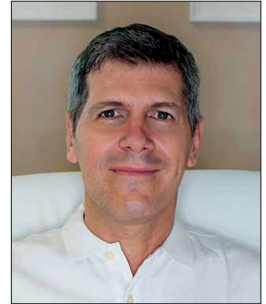


# Az oxidatív stressz etiológiai szerepe a főbb szülészeti kórállapotok hátterében



Joó József Gábor dr.<sup>1</sup>, Csatlós Éva dr.<sup>2</sup>, Börzsönyi Balázs dr.<sup>3</sup>,  
Demendi Csaba dr.<sup>3</sup>, Kornya László dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>AnteMed Poliklinika, Budapest

<sup>2</sup>ZOÉ-Med Egészségközpont, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Dél-pesti Centrumkórház Országos Infektológiai és Hematológiai Intézet, Budapest

Az oxidatív stressz férfi reprodukciós rendszerre gyakorolt hatása több mint két évtizede ismert, ugyanakkor az elmúlt években világossá vált, hogy a szabad gyökök túlsúlya a női termékenységre is markáns hatást gyakorol. Túl a gyakori nőgyógyászati kórképeken (endometriózis, PCOS, sterilitás), számos várandósság alatt előforduló patológiás állapot kialakulásában igazolható az oxidatív stressz kóroki szerepe. Mind az első trimeszterben előforduló spontán vetélés (különösen habituális formában), mind a később kialakuló gesztációs diabetes komplex etiológiai hátterében szerepet játszanak a megnövekedett mennyiségű szabad gyökök. Kiemelendők a magas vérnyomással járó szülészeti kórképek, mert ezek lényegében minden klinikai formája összefüggésbe hozható az oxidatív stresszrel, ráadásul ezek gyakran méhen belüli növekedési visszamaradáshoz kapcsolódva fordulnak elő. Végül hangsúlyozni kell, hogy a koraszülés – mint kiemelten gyakori szülészeti kórállapot – szinte minden esetben összefüggésbe hozható az oxidáns-antioxidáns egyensúly megbomlásával. Az oxidatív stressz sokrétű etiológiai szerepe alapján nem hangsúlyozható eléggé a várandósság alatti antioxidáns-szupplementáció klinikai jelentősége.

*Kulcsszavak: oxidatív stressz, antioxidáns, placenta, praeclampsia, gesztációs diabetes mellitus, koraszülés*

## Etiological Role of the Oxidative Stress in the Main Obstetric Conditions

The significance of oxidative stress in the pathology of the male reproductive system has been well established over the last two decades. Recently, it has been recognized that oxidant/antioxidant disbalance and the resultant accumulation of free radicals also affect female fertility. In addition to infertility, endometriosis and PCOS, oxidative stress also contributes to the pathophysiology of several important obstetric disorders. These include spontaneous and especially habitual abortion during the first semester and gestational diabetes during the later stages of pregnancy. Oxidative stress is also prominently involved in the pathomechanism of nearly all hypertensive gestational disorders often in connection with the development of intrauterine growth restriction. Furthermore, premature delivery as one of the most common obstetric conditions is also dependent on oxidant/antioxidant disbalance. Given the overall significance of oxidative stress in the pathophysiology of a wide range of gestational disorders, antioxidant supplementation has a high importance in the practice of pregnancy care.

*Keywords: oxidative stress, antioxidants, placenta, praeclampsia, gestational diabetes mellitus, preterm birth*

## Bevezetés

Az oxigén az emberi szervezet működéséhez nélkülözhetetlen elem, amelynek jelenléte – szükségszerűen – reaktív

oxigéngyökök (szabad gyökök; reactive oxygene species – ROS) képződésével jár együtt. A szabad gyökök fokozott képződését az ultraibolya sugárzás, a dohányzás, az alkohol-fogyasztás, a krónikus fertőzések, a gyulladásoz betegségek,

Érkezett: 2023. május 18. Közlésre elfogadva: 2023. július 4. Received: 18 May 2023. Accepted: 4 July 2023

Levelezési cím: Dr. Joó József Gábor, 1124 Budapest Lejtő út 17/a. E-mail: jjgnft369@gmail.com

illetve a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése egyaránt elősegítheti [1, 2]. A sejtek megfelelő antioxidáns funkcióval rendelkeznek, amely a szabad gyökök károsító hatásával szembeni védekezést biztosítja. Ha a szabad gyökök mennyisége megnő, illetve az antioxidáns védelmi rendszer meggyengül, oxidatív stressz (oxidative stress; OS) alakul ki [1].

A legfontosabb szabad gyökök között a szuperoxid-anion ( $O_2^{\bullet-}$ ), a hidroxil-gyök ( $\bullet OH$ ), a peroxil-gyök ( $ROO^*$ ), az alkoxil-gyök ( $RO^*$ ), valamint a hidroperoxil-gyök ( $HO_2^*$ ) érdemel említést [2]; e molekulák alapvetően instabilak, ugyanakkor magas reaktivitásuk révén a zsírokból, szénhidrátokból, nukleinsavakból, fehérjékből elektronhoz jutva stabillá válhatnak és ezzel párhuzamosan sejtkárosodást és sejt-diszfunkciót előidéző folyamatokat indíthatnak be [3].

Az emberi szervezet ún. enzimatis és nem-enzimatis antioxidánsokat tartalmaz; az előbbi csoportba tartozik – egyebek mellett – a szuperoxid-dizmutáz (superoxide dysmutase; SOD), a glutation-peroxidáz (glutathione peroxidase; GPx), a glutation-reduktáz (glutathione reductase; GSR), valamint a kataláz (catalase; CAT) (1. ábra), míg a nem-enzimatis antioxidánsokhoz (C- és E-vitamin, béta-karotin, szelén, cink, taurin, mangán stb.) elsősorban a táplálkozás révén lehet hozzájutni, a [4].

Összefoglalónkban az oxidatív stressz legjelentősebb szülészeti kórállapotok kialakulