*).

1.2.5. A koraszülés kórismézése és terapiája

A koraszülés diagnosisának felállításához a kórelőzmény akkurátus felvétele, az idő előtti burokpedés hüvelyi feltárásban végzett megítélése, szükség esetén hüvelyváladék-minta levétele nélkülözhetetlen (*Molnár 2014*). A magzatvíz mennyiségének számszerű paraméterét, az *AFI értéket* (amniotic fluid index) ultrahangvizsgálattal lehet meghatározni.

A méhtevékenység kialakulása a méhszáj tágulásához vezethet, mely bimanuális vizsgálattal megítélhető és követhető (*Conde-Agudelo 2015*).

A magzati fibronectin az implantatio alatti intercelluláris adhaesio kialakulásában és a lepény decíduához történő rögzítésében játszik szerepet, de értékes prognosztikai

paraméter is lehet (Ridout 2016; Berghella 2019). Ha a fibronectinkoncentráció a cervicovaginalis váladékban meghaladja az 50 ng/ml-t, nagyobb eséllyel kell koraszülésre számítani (Lockwood 1991).

Jellemző, hogy több tényező együttes előfordulása eredményezi a koraszülést. A therápia egyik legfontosabb eleme a méhtevékenység blokkolása, mely időt adhat az idiopathiás respiratoricus distress syndroma megelőzése céljából alkalmazott, a magzat tüdőérését felgyorsító *steroidprophylaxis* hatásának kialakulására (Nijman 2016).

A tocolyticumok olyan méhizomlazító készítmények, melyek képesek a méhtevékenységet csökkenteni, akár teljesen megszüntetni. Míg korábban elsősorban az alkohol volt az egyik leggyakrabban alkalmazott tocolyticum, addig napjainkban elsősorban a magnézium és a betamimeticus szerek jelentik az elsődleges therapiás kezelést (Kayem 2012; Berger 2015).

A tüdőérést elősegítő *steroidprophylaxis* alkalmazása a 24-34. terhességi hét között indokolt akkor, ha egy héten belül bekövetkező koraszülés fenyeget (Molnár 2014). A kezelés optimális hatása 24 órán túl, de 7 napon belül áll fenn, ugyanakkor már 24 órán belül lezajló koraszülés esetén is érvényesül a magzati tüdőérlelő hatás. A *steroidprophylaxis*hoz többnyire betamethason (2x12 mg/48 óra) vagy dexamethason (4x6 mg/48 óra) alkalmazása javasolt.

Mivel a koraszülések leggyakoribb oka a méhen belüli fertőzés, ezért a megfelelő időben megkezdett antibiotikumkezelés ugyancsak nélkülözhetetlen eleme a therapiás protokollnak (Lamont 2015; McCubbin 2015). Fenyegető vagy megindult koraszülés esetén a háttérben felmerülő fertőzés súlyosságáról és progressziójáról a laboratóriumi paraméterek, a várandós testhőmérséklete, illetve a magzati szívfrekvencia ad tájékoztatást. A leggyakrabban alkalmazott antibiotikum fenyegető koraszülés esetén a penicillin.

1.2.6. A koraszülés vezetése

Koraszülés esetén elsődleges kérdés annak eldöntése, hogy a szülés végbemehet-e természetes úton, vagy esetleg császármetszés végzésére van szükség.

E kérdés megítélésének legfontosabb szempontjai (Molnár 2014):

- hányadik terhességről van szó (primiparitas),
- a magzat méhen belüli elhelyezkedése,
- terhességi kor,

- magzatok száma,
- magzatburok állapota,
- igazolható-e intrauterin fertőzés,
- anyai betegségek,
- előzményben szereplő méhműtét(ek).

1.2.7. A koraszülés kórereditének főbb genetikai vonatkozásai

A koraszülés bekövetkeztében genetikai és környezeti tényezők együttes hatása azonosítható (Demendi 2012). Bizonyított, hogy egyes családokban a koraszülés halmozott előfordulása genetikai tényezőkre vezethető vissza (Manuck 2016; Hoffman 1984).

Az ún. egy nukleotidot érintő polimorfizmusok (single nucleotide polymorphism; SNP) a DNS kódoló és nem kódoló szakaszainak változatai, melyek pontmutációk révén különböztethetők meg (Maher 2015). Mivel a koraszülés egyik leggyakoribb oka a méhen belüli fertőzés, így az intrauterin fertőzésekkel járó esetekben számos gyulladáscsökkentő citokin génjének vagy génjeinek polimorfizmusa igazolódott, mint a TNF α (TNF), az interleukin-6 (IL6), illetve az interleukin-4 (IL4) esetében (1. táblázat) (Demendi 2012).

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

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

A koraszülés háttérében felmerülő genetikai okok vizsgálatára megkíséreltek egy olyan „genetikai szűrőalgoritmust” kialakítani, mely a gyulladási reakciót mediáló gének (pl. citokinek) mellett az uteroplacentaris keringésben szerepet játszó gének (pl. alvadási faktorok génjei), az uteruskontraktilitást befolyásoló gének, valamint az oxidatív stressz mediálásában részt vevő gének (nitrogén-oxid-szintáz, kataláz génje) vizsgálatát egyaránt lehetővé teszi (Orsi 2007; Pereza 2014).

A koraszülés családi halmozódásában a genetikai hajlam és környezet sajátosságainak együttes vizsgálata adhat módot hiteles következtetésekre (Lunde 2007).

A rassz szerepét tekintve elsősorban az afroamerikai populációba tartozó nőkre vonatkozó vizsgálatok tudományos szempontból a legértékesebbek; az e népcsoportba tartozó nők körében a koraszülés valószínűsége szignifikánsan magasabb, mint a fehér populációban (Mendez 2014; Dunlop 2011).

A programozott sejthalál (apoptosis) a várandósság folyamatában meghatározó biológiai mechanizmus. A placenta várandósság alatti változásai, öregedése az apoptosis folyamatához kötődik (Heazell 2011). Ahogy már korábban kifejtésre került, az apoptosis regulációjában pro- és antiapoptoticus gének vesznek részt; az előbbi csoportból a BAX-, az utóbbiból a BCL2-gén a legmeghatározóbb jelentőségű. Ezek együttes, komplex vizsgálata festhet hiteles képet az apoptosis koraszülés kapcsán gyakorolt etiológiai hatásáról (De Falco 2001).

A méhlepény fiziológiás „öregedése” a terhesség természetes velejárója, funkciójának csökkenése a terminusközelben egyfajta „jelzésnek” tekinthető a magzat számára, hogy a méhen belüli fejlődés befejeződött. Az apoptoticus egyensúly megbomlása terhespathológiai kórképekben megfigyelhető; ilyen tekintetben a koraszülés mellett a méhen belüli növekedési visszamaradásnak, illetve a praeeclampsianak lehet jelentősége (Diplas 2009).

A koraszülés leggyakoribb okaként számontartott méhüri fertőzés kialakulásában egyéb biológiai mechanizmusok mellett az insulin-like growth factor rendszer is jelentős szereppel rendelkezhet (Rahkonen 2010). Feltételezhető, hogy a méhen belüli fertőzés által indukált magzati immunválasz befolyásolja az IGF-rendszer működését (Hansen-Pupp 2007; Wang 1992; Hellström 2016; Jones 1995).

A terhesség során a 11 β -HSD2 izoenzim által létrehozott *placentaris barrier* egyenirányítja a magzat anyai szteroidhormonokkal szembeni kitettségét (Tzschoppe 2009; Stewart 1999; Johnstone 2005; Myatt 2010; Struwe 2007).

Koraszülés esetén az alacsony születési súly a 11 β -HSD2 izoenzim elégtelen működésének is az eredménye. A magzatburokban található 11 β -HSD1 enzim szerepet játszik a szülés megindulásában; feedbackmechanizmus révén vesz részt a szülés megindításában; a kortizol a prostaglandinok metabolizmusát gátolja, termelődésüket serkenti, a 11 β -HSD1 aktivitásfokozódásához vezet (*Schoof 2001; Giannopoulos 1982*). A koraszülöttek a méhen belüli időszakban általában kifejezett anyai glükokortikoidexpozíciónak voltak kitéve, mely alacsony születési súlyukkal is összefüggésben állhat (*Marciniak 2011*).

1.3. A leiomyoma uteri általános klinikai jellemzői

A leiomyoma uteri a méh simaizom-eredetű daganata, mely vérzészavart, alhasi fájdalmat, esetleg meddőséget okozhat. Etiológiája összetett, genetikai, környezeti és endocrin tényezők egyaránt szerepet játszanak létrejöttében (*Okolo 2008*). Kialakulását környezeti és életviteli faktorok, illetve a rassz is befolyásolhatják (afroamerikai nők körében gyakoribb a leiomyoma uteri) (*Wei 2006; Marshall 1997*).

Leiomyoma uteri nagyobb eséllyel fordul elő még nem szült nők között, ami feltehetően a folyamatos, megszakítás nélküli (terhesség és szoptatás által nem megszakított) ösztrogénhatással állhat összefüggésben. Minél több várandósságot viselt ki egy nő, annál kisebb esélye van arra, hogy méhén leiomyoma alakuljon ki. További rizikófaktornak tekinthető a korai menarche, az időskori primiparitas, illetve az egyes terhességek közötti hosszabb (akár 10 évet meghaladó) időszak (*Faerstein 2001*).

A méh leiomyomájának incidenciája kapcsán rendelkezésre álló adatok nagy szórást mutatnak; az irodalmi források nagyjából 30-70% között incidenciatételeket említenek (*Cramer 1990*). A termékeny életszakaszban az életkor és a leiomyoma előfordulási gyakorisága egyenes arányban áll egymással.

A terhesség alatt a myomák „viselkedésére” nincsenek általános érvényű szabályok; az első harmadban méretük inkább növekszik, később azonban méretbeli zsugorodásuk figyelhető meg (*Hammoud 2006*).

A rizikófaktorok között kiemelkedő fontosságú az elhízás; 70 kg feletti testsúly esetén háromszor nagyobb eséllyel alakulhat ki leiomyoma, mint 50 kilogramm alatti

testsúly esetén (*Shikora 1991*). Az obesitasra jellemző tartós ösztrogéndominancia, melyet az androgének fokozott ösztrogénné történő átalakulása eredményez, a leiomyoma uteri kialakulásának kedvező endocrin környezetet alakít ki.

A diabetes mellitus, illetve a hypertonia olyan chronicus betegségek, melyekben a gyakran megjelenő obesitas insulinrezisztencia kialakulásához vezet, és ez fokozott IGF1-aktivitást, illetve magasabb serumandrogénszintet eredményezve járulhat hozzá a leiomyoma kialakulásához (*Wise 2005*).

1.3.1. A leiomyoma uteri klinikai megjelenése, tünetei, szövődményei

A kórkép kórélettani háttere egészében feltáratlan, az azonban biztosra vehető, hogy a genetikai hajlam, a hormonális háttér és bizonyos növekedési faktorok vezetnek a leiomyoma kialakulásához (*Fleischer 2008; Ciavattini 2013*).

Lokalizáció alapján a leiomyoma uteri több típusa különböztethető meg: intramuralis daganat esetén a myoma az uterus falában helyezkedik el (*leiomyoma intramurale*). A méh hashártyaborítéka alatt található daganatot subserosus, míg közvetlenül az endometrium alatt fekvő tumort submucosus myomagöbnek nevezünk (*leiomyoma subserosum; leiomyoma submucosum*).

Előfordul, hogy a myomagöb növekedése során elkülönül az uterus testétől, és csak egy vékony nyélen kapcsolódik hozzá; ilyenkor *leiomyoma pendulum*ról beszélhetünk. A méhnyak-méhtest határról kiinduló göbök a ligamentum latum lemezei közé terjedhetnek (*leiomyoma intraligamentare*).

A myomagöbök tünetei közül a leggyakoribb a rendellenes méhúri vérzés, melyre a menses időtartamának megnyúlása, illetve a vérvesztés fokozódása jellemző. Utóbbi olyan mértéket is ölthet, hogy vashiányos anaemia alakul ki (*Gupta 2008*).

Másik jellegzetes tünete az alhasi fájdalom, ám ahogy a vérzészavar, úgy ez sem tekinthető pathognosticusnak. A kismedencei fájdalom a myomagöbnek megfelelő területen a legkifejezettebb, ám nem ritka, hogy a fájdalom a hátba, esetleg gáttájjra is kisugárzik (*Papp 2007; Han 2014*).

További következmény lehet a kismedencei szervek compressiója, mely a vizelet- és széklettartás zavarához is vezethet.

Mivel napjainkban a nők egyre idősebb életkorban vállalkoznak terhességre, szükségszerűen nő azon esetek száma, melyekben a várandósság leiomyoma uterihez társulva alakul ki. Ez túl azon, hogy a terhesség kiviselését nehezítheti, sokszor már annak létrejöttét is megakadályozhatja (5-10%) (Dogan 2016; Villot 2015).

A benignus méhdaganat az eseteknek csak kb. 0,1-0,3%-ában mutat malignus transformatiót (leiomyosarcoma kialakulása) (Montague 1965).

1.3.2. A leiomyoma uteri diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája

A méh myomája képalkotó eljárások segítségével kórismézhető biztonsággal. Ezek közül a mindennapi gyakorlatban az ultrahangtechnika a legelterjedtebb; transabdominalis és transvaginalis formája együtt adja a leghitelesebb képet a myomagöb(ök) fő jellemzőiről.

Egyes esetekben szükséges lehet a leiomyoma pontos lokalizációjának megítéléséhez még megbízhatóbb képalkotó módszer; az MR-vizsgálat (magnetic resonance imaging) a myomák méhnyálkahártyától való pontos távolságának meghatározásában nyújthat többletinformációt, de hatékony a tumor környező szervekhez való viszonyának pontos meghatározásában is (Shwayder 2014; Duvnjak 2016).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a leiomyosarcoma elkülönítése a legfontosabb; ezt teljes biztonsággal csak a szövettani vizsgálat garantálja (laparotomia; fractionalt curettage) (Goto 2002). Ugyanez érvényes az endometriumcarcinomára; ezen esetben az egészségügyi küret biztos szövettani elkülönítést tesz lehetővé.

Az ovarium malignomái elsősorban a subserosus lokalizációjú myomák kórismézését nehezíthetik meg. Az elkülönítő kórismézésben az ultrahang, a Doppler-flowmetria, illetve a computertomographia nyújthat biztos támpontot (McLucas 2008).

Az adenomyosis uteri és a leiomyoma egymástól a transvaginalis ultrahangvizsgálattal, valamint – esetlegesen – MR-technika segítségével különíthető el (McLucas 2008).

1.3.3. A leiomyoma uteri terapiája

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

A gyógyszeres kezelés lehetőségei közül a fogamzásgátló tabletták, gesztagénszármazékok, progeszteronreceptor-antagonisták (pl. *mifepristone*) jönnek szóba. Az utóbbi néhány évben új és hatékony konzervatív therapiás opciót jelenthetnek a szelektív progeszteronreceptor-modulátorok (selective progesterone receptor modulator; SPRM) (pl. uliprisztál-acetát [Esmya]; asoprisnil), melyek folyamatosan növekvő szerepet játszanak a leiomyoma konzervatív kezelésében (*Chwalisz 2007; Friedman 1991*).

A sebészi kezelés kapcsán a hysterectomia és a myomectomy a két szóba jöhető eljárás (*Farquahar 2002*). Előbbi hasi (laparotomia vagy laparoscopia) és hüvelyi úton egyaránt elvégezhető, a tumor lokalizációjától, nagyságától, illetve a páciens állapotától, alkatától (pl. obesitas) függően. A myomaenucleatio (myomectomy) a méh megkímélése révén a későbbi terhesség(ek) lehetőségét biztosítja. A beavatkozás hysteroscopia, laparoscopia vagy laparotomia útján végezhető el (*Luciano 2009; Sangha 2015*).

A főleg laparoscopia útján végzett *myolysis* lényege, hogy a tumor vérellátását fókuszált, nagy energiaforrás segítségével blokkolják, és ez a myomagöb destrukcióját okozza (*Goldfarb 2008*).

Az *arteria uterina embolisatiója* (*uterine artery embolization; UAE*) lényege, hogy röntgenvezérléssel mindkét oldali arteria uterinába triszakril-zselatin-mikroszemcséket vagy polivinil-alkohol-partikulumokat juttatnak, és ez az occlusiójukat okozza (*Kwan 2015*); erre laparoszkoós eljárás révén is sor kerülhet (*laparoscopic uterine artery occlusion; LUAO*) (*Holub 2004*).

Az *MR-vezérelt ultrahang* (*MRI-guided focused ultrasound; MRgFUS*) fókuszált hőenergia segítségével a leiomyoma roncsolását coagulációs necrosis révén idézi elő. Az MR-technika az ultrahanghullámok fókuszálásában, illetve a myomagöb szöveti hőmérsékletének megítélésében nyújt segítséget (*Han 2013*).

1.3.4. A leiomyoma kórereditének főbb genetikai vonatkozásai

Noha eddig még nem azonosítottak az izoláltan (nem szindróma részeként) jelentkező méhleiomyoma kialakulásáért felelős gént, a számos tanulmányban leírt családi halmozódás valószínűsíthetővé teszi a genetikai determináció létezését (*Alam 2003*).

Az apoptoticus gének (BCL2 és BAX) kóroki szerepe a leiomyoma uteri hátterében

A daganatok növekedését általában a sejtgyarapodás és az apoptózis (sejthalál) közötti egyensúly határozza meg; nincsen ez másképp a leiomyoma esetében sem. A daganatnövekedés a fokozott sejtosztódás és/vagy a csökkent apoptoticus aktivitás következménye (Heazell 2011). Az apoptoticus aktivitás az apoptosist segítő és gátló gének működésének egyensúlya révén alakul ki; előbbi csoportból a BAX, utóbbiból a BCL2 rendelkezik a legmarkánsabb biológiai hatással. Korábbi vizsgálatok már felvetették, hogy leiomyoma uteri esetén az apoptoticus gének aktivitása megváltozik (Wu 2002; Matsuo 1997; Görük 2018), bár ezt nagy beteganyagban még nem bizonyították. Az irodalmi adatok nem egységesek; mind a pro- mind az antiapoptoticus aktivitás megváltozására vonatkozó adatok publikálásra kerültek, de olyan eredmények is napvilágot láttak, melyek az apoptoticus aktivitás változatlanságát igazolták (Bourlev 2003; Dixon 2002).

Az IGF2 az egyik legfontosabb növekedési tényező, melynek myomanövekedést fokozó hatását több vizsgálat is felvetette, ám ezt sem élettanilag, sem klinikailag nem sikerült bizonyítani (Rainho 1999; Hsieh 2010).

A myometriumsejtek myofibroblastsejtté történő átalakulása a myomaképződés fontos állomása (Axel 2001). A retinoidok (A-vitamin-származékok) számos szövet extracelluláris mátrixának kialakításában részt vesznek. Az e működést reguláló retinolszignalizációs rendszer egyes génjeinek expresszióváltozását myomaszövetben is igazolták (Catherino 2004). A táplálékkal felvett retinoidok a sejtekbe az ún. *cellular retinol-binding protein* (CRBP) révén jutnak be (Axel 2001). Intracellulárisan a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek révén alakul át (Zaitseva 2007).

A méhizomsejtekben a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul. Amennyiben ezen enzimek aktivitása csökken, mérséklődni fog a sejtek retinsavtartalma, ami a myomasejtek extracelluláris mátrixának átalakulásában érvényesíti hatását (Molotkov 2003). A retinoidok tumorszuppresszor hatását a klinikai onkológia is rendszeresen használja.

A daganatok növekedése jó vérrellátást igényel, ami intenzív angiogeneticus aktivitást feltételez. Ez elsősorban a VEGF, az EGF, a TGFB2, valamint a PDGF (platelet-derived growth factor) fokozott aktivitása révén valósul meg (Tal 2014).

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- BAX
 - BCL2
 - VEGFA (vascular endothelial growth factor A)
 - endoglin
 - PLGF (placental growth factor)
-
- Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?
 - Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?
 - Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?
 - Mutat-e összefüggést a gestációs kor alakulásával a vascular endothelial growth factor A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?
 - Van-e kapcsolat méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogeneticus és az apoptoticus aktivitás között?

2.2. Koraszülés

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

- BAX

➤ BCL2

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

2.3. Leiomyoma uteri

Az elvégzett génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének:

➤ BAX

➤ BCL2

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

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

3.1.1. Beteganyag

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 IUGR-ben szenvedő újszülött születése során nyert placenta-szövetminta génexpressziós aktivitását hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születésekor nyert méhlepény-szövetminta génexpressziós aktivitásához. Azon esetekben, melyekben szövettani mintavétel történt, számos klinikai információ gyűjtésére is sor került:

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

Az IUGR kórisméjében határértéknek a becsült magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket a kórkép súlyossági foka alapján 0-5 percentilis, illetve 5-10 percentilis közé eső testsúlyértékeik alapján soroltuk két csoportba. (A szakirodalomban a súlyos intrauterin retardatio tekintetében a 3 és 5 percentilis határérték egyaránt előfordul.)

Vizsgálatainkból kizártuk azokat az eseteket, melyekben az IUGR okaként intrauterin infectio, congenitalis malformatio, anyai alultápláltság, többes terhesség, esetleg a méhlepény vagy a köldökzsinór valamilyen organicus eltérése volt igazolható.

A szülés módja alapján a placentaris szövetminták analízise kapcsán nyert eredményeket egységesen értékeltük.

3.1.2. Méhlepényszöveti mintavétel

A méhlepényből történt mintavétel során kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig –70 °C-on tároltunk.

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor. A placentaszöveti mintavételre a várandósok részletes tájékoztatását követően, írásos beleegyezésük birtokában került sor.

3.1.3. Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés

A következő gének expressziós analízisére került sor:

- BAX
- BCL2
- VEGFA (vascular endothelial growth factor A)
- endoglin
- PLGF (placental growth factor)

A vizsgált gének placentaris génexpressziós aktivitását viszonyítottuk az eutróf kontrollesek expressziós értékeihez. Összehasonlítottuk az IUGR súlyos (0-5 percentilis súlytartomány), valamint enyhe (5-10 percentilis súlytartomány) eseteiben meghatározható génexpressziót, csakúgy, mint a méhen belüli növekedési visszamaradással világra jött fiú és leány újszülöttek esetén észlelhető placentaris génaktivitás-értékeket. A VEGFA-t az IUGR-ben szenvedő újszülötteknél a szüléskor fennálló gestatiós kor függvényében is vizsgáltuk.

A méhlepénymintákból Quick-RNA microprep kit (Zymo Research) révén az RNS-állományt kinyertük, és koncentrációját NanoDrop spektrofotométer (NanoDrop) segítségével meghatároztuk. A reverz transcriptiót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5 µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV reverse transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42 °C-on inkubáltuk, ezt követően az enzimet 70 °C-on 15 percig inaktiváltuk.

A reverz transcriptiók reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valós idejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primerek megtervezésére Primer Express Software (Applied Biosystems) segítségével került sor. A primerek szekvenciáit a 2. táblázat tartalmazza. A valós idejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol génspecifikus forward és reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master Mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valós idejű PCR reakcióra MX3000 real-time PCR-készülék (Stratagen) segítségével került sor. Az alkalmazott program a következő volt: 40 ciklus, 95 °C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primerbekapcsolódás, lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi *β-actin*-génhez (egy esetben *GADPH*-génhez is) normalizáltuk.

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

2. táblázat. A vizsgált génekkel végzett real-time PCR-kísérletekben használt primerszekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
BCL2 (NM_000633)	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
BAX (NM_004324)	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC -3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
VEGFA (NC_000006)	5'-TGCAGATTATGCGGATCAAACC-3'	5'-TGCATTACATTTGTTGTGCTGTAG-3'
Endoglin (NM_000118)	5'-CCACTGCACTTGGCCTACA-3'	5'-GCC CAC TCAAGG ATCTGG-3'
PLGF (NC_0000149)	5'-CCCAGCATCTGCAAAGCTC-3'	5'-GTCAATGTACAGCTGCCGCA-3'
β-actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
GADPH (JN038570)	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGT-3'

A méhlepény-szövetmintákon az egyes vizsgált gének expressziós aktivitásának kiszámításához kétmintás t-próbát használtunk (konfidenciaintervallum: 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch–Satterthwaite-korrekciónal végeztük.

A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük:

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

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

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

3.2. Koraszülés

3.2.1. Beteganyag

Vizsgálataink beteganyagát a 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán világra jött 104 koraszülött jelentette, akiknek születését követően placenta-szövetmintát vettünk génexpressziós vizsgálat céljából. Ezen túlmenően számos klinikai és demográfiai adat felvételére is sor került, melyek a génexpressziós vizsgálatok eredményeinek értelmezésében voltak segítségünkre. Azon eseteket vontuk be vizsgálatainkba, melyekben a várandósság a 37. gestációs hét előtt ért véget és/vagy az újszülött születési súlya 2500 grammnál alacsonyabb volt. Az indukált koraszülés esetein túl kizártuk azon várandósságokat is, melyekben a koraszülés többes terhességhez, fejlődési rendellenességhez, a placenta tapadási vagy beágyazódási rendellenességéhez, esetleg a várandós veleszületett genitális fejlődési rendellenességéhez társult.

A nyert méhlepényszöveti minták feldolgozásakor a szülés módja nem volt releváns szempont.

A következő klinikai adatok gyűjtésére került sor:

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

3.2.2. Méhlepényszöveti mintavétel

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

A vizsgálatokra érvényes kutatásetikai engedély birtokában került sor; a mintavételhez a várandósok írásban járultak hozzá.

3.2.3. Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés

A génexpressziós vizsgálatok során vizsgált gének a következők voltak:

- BAX
- BCL2

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

A reverz transcriptiós reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valós idejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primer megtervezésére a Primer Express Software (Applied Biosystems) alkalmazásával került sor. A primerek szekvenciáit a 3. táblázat tartalmazza. A valós idejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol génspecifikus forward és reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master Mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. A PCR reakciók során alkalmazott program a következő volt: MX3000 real-time PCR-készülék (Stratagen) segítségével 40 ciklus, 95 °C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primerbekapcsolódás,

lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi β -actin-génhez normalizáltuk.

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

3. táblázat. A vizsgált génekkel végzett real-time PCR-kísérletekben használt primerszekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
BCL2 (NM_000633)	5'- ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
BAX (NM_004324)	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC - 3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
β-actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

A méhlepény-szövetmintákon a vizsgált gének expressziós értékeinek kiszámítása kétmintás t-próba segítségével történt (konfidenciaintervallum: 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch–Satterhwaite-korrekciónal végeztük.

A génextpressziós értékek értelmezésére a következők alapján került sor:

- (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 és > -1 , $p < 0,05$.

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

A demográfiai és klinikai adatok analízise a matematikai statisztika eszköztárával az SPSS programcsomag segítségével történt. Többdimenziós eljárásaként logisztikus regressziót – dichotóm függő változóink miatt –, varianciaanalízist (ANOVA) és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén fogalmaztunk meg.

3.3. Leiomyoma uteri

3.3.1. Beteganyag

Vizsgálatainkban a 2010. május 1. és 2011. október 31. között a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 101, leiomyoma uteri miatt műtéten átesett betegről származó szövetminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk a kontrollesetektől nyert szövetminták génexpressziós értékeihez. Utóbbi 110 esetben egyéb (nem onkológiai) indikáció miatt történt méheltávolítás. A leiomyoma uteri preoperatív kórisméjének felállítására bimanuális és ultrahangvizsgálat segítségével került sor. A génexpressziós vizsgálati eredmények értékelése tekintetében a végzett műtét típusa (hüvelyi méheltávolítás, hasi méheltávolítás, myomectomy) alapján nem tettünk különbséget. A műtéti preparátumon végzett szövettani vizsgálat erősítette meg a praeoperatív diagnózist, és a génexpressziós vizsgálati eredmények értékelésénél csak azokat az eseteket vettük figyelembe, melyekben a pre- és postoperatív kórisme megegyezett. A kontrollesetek vonatkozásában ugyanezt a szempontot érvényesítettük.

A génexpressziós vizsgálatok mellett a következő klinikai adatokat gyűjtöttük:

- életkor
- leiomyoma uterire vonatkozó családi előzmény
- menarche időpontja
- terhességek száma, illetve szülések száma és módja
- a terhesség(ek)et követően a lactációs időszak(ok) (összesített) hossza

- sikertelen terhességek (spontán vetélés, missed abortion, méhen belüli elhalás)
- orális anticoncepciensek alkalmazása és annak hossza (összesen)
- a műtét előtti ultrahangvizsgálat tartalma
- a myomagöbök száma, mérete és elhelyezkedése
- az elvégzett műtét típusa
- a szövettani vizsgálat eredménye
- az előzményben szereplő terhességek összesített hossza (Várandósságoként átlagosan 37 hétnyi gestatiós időtartammal kalkuláltunk. A spontán vetéléssel vagy terhességmegszakítással végződött terhességek időtartamát – tekintettel rövidségükre – nem vettük figyelembe.)

3.3.2. Myomaszövet-mintavétel

Myomectomy esetén az eltávolított daganatból – lehetőség szerint $1 \times 1 \times 1$ cm (1 cm^3) nagyságú szövetmintát nyertünk, melyet a genetikai vizsgálat elvégzéséig $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ -on tároltunk. Amennyiben több myomagöb eltávolítására került sor, minden eltávolított tumorból mintát nyertünk, és ezek génexpressziós értékeinek átlagát vettük végső értéként figyelembe. Méheltávolítás esetén – ha erre mód volt – a szövetmintát a myomagöbökben nyertük; amennyiben a leiomyoma környezetétől nem volt jól elhatárolható, kb. $6\text{-}8 \text{ cm}^3$ térfogatú méhizomszövetet távolítottunk el a fundus uteri területéről. Kontrollként $2 \times 2 \times 2$ cm-es méhszövetmintákat használtunk, melyeket szintén az uterus fundusából rezezáltunk.

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

3.3.3. Génexpressziós vizsgálatok és statisztikai elemzés

A génexpressziós vizsgálatokkal vizsgált gének:

- BAX
- BCL2

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

A reverz transcriptiók reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valós idejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (a primerek szekvenciáit az 4. táblázat tartalmazza). A valós idejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol génspecifikus forward és reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master Mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valós idejű PCR reakcióra MX3000 real-time PCR-készülék (Stratagen) segítségével a következő program szerint került sor: 40 ciklus, 95 °C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primerbekapcsolódás, lánchosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. Minden egyes gén relatív expresszióját az emberi β-actin- és GAPDH-génekhez normalizáltuk.

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

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

4. táblázat. A vizsgált génekkel végzett real-time PCR-kísérletekben használt primerszekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
BCL2 (NM_000633)	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
BAX (NM_004324)	5'-CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC-3'	5'-GAGGCCGTCCCAACCAC-3'
β-actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'
GADPH (JN038570)	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGT-3'

A génexpressziós eredmények feldolgozása kétmintás t-próba alkalmazásával történt (konfidenciaintervallum: 95%). A szabadsági fokokat Welch–Satterhwaite-korrekciónal határoztuk meg.

A kapott génexpressziós értékek értelmezése a következő módon történt:

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

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

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

4. EREDMÉNYEK

4.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

4.1.1. Klinikodemográfiai adatok

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttet világra hozó várandósok életkori mediánértéke (30,8±4,3 év) és a kontrollcsoport (eutróf újszülöttet szülő várandósok) életkori mediánértéke (31,4±3,1 év) között szignifikáns különbség nem igazolódott ($p>0,05$).

Ugyancsak nem igazoltunk szignifikáns különbséget az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek végén (36±3,1 hét) és az eutróf terhességek (kontroll) kapcsán (38±1,8 hét) meghatározható gestációs korértékek között ($p>0,05$).

Az IUGR-rel járó, illetve eutróf terhességek esetén a várandósok terhesség alatti súlygyarapodásában, illetve a body mass indexük (BMI) változásában szignifikáns különbséget igazoltunk: (10,9 kg vs. 14,8 kg) (4,1 kg vs. 5,3 kg) ($p<0,05$).

A 101 méhen belüli növekedési retardációval világra jött újszülött esetén a nemi megoszlás (fiú-leány arány) 0,58-nak, míg a kontrollcsoportban 1,09-nek bizonyult ($p<0,05$).

Súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradás az esetek 30,7%-ában fordult elő ($n=31$), szemben az enyhébb (5-10 percentilis) fokú IUGR 69,3%-os arányával ($n=80$).

Amennyiben a terhesség során a várandós súlygyarapodása 3-9, illetve 14-17 kilogramm közé esett, szignifikánsan gyakrabban fordult elő a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb formája (újszülött: 0-5 percentilis), mint azon esetekben, melyekben a várandósság alatti testsúlynövekedés 10-13 kg közötti volt ($p<0,05$).

A várandós születési súlya szignifikánsan alacsonyabb volt azon esetekben, melyekben az újszülött súlyos fokú IUGR-ben szenvedett, szemben az enyhe fokú méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttet világra hozó nők születésisúly-értékeivel (medián: 2830±230 gramm vs. 3120±195 gramm) ($p<0,05$).

Az IUGR-rel járó terhességek 38,6%-a természetes szüléssel (per vias naturales) (39 eset) ért véget, szemben a többi 62 esettel (61,4%), melyekben császármetszésre került sor ($p < 0,05$). A 62 császármetszés több mint 60%-ában (66,1%; 41 eset) a műtétre a fenyegető intrauterin asphyxia miatt került sor, míg a kontrollcsoportban ez a műtéti indikáció az esetek 45,2%-ában (23 eset) volt igazolható.

4.1.2. Génexpressziós eredmények

4.1.2.1. A BAX- és a BCL2-gének placentalis génexpressziója IUGR esetén az eutróf kontrollcsoporthoz viszonyítva

A proapoptoticus BAX-gén placentalis génexpressziójában szignifikáns működésváltozás nem volt igazolható, ugyanakkor az antiapoptoticus hatású BCL2-gén IUGR esetén szignifikáns alulműködést mutatott (5. táblázat).

5. táblázat. A BAX és a BCL2 génexpressziós mintázata IUGR esetén eutróf újszülöttek lepényszöveti génexpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	Génexpressziós változás
BAX	3,18±0,63	4,04±0,67	-0,86±0,39	0,13	működésében nem változott
BCL2	4,48±0,82	6,32±0,86	-1,84±0,81	-1,83	alulműködött

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

4.1.2.2. A VEGFA-gén placentalis génexpressziója az eutróf kontrollcsoport placentalis génexpressziójához képest

Az IUGR eseteiben a VEGFA-gén az eutróf magzatok placentalis génexpressziójához képest szignifikáns túlműködést mutatott (6. táblázat).

6. táblázat. A VEGFA génexpressziós mintázata IUGR és eutróf terhességek esetén

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

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: β -actin

** Kontrollgén: GAPDH

4.1.2.3. Az endoglin (CD105) gén placentalis génexpressziója IUGR esetén az eutróf kontrollcsoport placentalis génexpressziójához képest

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az endoglin gén méhlepényi aktivitása az eutróf kontrollesekhez képest szignifikáns túlműködést mutatott (7. táblázat).

7. táblázat. Az endoglin génexpressziója intrauterin retardációval járó terhességekben az eutróf kontrollesetek placentaris génexpressziós aktivitásához képest

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

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

4.1.2.4. A placental growth factor (PLGF) gén placentaris génexpressziójának alakulása IUGR esetén az eutróf kontrollcsoport placentaris génexpressziójához képest

Az intrauterin retardációban szenvedő magzatok méhlepény-szövetmintáiban a PLGF génexpressziós aktivitását tekintve az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest szignifikáns aktivitáskülönbséget nem mutattak (8. táblázat).

8. táblázat. A PLGF génexpressziós aktivitása intrauterin retardatio esetén az eutróf kontrollesetek génexpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	Génexpressziós változás
PLGF	3,68±0,76	2,34±0,56	1,34±0,78	0,92	működésében nem változott

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

4.1.2.5. Az apoptosist és az angiogenezist szabályozó gének placentalis aktivitásának alakulása IUGR esetén

A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosigátlás csökkenése alakult ki. Az apoptosis szabályozásában részt vevő proapoptoticus BAX-gén működésében változást nem mutatott. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentalis aktivitása növekedett, ám ezzel párhuzamosan az angiogeneticus VEGFA-gén méhlepényi aktivitása is kifejezettebbé vált (9. táblázat).

9. táblázat. Az apoptosist és angiogenezist szabályozó gén placentalis aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradás esetén

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BAX	3,18±0,63	4,04±0,67	-0,86±0,39	0,13	működésében nem változott
BCL2	4,48±0,82	6,32±0,86	-1,84±0,81	-1,83	alulműködött
VEGFA	3,24±0,72	1,27±0,7	1,97±0,41	1,36	túlműködött
VEGFA*	4,02±0,68	1,76±0,81	2,26±0,77	1,56	túlműködött
endoglin	5,02±0,63	2,57±0,59	2,45±0,73	1,69	túlműködött
PLGF	3,68±0,76	2,34±0,56	1,34±0,78	0,92	működésében nem változott

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: GAPDH

4.1.2.6. A BAX- és BCL2-gén placentalis génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhébb (5-10 percentilis) intrauterin retardatio esetén

A méhen belüli retardatio súlyosabb és enyhébb eseteiben a BAX- és a BCL2-génekre vonatkozóan szignifikáns működésváltozást nem igazoltunk (10. táblázat).

10. táblázat. A BAX- és BCL2-gén expressziója enyhe fokú és súlyos méhen belüli növekedési visszamaradás esetén (A: 5-10 percentilis tartományban enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis tartományban súlyos IUGR)

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α -érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BAX	4,32 \pm 0,46	3,76 \pm 0,30	0,56 \pm 0,28	0,38	működésében nem változott
BCL2	6,92 \pm 0,58	5,7 \pm 0,64	1,22 \pm 0,53	0,84	működésében nem változott

A: 5-10 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

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

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

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

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$: szignifikáns különbség)

4.1.2.7. A VEGFA-gén placentalis génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhe fokú (5-10 percentilis) méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis súlytartomány) a placentaminták VEGFA-gén-expressziója a kórkép enyhébb formájában (5-10 percentilis súlytartomány) szenvedő újszülöttek génexpressziós aktivitásához képest szignifikáns különbséget nem mutatott (11. táblázat).

11. táblázat. A VEGFA génexpressziója enyhe fokú és súlyos méhen belüli növekedési visszamaradás esetén (A: 5-10 percentilis tartományban enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis tartományban súlyos IUGR) két kontrollgénhez viszonyítva (* β -actin-kontrollgén; **GADPH-kontrollgén)

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

A: 5-10 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

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

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

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

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

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

$n_A = 61$; $n_B = 40$

($p < 0,05$: szignifikáns különbség)

*Kontrollgén: β -actin; **Kontrollgén: GADPH

4.1.2.8. Az endoglin gén placentalis génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhe fokú (5-10 percentilis) méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az eutróf újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb és enyhe fokú eseteiben az újszülöttektől származó méhlepényszöveti mintákban az endoglin génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget nem mutatott (12. táblázat).

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

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

A: 5-10 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

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

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

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

$n_A = 61; n_B = 40$

($p < 0,05$: szignifikáns különbség)

4.1.2.9. A PLGF-gén placentalis génaktivitása súlyos (0-5 percentilis) és enyhe fokú (5-10 percentilis) méhen belüli növekedési visszamaradás esetén újszülöttek méhlepényi génaktivitásához képest

A súlyos (0-5 percentilis) méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentalis PLGF-gén-expressziója az enyhébb fokú (5-10 percentilis) IUGR-ben szenvedő újszülöttek placentalis génexpressziós értékéhez képest szignifikáns csökkenést mutatott (13. táblázat).

13. táblázat. A PLGF-gén expressziója az IUGR enyhébb és súlyosabb eseteiben (A: 5-10 percentilis tartományban enyhe IUGR; B: 0-5 percentilis tartományban súlyos IUGR)

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

A: 5-10 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

B: 0-5 percentilis tartományba eső újszülöttektől származó lepényminta

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

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

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

$n_A = 61; n_B = 40$

($p < 0,05$: szignifikáns különbség)

4.1.2.10. A BAX- és a BCL2-gének placentalis expressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a retardált leány újszülöttek méhlepényi génexpressziójához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek placentalis BAX- és BCL2-gén-expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (14. táblázat).

14. táblázat. A BAX- és a BCL2-gének expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepényszövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentalis génexpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

Gén neve	$\Delta Ct_{fiú} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{leány} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BAX	3,26±0,24	2,65±0,56	0,69±0,34	0,47	működésében nem változott
BCL2	3,32±0,76	2,42±0,66	0,90±0,67	0,62	működésében nem változott

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepényminta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepényminta

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

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

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

$n_{leány} = 64$; $n_{fiú} = 37$

($p < 0,05$: szignifikáns különbség)

Kontrollgén: β -actin

4.1.2.11. A VEGFA-gén placentalis expressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a retardált leány újszülöttek méhlepényi génexpressziójához képest

Az IUGR-ben szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek méhlepényszöveti VEGFA-gén-expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (15. táblázat).

15. táblázat. A VEGFA-gén expressziója fiú újszülöttektől származó méhlepény-szövetmintákon a leány újszülöttektől származó placentaris génextpressziós aktivitáshoz képest (A: fiú újszülöttek; B: leány újszülöttek)

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

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepényminta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepényminta

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

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

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

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

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

$n_{leány} = 61; n_{fiú} = 40$

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: β -actin; **Kontrollgén: GADPH

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

Az IUGR-ben szenvedő leány, illetve fiú újszülöttek esetében az endoglin génextpressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (16. táblázat).

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

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

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepényminta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepényminta

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

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

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

$n_{leány} = 64; n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

4.1.2.13. A PLGF-gén placentalis expressziója intrauterin retardációban szenvedő fiú újszülöttekben a retardált leány újszülöttek méhlepényi génexpressziójához képest

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiú újszülött esetén a méhlepényi PLGF-gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott (17. táblázat).

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

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

A: fiú újszülöttektől nyert méhlepényminta

B: leány újszülöttektől nyert méhlepényminta

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

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

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

$n_{leány} = 64; n_{fiú} = 37$

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

4.1.2.14. A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentalis VEGFA-gén-expressziója a gestációs kor függvényében

Az intrauterin retardatio 33. terhességi hét előtt kialakuló eseteiben a placentalis VEGFA-gén-expresszió az eutróf kontrollesek méhlepényi génexpressziós értékeihez képest szignifikáns túlműködést mutatott, csakúgy, mint a 33-37. gestációs hét között, illetve a 37. terhességi hét után kialakuló, méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességek esetén (18. táblázat).

18. táblázat. Az IUGR-ben szenvedő újszülötteknél a VEGFA placentaris génexpressziója az eutróf újszülöttektől nyert méhlepény-szövetminták génexpressziós aktivitásához képest a gestatiós kor függvényében

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

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

p<0,05: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

(Két esetben a pontos gestatiós kor nem állt rendelkezésre.)

4.2. Koraszülés

4.2.1. Klinikodemográfiai adatok

A koraszülő nők életkori mediánértéke (30,7 \pm 5,20 év) az érett újszülöttet világra hozó nők életkori mediánértékéhez (31,45 \pm 3,12 év) képest szignifikáns különbséget nem mutatott (p>0,05).

A koraszüléssel végződő várandósságokban a szüléskor fennálló gestatiós kor mediánértéke 32,8 \pm 3,7 hét volt. 14 esetben a terhesség a 24-28. héten (13,5%), 18 esetben a 28-32. hét között (17,3%), míg 71 esetben (68,3%) a 33-37. gestatiós hét között ért véget (további egy esetben a gestatiós kor bizonytalan volt, így a kórismét a 2500 gramm alatti születési súly alapján állítottuk fel).

A koraszülő nők terhesség alatti testsúlygyarapodása szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az érett újszülöttet világra hozó nők várandósság alatti hízása (11,6 \pm 4,6 kg vs. 14,7 \pm 2,6 kg) (p<0,05). Érdekes módon ugyanakkor a terhesség előtti body mass index a koraszülöttet, illetve érett újszülöttet világra hozó nők esetén szignifikáns különbséget nem mutatott (BMI_{koraszülő nők}: 21,2 \pm 3,72; BMI_{érett újszülöttet szülő nők}:

23,3±2,92; $p>0,05$).

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

A fiú-leány arány a koraszülöttek között 0,89-nek (55 leány, 49 fiú), az érett újszülöttek között 1,09-nek (67 leány, 73 fiú) bizonyult ($p>0,05$).

A 104 vizsgált esetből 15 esetben (14,4%), a koraszülésre nézve pozitív előzmény (legalább egy koraszülés) volt igazolható. A kontrollcsoportban mindössze 6 esetben (4,3%) fordult elő koraszülés az előzményben ($p<0,05$).

A koraszülő nők 17,2%-a maga is koraszülöttként jött világra (7/41 eset) (erre vonatkozó adat 41 esetben állt rendelkezésre). Az érett újszülöttet szülő nők 8,7%-a volt maga is koraszülött (5/57 eset) ($p<0,05$).

Streptococcus-szűrés céljából történő hüvelyváladék-mintavételi lelet a vizsgált, koraszüléssel végződő esetekből 34-ben állt rendelkezésre. A lelet az esetek 14,7%-ában (5/34 eset) pozitívnak, míg 85,3%-ban (29/34 eset) negatívnak bizonyult. A kontrollcsoportba tartozó érett szüléseket megelőzően 92 Streptococcus-lelet értékelésére volt módunk; ezek 81,5%-ban (75/92 eset) negatívnak, 18,5%-ban (17/92 eset) pozitívnak bizonyultak; a megoszlásokat tekintve szignifikáns különbség nem volt igazolható ($p>0,05$).

A koraszülő nők 26,9%-a (28/104 eset) a terhesség alatt rendszeresen dohányzott, míg a kontrollcsoportban ugyanez az arány 7,1%-nak (10/140 eset) bizonyult ($p<0,05$).

4.2.2. Génexpressziós eredmények

4.2.2.1. A BAX- és a BCL2-gének placentalis génexpressziója koraszülés esetén az érett újszülöttek (kontrollcsoport) méhlepényi génexpressziójához képest

A proapoptoticus BAX-gén és az antiapoptoticus hatású BCL2-gén placentalis expresszióját tekintve a BCL2-gén aktivitása az érett újszülöttek génexpressziójához képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott, ám a BAX-gén szignifikáns túlműködése kimutatható volt (19. táblázat).

19. táblázat. A BAX és a BCL2 placentalis génexpressziója koraszülés esetén az érett újszülöttek méhlepényszöveti génexpressziójához viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraszülött}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BCL2	3,18±0,63	3,41±0,91	-0,23±0,60	0,57	működésében nem változott
BAX	4,48±0,82	2,53±0,61	1,95±0,72	1,35	túlműködött

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

4.2.2.2. A BAX- és a BCL2-gének placentalis génexpressziója koraszülött fiúkban a leány koraszülöttek placentalis génexpressziós aktivitásához képest

A koraszülött leány, illetve fiú újszülötteknél a méhlepényi BAX- és BCL2-gén expressziójában szignifikáns különbséget nem mutattunk ki (20. táblázat).

20. táblázat. A BAX és a BCL2 placentalis génexpressziója fiú koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákon leány koraszülöttek esetében a BAX- és a BCL2-gének hasonló expressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{korafíú}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{koraleány}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás
BAX	4,85±0,70	5,14±0,61	-0,29±0,42	0,53	működésében nem változott
BCL2	2,56±0,30	1,29±0,70	1,27±0,70	0,88	működésében nem változott

A: fiú koraszülöttektől nyert méhlepényminta

B: leány koraszülöttektől nyert méhlepényminta

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

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

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{koraleány}} - \Delta Ct_{\text{korafíú}}$

$n_{\text{koraleány}} = 55$; $n_{\text{korafíú}} = 49$

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

4.2.2.3. A koraszülöttektől nyert méhlepény-szövetmintákban a BAX- és BCL2-gén expressziós aktivitásának alakulása a gestációs kor függvényében

A koraszülésből származó BAX és BCL2 placentaris génexpressziója a kontrollszülésekből származó értékekhez képest változatosan alakultak: a BCL2-gén expressziója a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor a BAX-gén a 28-32., illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködött, míg a 24-28. gestációs hét közötti periódusban aktivitásában nem változott (21. táblázat).

21. táblázat. A BAX- és a BCL2-gének expressziós placentaris aktivitása koraszülésben az érett méhlepényszöveti génexpresszióhoz képest a terhességi kor függvényében

n	Gestációs kor (hét)	BAX Ln 2 ^α	Génaktivitás-változás	BCL2 Ln 2 ^α	Génaktivitás-változás
14	24–28	0,87	működésében nem változott	0,03	működésében nem változott
25	28–32	1,56	túlműködött	–0,58	működésében nem változott
65	32–36	1,41	túlműködött	0,40	működésében nem változott

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

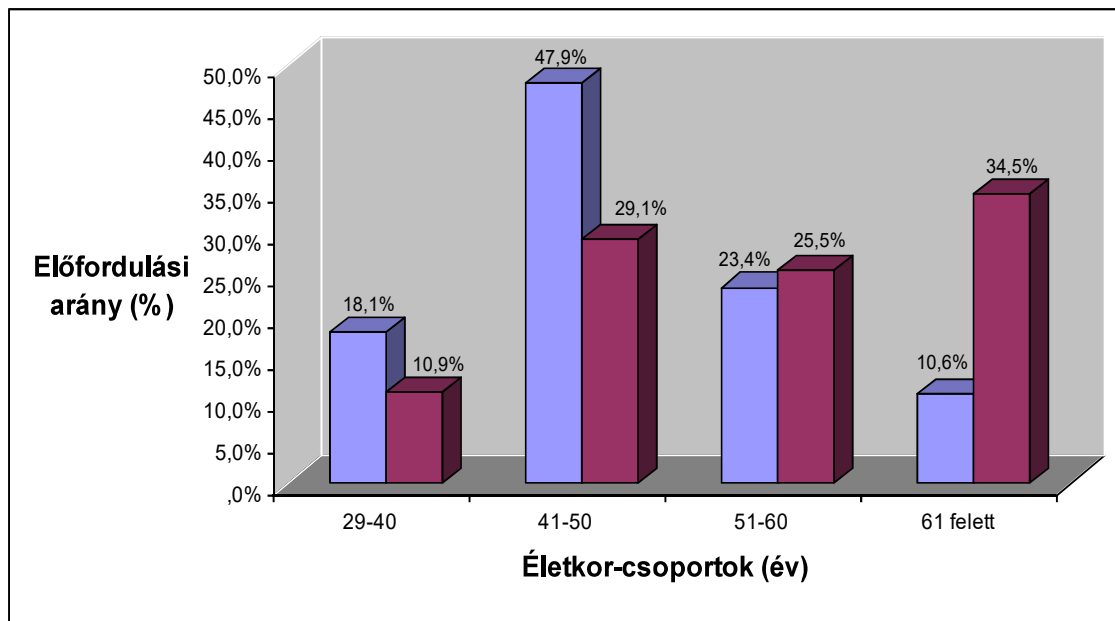
4.3. Leiomyoma uteri

4.3.1. Klinikodemográfiai adatok

A vizsgálatban szereplő, myomában szenvedő betegek életkori mediánértéke szignifikánsan alacsonyabb volt ($47,5 \pm 12,1$ év), mint a kontrollcsoportba tartozó, egyéb okból méheltávolításon átesett nők életkori mediánértéke: ($54,7 \pm 10,2$ év) ($p < 0,05$).

A kórkép legtöbbször 41-50 éves kor között került kórismezésre (48%). A menopausát követően a leiomyoma uteri előfordulása drasztikusan csökkent; 61 év felett az eseteknek csupán 10,6%-a került felismerésre (1. ábra).

1. ábra. A leiomyoma uteriben szenvedő és a kontrollcsoportba tartozó betegek életkorcsoport szerinti megoszlása



lila: leiomyoma uteri esetek
bordó: kontrollesek

Kissé paradox módon a leiomyoma uterire nézve pozitív családi előzmény a myoma miatt kezelt nők 37,6%-ában (38/101) fordult elő, szemben a kontrollesek 47,2%-os pozitív anamnesisre vonatkozó értékével (52/110) ($p>0,05$).

A myoma miatt, illetve egyéb okból műtéten átesett nők esetén a menarche időpontjának mediánértéke szignifikáns különbséget nem mutatott (myomás csoport: $13,2\pm 2,1$ év – kontrollcsoport: $13,4\pm 1,9$ év) ($p>0,05$).

A várandósan eltöltött, hetekben kifejezett teljes idő egy nőre számított mediánértéke leiomyoma uteri esetén szignifikánsan rövidebbnek bizonyult ($105,1\pm 8,2$ hét), mint a kontrollcsoportba tartozók esetében ($127,2\pm 9,1$ hét) ($p<0,05$).

A kapcsolódó lactatiós időszak ennek megfelelően a leiomyoma uteri miatt kezelt nők csoportjában szignifikánsan rövidebbnek bizonyult, mint a kontrollcsoportban (22. táblázat).

22. táblázat. A lactatiós időszak(ok) hosszának alakulása leiomyoma uteri esetén és a kontrollcsoportban

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

(A szoptatásra vonatkozó adatok nem minden esetben álltak rendelkezésre.)

A nulliparitas szignifikánsan gyakrabban fordult elő a leiomyoma uteri miatt kezelt nők körében (32/101; 31,7%), mint a kontrollcsoportban (6/110; 5,5%) ($p < 0,05$).

A leiomyoma uteriben szenvedő betegek anamnesisében szereplő terhesség(ek) több mint 30%-a (31,7%) császármetszéssel végződött, míg a kontrollcsoportban ugyanez az érték közel egyformának (29,2%) bizonyult ($p > 0,05$).

A méhmyoma két leggyakoribb klinikai tünete a vérzészavar és az alhasi fájdalom. E két tünet együttes előfordulása, illetve a vérzészavar izolált előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a leiomyoma uteriben szenvedő nők körében, mint a kontrollcsoportban. Ezzel szemben a kismencedei fájdalom előfordulási gyakorisága a leiomyoma uteriben szenvedő betegek és a kontrollcsoportba tartozó páciensek között szignifikáns különbséget nem mutatott (23. táblázat).

23. táblázat. A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetének előfordulása a vizsgált és a kontrollcsoportban

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

Myomás méh miatt az esetek közel 40%-ában (39,6%; 40/101 eset) myomaenucleatióra, míg 60%-ában (60,4%; 61/101 eset) hysterectomiára került sor. A praeoperativ kivizsgálás során végzett ultrahangvizsgálatok a myomectomiára váró betegeknél a myomagöbök mediánátmérőjét szignifikánsan nagyobbak mutatták ($d=4,92\pm 1,9$ cm), mint a méheltávolítás előtti ultrahangvizsgálatok ($d=3,41\pm 1,7$ cm) ($p<0,05$).

A myoma javallatával végzett méheltávolítások során az eltávolított specimen tömege (medián: $263,9\pm 23,2$ g) szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az egyéb okból végzett hysterectomiák során eltávolított uterusok tömegének mediánértéke ($99,1\pm 17,8$ g) ($p<0,05$)

4.3.2. Génexpressziós eredmények

4.3.2.1. A BAX és a BCL2 génexpressziója leiomyoma uteri esetén, illetve a kontrollcsoportban

Az antiapoptoticus BCL2-gén expressziója – mindkét kontrollgénhez képest – szignifikánsan emelkedettnek mutatkozott a kontrollcsoportba tartozó esetek

génexpressziójához képest. A proapoptotikus BAX-gén expressziója szignifikáns különbséget nem mutatott (24. táblázat).

24. táblázat. A BAX és a BCL2 génexpressziója leiomyoma uteri szövetmintákon a kontrollesetektől származó méhszöveti génexpressziós értékekhez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{kontroll}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{leiomyoma}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	Génexpressziós változás
BAX*	12,72±1,01	13,93±0,90	-1,21±0,95	-0,23	működésében nem változott
BAX**	9,46±0,84	8,83±0,98	0,63±0,80	0,43	működésében nem változott
BCL2*	8,24±0,83	6,03±0,82	2,21±0,75	1,53	túlműködött
BCL2**	7,98±0,90	5,92±0,83	2,06±0,78	1,42	túlműködött

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

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: β -actin

**Kontrollgén: GAPDH

4.3.2.2. A BAX- és BCL2-gén expressziójának alakulása leiomyoma uteri esetén a kórképre vonatkozó anamnesis viszonylatában

Sem a proapoptotikus BAX-, sem az antiapoptotikus BCL2-gén expresszióját aszignifikáns módon a leiomyomára vonatkozó pozitív előzmény nem befolyásolja (25. táblázat).

25. táblázat. A BAX- és a BCL2-gének expressziója a leiomyomára vonatkozó anamnesis

tükrében

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{neg.anamn.}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{poz.anamn.}} \pm SE^{(B)}$	$\alpha\text{-érték} \pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^\alpha$	Génexpressziós változás
BAX*	11,87±1,24	12,56,±1,04	-0,69±0,99	0,27	működésében nem változott
BAX**	8,85±0,79	8,47±0,66	0,38±0,71	0,26	működésében nem változott
BCL2*	5,87±0,74	6,11±0,42	-0,24±0,56	0,56	működésében nem változott
BCL2**	5,78±0,59	5,98±0,62	-0,20±0,5	0,58	működésében nem változott

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

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

*Kontrollgén: β -actin

**Kontrollgén: GAPDH

neg. anamn.: leiomyoma uterire nézve negatív anamnesis

poz. anamn.: leiomyoma uterire nézve pozitív anamnesis

4.3.2.3. A BAX és a BCL2 génexpressziójának alakulása a myomagöbök számának függvényében

A myomagöbök száma szignifikáns módon a BAX-gén expresszióját a kontrollesekhez képest nem befolyásolta ugyan, ám a BCL2-gén aktivitása a daganatok számával szignifikáns összefüggést mutatott; több göb esetén fokozott génexpresszió volt észlelhető ($p < 0,05$) (26. táblázat).

26. táblázat. A BAX- és a BCL2-gének expressziós mintázatának alakulása a myomagöbök számának függvényében a myometrium-kontrollminták expressziós aktivitásához képest

BAX (leiomyomagöbök száma) (db)	α-érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	-0,65 \pm 0,98	0,30	működésében nem változott
2	0,02 \pm 0,80	0,01	működésében nem változott
2-nél több	-0,42 \pm 0,64	0,45	működésében nem változott
BCL2 (leiomyomagöbök száma) (db)	α-érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
1	2,01 \pm 0,69	1,39	túlműködött
2	2,89 \pm 0,80	2,00	túlműködött
2-nél több	3,30 \pm 0,74	2,28	túlműködött

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

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

p<0,05: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin és GADPH

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

4.3.2.4. Az anamnesisben szereplő terhességeket követő lactatiós időszak(ok) hosszának hatása a leiomyoma uteriben szenvedő nőknél a myomaszöveti BAX és BCL2 génexpressziójára

Az anamnesisben szereplő lactatiós időtartam hossza szignifikáns módon a leiomyoma miatt kezelt nőknél a BCL2 és a BAX génexpressziós aktivitását nem befolyásolta (27. táblázat).

27. táblázat. A BAX és a BCL2 génexpressziójának alakulása az anamnesisben szereplő várandósságo(ka)t követő szoptatási időszak összesített hosszának függvényében, a szoptatásra nézve negatív előzményű esetekhez képest

BAX (összesített lactatiós időszak hossza [hónap])	α-érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
0-6	0,53 \pm 1,05	0,36	működésében nem változott
6-12	0,02 \pm 0,51	0,01	működésében nem változott
>12	-0,26 \pm 0,48	0,59	működésében nem változott
BCL2 (összesített lactatiós időszak hossza [hónap])	α-érték \pm SE(α)	Ln 2^{α}	Génexpressziós változás
0-6	1,12 \pm 0,93	0,77	működésében nem változott
6-12	1,03 \pm 0,81	0,71	működésében nem változott
>12	0,98 \pm 0,72	0,67	működésében nem változott

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

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

$p < 0,05$: szignifikáns különbség

Kontrollgén: β -actin

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Méhen belüli növekedési visszamaradás

5.1.1. Klinikodemográfiai adatok

Az intrauterin retardatio kapcsán végzett génexpressziós vizsgálatokhoz beteganyagunk esetszáma az irodalmi adatok alapján megfelelően nagynek tekinthető, ugyanakkor a járulékosan gyűjtött klinikai és demográfiai adatok epidemiológiai igényű feldolgozásához nem elég nagy. Ennek ellenére fontosnak tartottam ezen adatok statisztikai kiértékelését is, mert jellemzik a vizsgált betegcsoportot, és ez a génexpressziós eredmények értelmezéséhez is hozzájárulhat.

Az intrauterin retardált újszülöttek körében mérsékelt leánytöbbség volt megfigyelhető, ugyanakkor a kontrollcsoport nemi megoszlása megfelelt az átlagpopulációnak.

Noha a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő és eutróf növekedésű újszülötteket világra hozó nők életkor-mediánértékei szignifikáns különbséget nem mutattak, de az látható volt, hogy a 17-24 év, illetve a 35-44 év közötti anyai korcsoportokban az intrauterin retardatio előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint 25-34 év között. Feltételezhető, hogy az egészen fiatal, illetve az idősebb anyai életkor esetén az anyai szervezet alkalmazkodóképessége a várandósság során mérsékeltebb, így bizonyos terhspathológiai kórképek (pl. koraszülés, IUGR, diabetes gestationis) e korcsoportokban gyakrabban fordulhatnak elő (*Fraser 1995; Cunningham 1995*). Megjegyzendő, hogy e konklúzió levonását az epidemiológiai szempontból alacsony esetszám erősen kérdésessé teszi.

Az intrauterin retardált újszülötteket világra hozó nők várandósság alatti súlygyarapodása és BMI-növekedése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoport esetében; amennyiben a terhesség alatti súlygyarapodás elmaradt az átlagos, 12,5-13 kg-os értéktől, nagyobb eséllyel alakult ki méhen belüli növekedési visszamaradás.

A súlyos (0-5 súlypercentilis) intrauterin retardációban szenvedő újszülöttet világra hozó nők születési súlya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a kórkép enyhébb (5-10 súlypercentilis) formájában szenvedő újszülötteknek életet adó terhesek születéskori súlya.

5.1.2. Génexpressziós eredmények

5.1.2.1. A BAX és a BCL2 (apoptoticus gének) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

Az apoptosist reguláló géneket a méhlepényben a várandósság alatt végig azonosítani lehet (*De Falco 2001; Straszewski-Chavez 2005*). Az antiapoptoticus hatású BCL2-gén terhesség alatti működéséről az irodalmi adatok ellentmondóak; egyes vizsgálati eredmények a gén túlműködéséről számolnak be (*Cirelli 1999; Sgarbosa 2006*), ugyanakkor vannak olyan eredmények is, melyek az alulműködés mellett szólnak (*Halperin 2000; McLaren 1999; Barrio 2004*). A proapoptoticus BAX-gén expressziója élettani terhességben, különösen annak végső szakaszában fokozódik (*De Falco 2001; Halperin 2000*). Ez megfelel annak az élettani törvényszerűségnek, hogy a placenta a terminus közelében „öregszik”, és ezért a méhlepényszöveti trophoblastsejtek apoptoticus aktivitásának fokozódása figyelhető meg. Erre való tekintettel a várandósság utolsó heteiben a magzati állapot szoros, hetenkénti észlelése indokolt.

Hangsúlyos vizsgálati eredményünk, hogy nagy esetszámon sikerült igazolni IUGR-ben az apoptosigátló hatású BCL2-gén placentaris aktivitásának csökkenését. Hozzá kell tenni, hogy a több tanulmányban ugyancsak publikált, fokozott proapoptoticus aktivitást (BAX-gén fokozott placentaris expressziója) (*Agata 2009; Heazell 2007*) vizsgálataink nem erősítették meg.

De Falco tanulmányában a biológiai mechanizmus jobb értelmezése érdekében a BCL2- és a BAX-gének expressziós aktivitásának együttes vizsgálatát javasolja (*De Falco 2001*). E közelítés segít az apoptosis jelenségének értelmezésében, mely különösen a terhespathológiai kórképek apoptoticus hátterének megértésében hasznos. Vizsgálataink e rendszerben értelmezve is igazolták méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az apoptosis folyamatának megváltozását, ám eredményeink az antiapoptoticus hatás csökkenését igazolták, ugyanakkor a proapoptoticus génaktivitást változatlanak

mutatták. Megerősítettük, hogy az apoptoticus egyensúly felborulása fontos etiológiai faktor az IUGR kórereditében (*Shen 2011*).

Vizsgálataink azt is megmutatták, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka, illetve a magzat neme az apoptosis mechanizmusára szignifikáns hatást nem gyakorol.

5.1.2.2. A vascular endothelial growth factor A (VEGFA) génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

A korábban publikált irodalmi adatokhoz hasonlóan vizsgálataink méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben a placentaris VEGFA-gén fokozott expresszióját igazolták (*Arroyo 2008; Barut 2010*). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az IUGR-rel járó terhességekben a méhlepénybolyhok érellátottsága rosszabb, mint eutróf magzati növekedés esetén (*Chen 2002*); ez a placentaris vérkeringés romlásához, végül tartós hypoxia kialakulásához vezet. Hipotézisünk szerint a placentaris VEGFA fokozott génaktivitása az oxigénhiány kompenzációját célozza, és az érképződést segítő hatáson túl a trophoblastműködést is befolyásolja (*Myatt 1997; Barut 2010*). Feltételezésünk szerint IUGR-ben a fokozott méhlepényszöveti VEGFA-expresszió a placenta hypoxiára adott reakciója, vagyis egyfajta következmény.

Mivel a VEGFA-gén expressziója az újszülött neme alapján szignifikáns különbséget nem mutatott, úgy tűnik, hogy az angiogeneticus aktivitás szempontjából a nem jelentőséggel nem bír.

Az IUGR súlyossági foka szintén nem gyakorolt szignifikáns hatást a VEGFA-gén expressziójára, így feltételezhető, hogy az anyai szervezet önmagában a lassabb magzati fejlődésre reagál, amikor a VEGFA génexpressziós aktivitását és így az angiogenesisist fokozza.

Noha a méhen belüli növekedési retardációban szenvedő újszülötteknél a placentaris VEGFA génexpressziója a szüléskor fennálló gestációs kortól függetlenül fokozódást mutatott, megjegyzendő, hogy a túlműködés mértéke a terhességi korról pozitív korrelációban volt. Ez azt jelenti, hogy a terminushoz időben közelebb véget érő terhességekben a placentaris VEGFA-gén-aktivitás is kifejezettebbnek bizonyult. Érdekes, hogy egyes irodalmi adatok IUGR-ben a terhesség utolsó heteiben a VEGFA lepényi génexpressziójának csökkenését észlelték (*Lyall 1997; Lash 2001*).

5.1.2.3. Az endoglin génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

IUGR-ben szenvedő újszülöttektől nyert méhlepénymintákon vizsgálataink az endoglin gén szignifikáns túlműködését mutatták. Ezt már több tanulmány publikálta, ugyanakkor 100 feletti mintaszámon még nem igazolták (*Asvold 2011; Laskovska 2012; Jeyabalan 2008*). Az IUGR legtöbbször a méhlepényműködés zavara miatt alakul ki, mely többnyire vérkeringési zavarra vezethető vissza. Az endoglin fokozott placentaris génexpressziója az antiangiogeneticus hatás növekedésére utal, mely a rosszabb vérkeringési viszonyok kialakulását vonja maga után. A romló méhlepényi keringés tartós hypoxia kialakulásához vezet (*Chen 2002*). Hipotézisünk alapján a fokozott lepényszöveti VEGFA-aktivitás a placenta arra az oxigénhiányra adott válasza, melynek kialakulásában az endoglin fokozott placentaris aktivitása következtében kialakuló antiangiogeneticus hatás fontos szerepet játszhat.

Megjegyzendő, hogy praeclampszában az endoglin fokozott placentaris aktivitása és az antiangiogeneticus hatás kifejezettebb, mint IUGR esetén (*Elhawary 2012*).

A magzati nem az endoglin génexpressziós aktivitására szignifikáns hatást nem gyakorol.

Az IUGR súlyossági foka az endoglin méhlepényi aktivitását szignifikáns módon nem befolyásolta, noha *Laskowska 2012*-es tanulmánya ennek az ellenkezőjét igazolta (*Laskowska 2012*). Úgy véljük, hogy az IUGR súlyosságának mértéke egyéb tényezőkre, és kevésbé a placentaris endoglinhez köthető antiangiogeneticus hatásra vezethető vissza.

5.1.2.4. A placental endothelial growth factor génexpressziós mintázata a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében

A VEGF növekedésifaktor-családba tartozik a placental growth factor (PLGF) is, mely fontos a méhlepényi vérellátás kialakulásában.

Korábbi tanulmányok felvetették, hogy az anyai serum PLGF-szintjének csökkenése már az első trimeszterben utalhat későbbi IUGR vagy praeclampsia kialakulására (*Cowans 2010; Benton 2012*). Az aktuális eredmények az anyai serum PLGF-értékének és az arteria uterina Doppler-vizsgálattal mérhető pulsatilis indexének az együttes értékelése segítségével tartják a méhen belüli növekedési visszamaradás predikcióját hatékonynak (*Gomez Roig 2015*).

Vizsgálataink a fehérje placentaris génextpressziós aktivitásváltozására fókuszáltak méhen belüli növekedési visszamaradás esetén.

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttek méhlepényszövet-mintáiban a PLGF-gén expressziós aktivitása szignifikáns különbséget az eutróf magzatok hasonló értékeihez képest nem mutatott. Ahogy korábban erről szó volt, a VEGFA-gén placentaris aktivitása méhen belüli növekedési visszamaradásban túlműködést mutatott, vagyis méhlepényi angiogeneticus hatását tekintve a VEGFA erősebb hatású, mint a PLGF. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a placental growth factor prognosztikai értéke főleg az anyaiserum-vizsgálatok tekintetében jelenik meg; placentaris szempontból a VEGFA megbízhatóbb markernek tűnik.

Vizsgálataink ugyancsak igazolták, hogy a PLGF génjének placentaris expresszióját a magzat neme nem befolyásolja.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a PLGF-gén expressziós aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosabb eseteiben (0-5 percentilis) szignifikáns alulműködést mutatott az IUGR kevésbé súlyos (5-10 percentilis) eseteiben mérhető placentaris expressziós aktivitáshoz képest. Ennek alapján úgy tűnik, hogy az intrauterin retardatio igazán súlyos eseteiben már a – VEGFA-hoz képest nem különösebben szenzitív – PLGF is génextpressziós aktivitáscsökkenést mutat, jelezve, hogy ezen esetekben a súlyos méhlepényi keringészavar háttérében álló angiogeneticus működésváltozás több gén együttes aktivitásváltozásának a következménye.

A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosigátlás csökkenése alakult ki. Az apoptosizáció szabályozásában részt vevő proapoptoticus BAX-gén működésében változást nem mutatott. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentaris aktivitása növekedett, ám ezzel párhuzamosan az angiogeneticus VEGFA-gén méhlepényi aktivitása is kifejezettebbé vált. Ennek alapján úgy tűnik, hogy az apoptoticus rendszer működésének megváltozása, az angiogeneticus rendszer működésében egyoldalú változást mutatott. Mivel az antiangiogeneticus hatású endoglin gén fokozott placentaris génaktivitását a VEGFA-gén fokozott expressziója (egyfajta kompenzáló hatásként) kísérte, addig a csökkent apoptosigátláshoz (BCL2-gén csökkent expressziója) a vizsgált, nagy hatású, proapoptoticus BAX-gén működésváltozása nem társult. Amennyiben az apoptosizáció és angiogenesis biológiai rendszerét együtt értelmezzük, úgy tűnik, hogy az apoptosizáció egyensúlyának megváltozása a materno-feto-placentaris rendszer számára kevésbé kompenzálható változás, mint az angiogeneticus szisztéma működészavara.

5.2. Koraszülés

5.2.1. Klinikodemográfiai adatok

Akárcsak az IUGR esetén, a koraszülés kapcsán végzett klinikodemográfiai adatelemzések is csak a vizsgált populáció leírását szolgálják, hiszen az esetszám – ahogy már említettem – nem elég nagy a statisztikailag megalapozott epidemiológiai következtetések levonásához.

Az anyai életkor a koraszülés előfordulásában szignifikáns szerepet nem játszott, miként a koraszülés bekövetkezése az újszülött nemével sem függött össze.

A gravida súlygyarapodása – a rövidebb terhességi időnek megfelelően – koraszülés esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontrollcsoportban; érdekes módon e szignifikáns különbség a BMI kapcsán nem jelent meg.

A vizsgált környezeti tényezők közül a legfontosabb kóroki faktornak a várandósság alatti dohányzás bizonyult. A koraszülő nők körében a rendszeres dohányzás közel négyszer gyakoribb volt a kontrollcsoportéhoz képest (26,9% vs. 7,1%).

A koraszülés az esetek több mint 70%-ában (70,2%) idő előtti burokrepedés révén indult be. Miként már korábban is szóba került, a koraszülés leggyakrabban intrauterin infectio következtében lépett fel. Mind az idő előtti burokrepedés, mind a spontán meginduló fájástevékenység leggyakrabban méhen belüli fertőzés nyomán következik be (*Kelley 2004; Hansen-Pupp 2007*); paradox módon a B csoportú Streptococcus szűrés eredményeire vonatkozó vizsgálataink ezt egyértelműen nem támasztják alá (koraszülők esetén pozitív: 14,7%; érett szülők esetén pozitív: 18,5%), ugyanakkor tény az is, hogy koraszülés számos egyéb bakteriális fertőzés (pl. *Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum*) révén is kialakulhat.

Anyagunkban a koraszülő nők 14,4%-ának előzményében legalább egy koraszülés szerepel (az érett újszülöttet világra hozó asszonyok körében ez 4,3%), és ez a genetikai tényezők kóroki szerepe mellett szól.

5.2.2. Génexpressziós eredmények

Az apoptosist szabályozó gének a méhlepényben a teljes várandósság során kimutathatók (*De Falco 2001; Straszewski-Chavez 2005*). A magzat és a placenta méhen belüli változásai genetikai program alapján követik egymást; a méhlepény érése a trophoblastsejtek fokozódó apoptoticus aktivitásának a következménye.

A koraszülés az esetek kb. 70%-ában idő előtti burokrepedéssel indul, melynek hátterében méhúri fertőzés áll. Az infectio hatására a magzatburok vastagsága, valamint mechanikai hatásokkal szembeni ellenálló képessége csökken (*Kataoka 2002*), ezenkívül a choriodecidualis sejtek metalloproteináz aktivitása, citokintermelése, valamint az amnion- és a chorionsejtek apoptoticus aktivitása jelentős változásokat mutat (*Runic 1998*).

A spontán burokrepedés, mint a koraszülés leggyakoribb bevezető eseménye, feltételezhetően a BCL2- és a BAX-gének hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének a következménye (*Sagol 2002; Menon 2004*). A komplex etiológiai hátterű koraszülés a környezeti tényezők (a hüvelyflóra összetétele, a terhes nutritionalis állapota, immunstatusa stb.) mellett a sejtszintű mechanizmusok (apoptosis, metalloproteináz aktiválódása) hatására alakul ki.

Sagol és munkacsoportja sem az apoptosis koraszülésben játszott szerepét vizsgálva, sem a BCL2-gén, sem a BAX-gén placentaris expressziójában szignifikáns változást nem észlelt a kontrollcsoporthoz (érett terhességek) képest (*Sagol 2002*). *Daher* vizsgálatai ugyanakkor – noha kis esetszám (n=7) mellett – a koraszülöttek méhlepénymintáiban mind a BAX-gén, mind a BCL2-gén aktivitásának szignifikáns csökkenését bizonyították (*Daher 2008*). A szakirodalom megosztottságát mutatja, hogy *Fortunato* a koraszülésekből származó placentaszöveti mintákban a BAX-gén fokozott aktivitását, míg a BCL2-gén aktivitáscsökkenését igazolta (*Fortunato 2000*). Eredményeink nagyjából ez utóbbi adatokkal csengenek egybe. A koraszülésekből származó méhlepénymintákon a proapoptoticus BAX-gén fokozott aktivitását mutattuk ki, míg az apoptosigátló BCL2 esetén működésváltozást nem igazoltunk. Konklúzióként megfogalmazható, hogy a koraszülés megindulásában elsősorban az apoptosistimuláció fokozódása, és kevésbé az apoptosigátlás csökkenése játszhat szerepet.

A gestatiós kor a BAX-gén placentaris aktivitását befolyásolja, mivel a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések esetén szignifikáns aktivitásfokozódást mutat;

ugyanakkor a BCL2-gén aktivitására a terhességi kor nem gyakorol hatást. Úgy tűnik, hogy a 24-28. terhességi hét közötti koraszülések etiológiájában az apoptózis kisebb szerepet játszik, mint a koraszülés későbbi eseteiben. Mivel a kórkép összetett kórereditű, valószínűsíthető, hogy a 24-28. hét között egyéb, környezeti vagy genetikai faktor játszik lényeges szerepet.

Az újszülött neme a placentaris apoptoticus génaktivitást szignifikáns mértékben nem befolyásolja.

5.3. Leiomyoma uteri

5.3.1. Klinikodemográfiai adatok

Leiomyoma uteri a vizsgálati anyagunkban leggyakrabban a 41-50 év közötti korosztályban fordult elő (*Marshall 1997; Winkler 1938*).

Vizsgálataink nem igazolták, hogy a korai menarche és a leiomyoma uteri kialakulása között összefüggés van (*Sato 2000*).

Ezzel szemben eredményeink azon irodalmi adatokat, melyek szerint a terhességek száma és a leiomyoma uteri kialakulási esélye között fordított arányosság áll fenn, igazolták (*Parazzini 1996; Samadi 1996*). Az erre az összefüggésre vonatkozó hipotézis szerint terhességben átmenetileg átalakul az ösztrogének által dominált hormonális környezet, mely kedvez a myoma kialakulásának. Minél többször következik ez be (vagyis minél több terhesség jön létre), annál rövidebb lesz a termékeny életszakaszban az ösztrogén meghatározó szerepével jellemezhető időszak. Ezt a következtetést vizsgálataink során a terhességek összesített hosszának myomás, illetve kontrollcsoport közötti összehasonlítása is megerősítette.

Ezzel összefüggésben a nem szoptató nők aránya a leiomyoma uteriben szenvedő betegcsoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a kontrollcsoportban (27,4% vs. 3%). Ha azonban a 9 hónapnál hosszabb szoptatási időszakot tekintjük, akkor a leiomyoma uteri csoportban és a kontrollcsoportban nagyságrendileg közel azonos eredmények mutatkoztak (32,9% vs. 42,24%). Egyes irodalmi adatok szerint a prolactin hormon inkább stimulálja, mint gátolja a myomák kialakulását (*Nohara 1997*).

A leiomyoma uteri két leggyakoribb tünetéből (vérzészavar, alhasi fájdalom) jellemzőbbnek inkább a metropathia tekintendő, mivel ennek izolált előfordulása ugyancsak szignifikánsan gyakoribb a myomás betegek körében (*Gupta 2008*).

A műtétet megelőző ultrahangvizsgálat myomectomiára váró betegeknél a myomagöb(ök) átmérőjének mediánértékét szignifikánsan nagyobbak mutatta, mint a hysterectomiára váró páciensek körében. Ez megfelelhet annak a gondolkodásmódnak, hogy egy – akár nagyobb – myomagöb esetén gyakrabban kerül myomaenucleatióra sor, míg több kisebb tumor inkább hysterectomia végzését indikálja.

5.3.2. Génexpressziós eredmények

A daganatok kialakulása mindig az apoptózis egyensúlyának felborulásával jár (*Ola 2011*), mely pro- és/vagy antiapoptoticus génexpressziós változások következménye. Vizsgálataink a myomaszöveti BCL2-gén fokozott expresszióját mutatták, miközben a proapoptoticus BAX-gén működése a kontrollcsoporthoz képest szignifikáns különbséget nem mutatott. A leiomyoma uteri esetében megjelenő apoptózis kérdésében a tudományos irodalom megosztott. Egyes vizsgálatok – a mi eredményeinkhez hasonlóan – csak a myomaszövetben megjelenő BCL2-aktivitást mutatta fokozottnak (*Khurana 1999*), mások mind a BAX-gén, mind a BCL2-gén esetén fokozott szöveti génaktivitást igazoltak (*Martel 2004*). Voltak olyan eredmények is, melyek egyik apoptosisszabályozó gén esetén sem vélelmeztek etiológiai szerepet a leiomyoma uteri kialakulásában (*Dixon 2002*).

A BCL2- és a BAX-gének expresszióját a leiomyoma uterire vonatkozó családi anamnesis nem befolyásolta, a kórkép összetett kórereditének genetikai tényezői nem az apoptosist reguláló gének csoportjából kerül ki.

A myomagöbök számának függvényében a BCL2-gén aktivitása szignifikáns különbséget mutatott, vagyis minél több myomagöb volt azonosítható, annál intenzívebb génaktivitással lehetett számolni. Vélelmezhető, hogy multiplex myomatosis esetén az apoptózis egyensúlyának zavara kifejezettebb, mint egy göb esetén.

Noha az anamnesisben szereplő lactatiós időszakok hosszúsága a BAX- és a BCL2-gének expressziós aktivitását szignifikáns módon nem befolyásolta, ugyanakkor az antiapoptotikus hatású BCL2-gén működése a rövidebb ideig szoptató és így feltehetően kevesebb alkalommal terhes nők körében erőteljesebb volt, mint a multiparák között. E

jelenség háttérében egyfelől az ösztrogénhatás dominanciájának időszakos megszűnése, másfelől a prolaktin élettani hatása állhat.

6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Méhen belüli növekedési visszamaradás

- Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás és a vizsgált gének méhlepényi expressziója között?

BAX és BCL2:

Intrauterin növekedési retardatio esetén a placentaszövetben az antiapoptoticus hatású BCL2-gén alulműködése volt megállapítható. A proapoptoticus hatású BAX-gén placentalis aktivitása az eutróf kontrollterhességekhez képest szignifikáns különbséget nem mutatott. Eredményeink úgy értelmezhetők, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén elsősorban az apoptosizgátlás csökkenése vezet a programozott sejthalál egyensúlyának megváltozásához.

Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) és endoglin:

A méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttek placentaszöveti mintáiban a VEGFA-gén és az endoglin gén a kontrollesekhez képest egyaránt szignifikáns túlműködést mutatott. Hipotézisem szerint az antiangiogeneticus hatású endoglin fokozott placentalis aktivitása méhlepényi vascularis dysfunctiót alakít ki, mely tartós hipoxigenizáció kialakulásához vezet. E hipoxiás állapot stimulálja a VEGFA fokozott lepenyszöveti aktivitását, mely angiogeneticus hatása révén a keringési viszonyok vascularis hátterének javítását célozza.

Placental growth factor (PLGF):

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttek méhlepény-szövetmintáiban a PLGF-gén aktivitása az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikáns változást nem mutatott. Valószínűsíthető, hogy a PLGF-gén, amely ígéretes praedictiv hatással rendelkezik a hypertensiv terhességi kórképek előrejelzésében, kevésbé mutat összefüggést a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében fennálló vascularis funkciózavarral.

- Van-e összefüggés a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka és a vizsgált gének méhlepényi aktivitása között?

BAX és BCL2:

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a vizsgált BCL2- és BAX-gén placentalis expressziójára szignifikáns hatást nem gyakorolt.

Vascular endothelial growth factor A (VEGFA):

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági foka a placentalis VEGFA-gén-aktivitást szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Endoglin:

Az intruterin retardatio súlyossági foka és a placentalis szövetmintákban az endoglin génexpressziós aktivitása között szignifikáns kapcsolat nem volt igazolható.

Placental growth factor (PLGF):

Az intrauterin retardatio súlyos eseteiben a PLGF placentalis aktivitása csökkenést mutatott a kevésbé súlyos esetekhez képest, vagyis a gén angiogeneticus aktivitása

a méhen belüli növekedési visszamaradás 0-5 percentilis közé eső magzati súllyal járó eseteiben csökken.

- Befolyásolja-e a magzat neme a vizsgált gének méhlepényi expresszióját?

BAX és BCL2:

Az újszülött neme sem a BAX-gén, sem a BCL2-gén placentaris aktivitását IUGR esetén szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Vascular endothelial growth factor A (VEGFA):

Az IUGR-ben szenvedő fiú és leány újszülöttek placentaris VEGFA génexpressziós aktivitásértékei szignifikáns különbséget nem mutattak.

Endoglin:

Az endoglin gén placentaris aktivitását az újszülött neme szignifikáns mértékben nem befolyásolta.

Placental growth factor (PLGF):

Az IUGR-ben szenvedő újszülöttek neme a PLGF méhlepényi expressziójára szignifikáns hatást nem gyakorolt.

- Mutat-e összefüggést a gestatiós kor alakulásával a vascular endothelial growth factor A génaktivitása intrauterin retardatio esetén?

A méhen belüli növekedési visszamaradással járó várandósságok minden esetében – a gestációs kortól függetlenül – a placentaris VEGFA-gén szignifikáns túlműködést mutatott.

- Van-e kapcsolat méhen belüli növekedési visszamaradás esetén az angiogeneticus és az apoptoticus aktivitás között?

A méhen belüli visszamaradásban szenvedő magzatok esetén a BCL2-gén alulműködése révén az apoptosigátlás csökkenése alakult ki, miközben a proapoptoticus BAX-gén működése nem változik. Az antiangiogeneticus hatású endoglin gén placentaris aktivitásának fokozódásához ugyanakkor az angiogeneticus VEGFA-gén fokozott expressziója is társul. Az apoptosis és angiogenesis biológiai rendszerének együttes vizsgálata azt mutatja, hogy az apoptosis egyensúlyának megváltozása a materno-feto-placentaris rendszer számára kevésbé kompenzálható változás, mint az angiogeneticus szisztéma működészavara.

Koraszülés

- Mekkora placentaris génaktivitást mutatnak a vizsgált gének a koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó méhlepénymintákon?

A koraszülöttek méhlepényszöveti mintáin a proapoptoticus BAX-gén fokozott aktivitása volt észlelhető, míg az apoptosigátló BCL2-gén expressziójában

szignifikáns változás nem volt igazolható. Feltételezni lehet, hogy az idő előtti burokrepedés (a koraszülés leggyakoribb kezdőeseménye) a részben a BAX-gén hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek működésének a következménye.

- Mutat-e összefüggést a vizsgált gének méhlepényi aktivitása a magzat nemével?

A BAX- és a BCL2-gének placentaris expressziós aktivitása a koraszülöttek nemével szignifikáns kapcsolatot nem mutatott.

- Van-e összefüggés a vizsgált gének méhlepényi aktivitása és a szüléskor fennálló gestatiós kor között?

Az antiapoptoticus hatású BCL2-gén placentaris aktivitására a gestatiós kor szignifikáns hatást nem gyakorolt, ugyanakkor a proapoptoticus BAX-gén a 28-32., illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén szignifikáns túlműködést mutatott, míg a 24-28. gestatiós héten végződő terhességek esetén aktivitásváltozás nem volt igazolható. Ennek alapján az apoptózis érdemi kóroki szerepet csak a 28. gestatiós hét után lezajló koraszülések esetén játszik.

Leiomyoma uteri

- Hogyan változik a vizsgált gének expressziós aktivitása a leiomyoma uteri szövetmintákban a kontrollként szolgáló normális myometriummintákban mérhető expressziós aktivitáshoz képest?

A BCL2-gén myomaszöveti génaktivitása a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan emelkedettnek bizonyult. A leiomyoma uteri kialakulásában kóroki szerepet játszó apoptózis-egyensúlyzavar létrejöttében egy antiapoptoticus gén (BCL2) túlműködése, és nem egy proapoptoticus gén alulműködése játszhat szerepet.

- Igazolható-e génextpressziós aktivitáskülönbség a leiomyoma uterire nézve terhelő anamnesisszel rendelkező betegektől nyert myomaszöveti minták és a kontrollminták között a vizsgált gének esetén?

A leiomyoma uterire nézve pozitív családi előzmény nem befolyásolta szignifikáns módon egyik vizsgált apoptoticus gén myomaszöveti expresszióját sem, vagyis a kórkép genetikai kórereditében az apoptosist reguláló gének kisebb szerepet játszanak.

- Befolyásolja-e egy betegnél a myomagöbök száma a myomaszöveti génextpressziós aktivitást a vizsgált gének esetén?

A myomagöbök száma és a myomaszöveti BCL2-gén expressziós aktivitása között szignifikáns összefüggés mutatkozott, mely a propapoptotikus BAX-gén vonatkozásában nem volt bizonyítható. Ennek alapján a leiomyoma uteri kialakulásában a BCL2-gén kifejezett kórerediti jelentőséggel rendelkezik, hiszen

a daganatképződés ténye, illetve a kialakult myomagöbök száma is szoros összefüggést mutat a gén szöveti aktivitásával.

- Befolyásolja-e a vizsgált gének myomaszöveti génexpressziós aktivitását a leiomyoma uteri diagnosisának felállítása előtti időszakban kiviselt terhesség(ek)et követő lactatiós időszak(ok) hossza?

Noha a lactatiós időszak(ok) hosszúsága a vizsgált apoptoticus gének működésére szignifikáns hatást nem gyakorolt, rövidebb anamnesisben szereplő szoptatási időszak esetén az antiapoptoticus hatás (BCL2-gén-aktivitás) (bár nem szignifikáns módon) kifejezettebbnek bizonyult.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani a PhD dolgozatomhoz szükséges munkában közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek. Köszönöm témavezetőim, Dr. Joó József Gábor akadémikus és Dr. Kornya László professzor folyamatos, lelkes támogatását és értékes javaslatait, melyek alapvető mértékben hozzájárultak a dolgozat illetve a tudományos közlemények megszületéséhez.

Hálás köszönet illeti a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika munkatársait akik részt vettek a placenta-szövetminták szakszerű gyűjtésében, hozzájárulva ezzel számos publikációhoz és fontos tudományos eredményhez.

Köszönöm továbbá kolégáim, munkatársaim türelmét, melyet az egész PhD munkám során nyújtottak, és helytálltak munkahelyünk működtetésében akkor is amikor ezt a PhD munkám számomra nem tette lehetővé. Az ő támogatásuk, lelkesedésük egész munkám során elkísért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Agata KB, Anita S, Urszula KK et al. Expression of caspase-3, Bax nad Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2009; 80: 652-656
2. Agrogiannis GD, Sifakis S, Patsouris ES, Konstantinidou AE. Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development (Review). *Mol Med Rep.* 2014; 10: 579-584
3. Aherne W. 1975 Morphometry. In: Gruenwald P, ed. *The placenta and its maternal supply line.* Baltimore: University Park Press; 80-97
4. Alahakoon TI, Zhang W, Arbuckle S, Zhang K et al. Reduced angiogenic factor expression in intrauterine fetal growth restriction using semiquantitative immunohistochemistry and digital image analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44: 861-872
5. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1241–1252.
6. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014; 7: 165-171
7. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003; 111: e61-6
8. American Academy of Pediatrics. www.aap.org
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No. 12, January 2000
10. Amory JH, Adams KM, Lin MT et al. Adverse outcomes after preterm labor are associated with tumor necrosis factor-alpha polymorphism -863, but not -308, in mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1362-1367
11. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 1084-1091
12. Arai K, Takeuchi Y, Oishi C, Imawari M. The impact of disease activity of Crohn's disease during pregnancy on fetal growth. *Clin J Gastroenterol.* 2010; 3: 179-181
13. Aranyosi J. Az uteroplacentaris és a magzati keringés ultrahangvizsgálata. In: Tóth Z., Papp Z. (eds): *Szülészet-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika.* White Golden Book Budapest, 2001. pp.288-310
14. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 172-177

15. 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
16. Axel DI, Frigge A, Dittmann J et al. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 851-862.
17. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, Williams J 3rd. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 976-80
18. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261: 412-417
19. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990; 301: 1111
20. Barrio E, Calvo MT, Romo A et al. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 3: 451-456
21. Barut F, Barut A, Gun BD et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 24-26
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; 23: 111-118
23. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 44-50
24. Baschat AA. Fetal growth disorders In: James D (ed). *High risk pregnancy* Elsevier, St. Louis 2011, pp. 173-196
25. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, Evans PC, Woodall SM, Gluckman PD. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 140: 115-120
26. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Büttel HM, Schweizer R, van Workum W, Binder G, Eggermann T. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med.* 2015; 373: 349-356
27. 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
28. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee LA, von Dadelszen P. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 163.e1-7
29. Berger R, Söder S. Neuroprotection in preterm infants. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 257139. doi: 10.1155/2015/257139

30. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7: CD006843.
31. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 379-385
32. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1571-1577
33. Bourlev V, Pavlovitch S, Stygar D, Volkov N et al. Different proliferative and apoptotic activity in peripheral versus central parts of human uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 55: 199-204
34. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 78-83
35. Börzsönyi B. A méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai háttere; kölcsönhatás egyéb faktorokkal. PhD-disszertáció, Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, 2012
36. Breathnach FM, Malone FD. Fetal growth disorders in twin gestations. *Semin Perinatol.* 2012; 36: 175-181
37. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 16153-16185
38. Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D et al. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20140068.
39. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 1091-1098
40. Burdet J, Rubio AP, Salazar AI, Ribeiro ML et al. Inflammation, infection and preterm birth. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 4741-4748.
41. Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40: 45-48
42. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014; 100: 270-276.
43. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta.* 2001; 22): 795-799
44. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ.* 2008; 337: a2332

45. Cellini C, Xu J, Buchmiller-Crair T. Effect of epidermal growth factor on small intestinal sodium/glucose cotransporter-1 expression in a rabbit model of intrauterine growth retardation. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 1892-1897
46. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 pii: a006585. doi: 10.1101/cshperspect.a006585
47. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1011-1018
48. Cetin I. Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110 Suppl 1: S50-54
49. Cetin I, Mandò C, Calabrese S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16: 310-319
50. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 927-934
51. Chavez MB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age at the extreme of fetal growth. *J Ultrasound Med.* 2007; 26: 1167–1171.
52. 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
53. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013: 173184
54. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G et al. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 484-488
55. Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY et al. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. *Pediatr Neonatol.* 2009; 50: 143-146
56. Chung JH, Boscardin WJ, Garite TJ, Lagrew DC, Porto M. Ethnic differences in birth weight by gestational age: at least a partial explanation for the Hispanic epidemiologic paradox? *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1058–1062
57. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007; 87: 1399-1412
58. 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

59. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr.* 2003; 133: 1722S-1731S
60. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. 1962; 237: 1555-1562
61. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295: 1809-1823
62. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 789-801
63. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L et al. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016; 47: 193-204
64. Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11 β -HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol (Oxf).* 2014; 210: 288-295
65. Cowans NJ, Stamatopoulou A, Matwejew E et al. First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 565-70
66. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990, 94, 435-438
67. Crane JP, Kopta MM. Prediction of intrauterine growth retardation via ultrasonically measured head/abdominal circumference ratios. *Obstet Gynecol.* 1979; 54: 597-601
68. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W et al. The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13:127-132
69. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, Velie EM. Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. *J Pediatr.* 1993; 123: 230-237
70. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 453-459
71. Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women--the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 1995; 333: 1002-1004
72. Csapó AI. Model experiments and clinical trials in the control of pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 85: 359-379
73. Daher S, Guimarães AJ, Mattar R et al. Bcl-2 and Bax expressions in pre-term, term and post-term placentas. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 172-178
74. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116: 205-219
75. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 321-327
76. David AL. Maternal uterine artery VEGF gene therapy for treatment of intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2017;59 Suppl 1:S44-S50

77. 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
78. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27: 133-142
79. Demendi Cs. A spontán koraszülés mint multifaktoriális terheshatológiai kórkép. PhD doktori disszertáció, Semmelweis Egyetem Doktori Iskola 2012
80. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem.* 2007; 109: 257-265
81. Diplas AI, Lambertini L, Lee MJ et al. Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas. *Epigenetics.* 2009;4: 235-240
82. Dixon D, Flake GP, Moore AB, He H et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch.* 2002; 441: 53-62
83. Doğan S, Özyüncü Ö, Atak Z. Fibroids During Pregnancy: Effects on Pregnancy and Neonatal Outcomes. *J Reprod Med.* 2016; 61: 52-57
84. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V et al. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 318-324.
85. Doszpod J. A magzat kóros méhen belüli növekedése. In: Doszpod J (ed). *Az intrauterin magzat.* Medicina Budapest, 2000. pp. 59-75
86. Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 158-61
87. Dunlop AL, Kramer MR, Hogue CJ, Menon R et al. Racial disparities in preterm birth: an overview of the potential role of nutrient deficiencies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 1332-1341
88. Duvnjak S. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:153. doi:10.1016/j.ejogrb.2015
89. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989b; 160: 385-389
90. Economides DL, Proudler A, Nicolaides KH. Plasma insulin in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989b; 160: 1091-1094
91. Economides DL, Crook D, Nicolaides KH. Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 382-386
92. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 48-5.
93. 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

94. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Euro Peristat Project with SCPE and EUROCAT.
https://www.tno.nl/media/1975/european_perinatal_health_report_2010.pdf
95. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 1-10
96. Farmen AH, Grundt J, Tomson T, Nakken KO et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy. *Seizure.* 2015; 28: 76-80
97. Farquahar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002, 99, 229-234
98. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 39-43
99. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2014; 34: 655-659
100. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM: The Placenta in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertension in Pregnancy*, 3rd ed. Elsevier, New York, 2009, p 73-87
101. Fleischer R. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Clin Obst Gyn* 2008, 22, 603-614
102. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C et al. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1468-1476
103. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med* 1995; 332: 1113-1117
104. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F et al. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Obstet Gynecol* 1991, 77, 720-725
105. 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
106. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1238-1243
107. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ et al. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 1-5
108. Genç MR, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 157-163

109. 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
110. 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.
111. Giannopoulos G, Jackson K, Tulchinsky D. Glucocorticoid metabolism in human placenta, decidua, myometrium and fetal membranes. *J Steroid Biochem*. 1982; 17:371-374
112. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2004;104: 777-783
113. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84
114. Goldfarb HA. Myolysis revisited. *JSLs*. 2008; 12: 426-430
115. Gomez-Roig MD, Mazarico E, Sabria J, Parra J et al. Use of placental growth factor and uterine artery doppler pulsatility index in pregnancies involving intrauterine fetal growth restriction or preeclampsia to predict perinatal outcomes. *Gynecol Obstet Invest*. 2015; 80: 99-105
116. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K et al. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isoenzymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 354-361
117. Gourvas V, Dalpa E, Konstantinidou A, Vrachnis N et al. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review). *Mol Med Rep*. 2012; 6: 23-27
118. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S et al. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015; 19: 512-515
119. Görük NY, Deveci E. Immunoexpression of vascular endothelial growth factor and B-cell lymphoma 2 in the uterine tissue of rats treated with melatonin in the estrus phase1. *Acta Cir Bras*. 2018;33: 629-640
120. Gupta S. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008; 22: 615-622
121. 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.

122. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 278.e1-5
123. Halperin R, Peller S, Rotschild M, Bukovsky I, Schneider D. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 84-87
124. Hammoud AO, Asaad R, Berman J et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invas Gynecol* 2006; 13: 386-390
125. Han SC, Kim MD, Jung DC, Lee M et al. Degeneration of leiomyoma in patients referred for uterine fibroid embolization: incidence, imaging features and clinical characteristics. *Yonsei Med J.* 2013; 54: 215-219
126. Hansen-Pupp I, Harling S, Berg AC et al. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res.* 2005; 58: 946-952
127. Hansen-Pupp I, Hellström-Westas L, Cilio CM, Andersson S et al. Inflammation at birth and the insulin-like growth factor system in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 830-836
128. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 743-764
129. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 42 Suppl: S14-20
130. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. Adhesion molecules in human trophoblast –a review II. Extravillous trophoblast. *Placenta* 2009; 30: 299-304
131. Heazell AE, Moll SJ, Jones CJ, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta.* 2007; 28 Suppl A: S33-40
132. 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
133. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on fetal and preterm infant development. *Acta Paediatr.* 2016 Feb 2. doi: 10.1111/apa.13350.
134. Heyborne KD, McGregor JA, Henry G, Witkin SS, Abrams JS. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 55-59
135. 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
136. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and birth weight among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 490-496
 137. Hoellen F, Beckmann A, Banz-Jansen C, Weichert J et al. Management of Very Early-onset Fetal Growth Restriction: Results from 92 Consecutive Cases. *In Vivo.* 2016; 30: 123-131
 138. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984; 27: 539-552
 139. Holub Z, Jabor A, Lukac J et al. Midterm follow-up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg Endosc* 2004, 18, 1349-1353
 140. Hsieh YY, Chang CC, Wang YK, Hsu KH et al. Insulin-like growth factors II exon 9 and E-cadherin-Pml I but not myeloperoxidase promoter-463, urokinase-ApaL I nor xeroderma pigmentosum polymorphisms are associated with higher susceptibility to leiomyoma. *Anticancer Res.* 2010; 30: 2203-2208
 141. Hübinette A, Cnattingius S, Ekblom A, de Faire U et al. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001; 357):1997-2001
 142. Isihara N, Matsuo H, Murakoshi H et al. Changes in proliferative potential, apoptosis and Bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Endocr J* 2000; 47: 317-32
 143. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* 2008; 115: 1250-1255
 144. 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
 145. Jelliffe-Pawlowski LL, Hansen RL. Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for-gestational age. *J Perinatol* 2004; 24: 505-514
 146. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C et al. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta.* 2008; 29: 555-563
 147. Johnson WG, Scholl TO, Szychala JR, Buyske S et al. Common dihydrofolate reductase 19-base pair deletion allele: a novel risk factor for preterm delivery. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 664-648

148. 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
149. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34
150. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction.* 2006; 132: 217-232.
151. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene at position -308 and the inducible 70 kd heat shock protein gene at position +1267 in multifetal pregnancies and preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1368-1374
152. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994; 344: 1664-1668
153. Kataoka S, Furuta I, Yamado H et al. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of human fetal membranes in rupture of membranes and chorioamnionitis. *Placenta* 2002; 23: 224-231
154. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B.[Use of magnesium sulfate in obstetrics. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012; 40: 605-613
155. Kelley KW. From hormones to immunity: the physiology of immunology. *Brain Behav Immun.* 2004; 18: 95-113
156. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 2014; 5: 574-577
157. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988; 82: 83-90
158. Khurana KK, Singh SB, Tatum AH, et al. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *J Reprod Med.* 1999; 44: 487-492
159. Kidd LC, Patel NB, Smith R. Non-stress antenatal cardiotocography—a prospective blind study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92: 1152-1155
160. 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
161. Kim DH, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Association of increased cord blood soluble endoglin with the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with maternal preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13: 148-153
162. Kinare AS, Natekar AS, Chinchwadkar MC, Yajnik CS, Coyaji KJ, Fall CH, Howe DT. Low midpregnancy placental volume in rural Indian women: A cause for low birth weight? *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 443-448

163. Kingdom J., Smith G. Diagnosis and management of IUGR. In: Kingdom J., Baker P. (eds). Intrauterine growth restriction. Springer, London 2000a. pp. 257-263
164. Kingdom J., Baker P., Blair E. The definition of intrauterine growth restriction. In: Kingdom J., Baker P. (eds). Intrauterine growth restriction. Springer, London 2000b. pp. 1-4.
165. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE et al. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 131.e1-6
166. Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159: 825–829.
167. Kliegman RM: Intrauterine growth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine*, 6th ed. New York, Mosby, 1997, p 203-220
168. Kosztolányi Gy. New approach to relationship of genetics and environment. (A genetika és környezet közötti összefüggés új értelmezése). *Magyar Tudomány* 2012; 173: 906-909
169. Kwon YS, Roh HJ, Ahn JW, Lee SH, Im KS. Transient occlusion of uterine arteries in laparoscopic uterine surgery. *JSLs.* 2015; 19: e2014.00189.
170. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy.* 2012; 2012: 179827
171. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet.* 2015; 385: 2297-2307
172. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol.* 2015; 6: 566ü
173. Landau R, Xie HG, Dishy V, Stein CM et al. Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1294-1298
174. 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
175. 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
176. Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, Klein RE et al. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 434-437
177. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R et al. Six-year follow-up of children with intrauterine growth restriction, long-term prospective study. *J Child Neurol* 2000; 15: 781-786
178. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92: 1044-1055

179. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991; 325: 669-74
180. Luciano AA: Myomectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009; 52: 362-371
181. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 734-741
182. 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
183. Lyall F., Kaufmann P. The uteroplacental circulation: extravillous trophoblast. In: Kingdom J., Baker P. (eds). *Intrauterine growth restriction.* Springer, London 2000. pp. 89-129
184. MacDonald TM, McCarthy EA, Walker SP. Re. Shining light in dark corners: Diagnosis and management of late-onset fetal growth restriction. *ANZJOG* 2015; 55(1):3-10. Author response (II). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55: 406-407
185. Maher BS. Polygenic Scores in Epidemiology: Risk Prediction, Etiology, and Clinical Utility. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2: 239-244
186. Makrydimas G, Sotiriadis A, Savvidou M et al. Physiological distribution of placental growth factor and soluble Flt-1 in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 175-179
187. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.* 2008; 36: 277-281
188. Manning FA, Hohner 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
189. Manuck TA. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21: 89-93
190. Marciniak B, Patro-Małyśza J, Poniedziałek-Czajkowska E et al. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 750-757
191. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G et al. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 937-942
192. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997, 90, 967-973
193. Marsit CJ, Maccani MA, Padbury JF et al. 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioural outcome. *PloS One* 2012; 7: e33794

194. Martel KM, Ko AC, Christman GM et al. Apoptosis in human uterine leiomyomas. *Semin Reprod Med.* 2004; 22: 91-103.
195. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief.* 2012; 80: 1-8
196. 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
197. 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
198. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V; Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 919-932
199. Mathias PC, Elmhiri G, de Oliveira JC, Delayre-Orthez C et al. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *Eur J Nutr.* 2014;53: 711-722
200. Matsuo T, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 293-299.
201. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49:228-235
202. McCubbin K, Moore S, MacDonald R, Vaillancourt C. Medical Transfer of Patients in Preterm Labor: Treatments and Tocolytics. *Prehosp Emerg Care.* 2015; 19: 103-109
203. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1234-1238
204. 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
205. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 627-642
206. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 597-602
207. Mendez DD, Hogan VK, Culhane JF. Institutional racism, neighborhood factors, stress, and preterm birth. *Ethn Health.* 2014; 19: 479-499
208. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membrane. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 427-437
209. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36: 117-128

210. Moh W, Graham JM Jr, Wadhawan I, Sanchez-Lara PA. Extrinsic factors influencing fetal deformations and intrauterine growth restriction. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 750485.
211. Molnár GB. Koraszülés In: Pál A. (ed). *A szülészet-nőgyógyászat tankönyve Medicina Budapest* 2014. pp. 188-194
212. Montague AC, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in a leiomyoma of the uterus: factors influencing prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 421-427
213. Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ et al. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG*. 2004; 111: 125-132
214. Mund M, Louwen F, Klingelhofer D, Gerber A. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10: 6485-6499
215. Muresan D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016; 18: 103-109
216. 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
217. Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 545-553
218. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016; 56: 9-18
219. Nanjo S, Minami S, Mizoguchi M, Yamamoto M et al. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43: 1805-1814
220. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 40-49
221. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev*. 1990; 24: 23-36
222. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 387-391

223. Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B, Mol BW, Oudijk MA. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21: 121-128
224. Nohara A, Ohmichi M, Koike K et al. Prolactin stimulates mitogen-activated protein kinase in human leiomyoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 238: 473-477
225. Novac MV, Niculescu M, Manolea MM, Dijmărescu AL et al. Placental findings in pregnancies complicated with IUGR - histopathological and immunohistochemical analysis. *Rom J Morphol Embryol.* 2019; 59:715-720
226. Novák T., Pál A. Dysmaturitas, méhen belüli retardatio. In: Pál A. (ed). *A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve Medicina Budapest* 2014. pp. 195-198
227. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Ob Gyn* 2008, 22, 571-588
228. Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2011; 351: 41-58
229. Opacic J, Maldonado A, Ramseier CA, Laugisch O. Influence of periodontitis on pregnancy and childbirth. *Swiss Dent J.* 2019; 129 :581–589
230. Orsi NM, Gopichandran N, Simpson NA. Genetics of preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007; 21: 757-772
231. Oświecimska JM, Stojewska M, Behrendt J et al. Effect of intrauterine infection and perinatal risk factors on serum concentrations of insulin like growth factor (IGF-I) in full-term and preterm newborns. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29: 222-229
232. Otróck ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007; 38: 258-268
233. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 499-504
234. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Kontomanolis EN et al. Association of -634G/C and 936C/T polymorphisms of the vascular endothelial growth factor with spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83: 461-465
235. Papp Z. A női nemi szervek jó és rosszindulatú daganatai. In: *A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve* (ed): Papp Z. Semmelweis Kiadó, 2007, 465-520
236. Parikh LI, Nolan J 3rd, Tefera E, Driggers R. Fetal biometry: does patient ethnicity matter? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 500-504
237. Patton DE, Lee W, Cotton DB, Miller J et al. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45: 594-600
238. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 21-43

239. Perez N, Pleša I, Peterlin A, Jan Ž et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinases 1 and 9 genes in women with spontaneous preterm birth. *Dis Markers*. 2014;2014:171036
240. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2-family proteins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644: 83-94
241. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 1992; 35: 99-107
242. 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
243. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 39: 648-653
244. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S et al. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2010; 117: 701-710
245. Raia-Barjat T, Prieux C, Gris JC, Chapelle C, et al. Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32: 248-257
246. Rainho CA, Pontes A, Rogatto SR. Expression and imprinting of insulin-like growth factor II (IGF2) and H19 genes in uterine leiomyomas. *Gynecol Oncol*. 1999; 74: 375–380.
247. Ramachandrapa A., Jain L. The late preterm infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. (eds): *Neonatal-perinatal Medicine Elsevier*, St. Louis USA, 2010. pp. 629-642
248. 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
249. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 575-583
250. Ravikumar G, Mukhopadhyay A, Mani C, Kocchar P et al. Placental expression of angiogenesis-related genes and their receptors in IUGR pregnancies: correlation with fetoplacental and maternal parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 28:1-8
251. Reik, W., Dean, W., Walter, J.: Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 2001; 293: 1089-1093.
252. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202: 436-438
253. Ridout A, Carter J, Shennan A. Clinical utility of quantitative fetal fibronectin in preterm labour. *BJOG*. 2016 Jan 17. doi: 10.1111/1471-0528.13850.

254. 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
255. Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG, Holder J et al. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 1297-302
256. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M et al. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol*. 1990; 75: 59-63
257. Rogne T, Jacobsen GW. Association between low blood glucose increase during glucose tolerance tests in pregnancy and impaired fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93: 1160-1169
258. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 1145-1152
259. Runic R, Lockwood C, Lachapelle L et al. apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83: 660-666
260. Sagol S, Sagol O, Ozkal S et al. Role of apoptosis Bcl-2 and Bax protein expression in premature rupture of membrane. *J Reprod Med* 2002; 47: 809-815
261. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008; 371: 261-269
262. Salihu HM, Sharma PP, Aliyu MH, Kristensen S, Grimes-Dennis J, Kirby RS, Smulian J. Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 851-856
263. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996; 86: 858-862
264. Sangha R, Katukuri V, Palmer M, Khangura RK. Recurrence after robotic myomectomy: is it associated with use of GnRH agonist? *J Robot Surg*. 2016 Apr 12. Epub ahead of print
265. Sato F, Miyake H, Nishi M et al. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000; 9: 299-302
266. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M et al. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn*. 1997; 17: 155-159
267. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M et al. Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1313-1317

268. 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
269. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1984; 64: 303-310
270. 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
271. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 15:1-12
272. Shen SF, Hua CH. Effect of L-arginine on the expression of Bcl-2 and Bax in the placenta of fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 822-826
273. Shikora SA, Niloff JM, Bistran et al. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991, 7, 251-255
274. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1339-1345
275. Shwayder J, Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 362-376
276. Simhan HN, Krohn MA, Roberts JM et al. Interleukin-6 promoter -174 polymorphism and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 915-918
277. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC. Responsibility of the obstetrician to the fetus. II. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birthweight. *Obstet Gynecol.* 1975; 45: 481-484
278. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957; 73: 807-815
279. Singh J., Fanaroff J., Andrews B et al. Resuscitation in the „gray zone” of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 519-526
280. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997a; 177: 1395-1401
281. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997b; 177: 57-65
282. Smulian JC, Anauth CV, Martins ME, et al: Timing of infant death by gestational age at delivery in pregnancies complicated by intrauterine growth-restriction: A population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: S68
283. Steer P. Fetal growth. *Br. J. Obstet Gynecol.* 1998; 105: 1133-1135

284. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999; 57: 249-324
285. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005; 7: 877-897
286. 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
287. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 194-216
288. 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
289. Taylor R, Grimwood J, McMaster M et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathological pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-182
290. Ten Dijke P, Goumans M, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11:79-89
291. Thornburg KL, Louey S. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11:748-757
292. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 513-520
293. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104: 206-208
294. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 51: 257-68
295. Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J.* 1986; 5: 2503-2512
296. Upadhyay K, Pourcyrous M, Dhanireddy R, Talati AJ. Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience. *J Perinatol.* 2015; 35: 768-772
297. Valdez LL, Quintero A, Garcia E, Olivares N et al. Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery. *Blood Cells Mol Dis.* 2004; 33: 51-56
298. Varner MW, Galask RP: Infectious causes. In Lin CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation.* New York, McGraw-Hill, 1984 pp. 324-356
299. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013; 120: 548-553

300. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014; 261: 579-588
301. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online.* 2014; 29: 665-683
302. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008; 25: 385-397
303. Villot A, Cheret-Benoist A, Creveuil C, Turck M et al. Is vaginal delivery possible for patients with myomectomy? Results of a monocentric study. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015; 43: 496-501
304. Walraven GE, Mkanje RJ, van Roosmalen J, van Dongen PW, van Asten HA, Dolmans WM. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 525-529
305. Wang HS, Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-19
306. Wang KC, Botting KJ, Padhee M, Zhang S et al. Early origins of heart disease: low birth weight and the role of the insulin-like growth factor system in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39: 958-964
307. 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
308. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J.* 1979; 2: 564-566
309. Wächter R, Masarik L, Bürzle M et al. Differential expression and activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 328-335
310. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA et al. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in leiomyomata. *Hum Reprod* 2006, 21, 57-67
311. Weiss JL., Malone FD, Ball RH et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome; a population-based screening study. *Am J Obstet gynecol* 2004; 190: 745-750
312. Whitehead CL, Walker SP, Lappas M, Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J Perinatol.* 2013; 33: 600-604
313. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 624-632
314. Winkler VDH, Hoffmann W. Regarding the question of inheritance of uterine myoma. *Deutsch Med Wochenschrift* 1938; 68: 235-257

315. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in US black women. *Epidemiology* 2005; 16: 346-354
316. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral palsy in a term population: risk factors and neuroimaging findings. *Pediatrics*. 2006; 118: 690-697
317. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM et al. LD. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 207-213
318. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39: 653-657
319. 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
320. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 1326-1334

9. A DISSZERTÁCIÓ TUDOMÁNYOS HÁTTERÉT KÉPEZŐ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, **Kovács P**, Joó JG Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 26:(10) pp. 984-989. (2013)

IF: 1,208

Szentpéteri I, Rab A, Kornya L, **Kovács P**, Brubel R, Joó JG Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 27:(4) pp. 350-354. (2014)

IF: 1,367

Kovács P., Joó JG, Tamás V., Burik-Hajas D., Molnár Zs., Bódis J., Kornya L. The role of apoptosis in the complex pathogenesis of the most common obstetrics and gynaecology diseases

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 107 pp. 106-119. (2020)

IF: 0,73

Kovács P, Rab A, Szentpéteri I, Joó JG, Kornya L. Placental gene activity of significant angiogenetic factors in the background of intrauterine growth restriction.

ORV HETILAP 2017; 158: 612-617

7. sz. melléklet

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

Alulírott

név: **Dr. Kovács Péter**

születési név: **Kovács Péter**

anyja neve: **Dr. Magó Ágnes**

születési hely, idő: **Tapolca, 1979.02.16.**

Az apoptosis etiológiai szerepe gyakori szüléset-nőgyógyászati kórállapotok kialakulásában; kóroki kapcsolódása angiogeneticus faktorokhoz méhen belüli növekedési visszamaradásban

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z) **Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Doktori Iskola**

PR-5 Reprodukciós Egészségtudomány Program/ R-24 Krónikus betegségek, veleszületett fejlődési rendellenességek és szüléseti kórképek kórereditének genetikai tényezői Alprogramjához


Témavezető(k) neve: **Prof. Dr. Kornya László**

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 teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2020.08.03.

.....

.....
doktorjelölt aláírása

.....

.....
témavezető aláírása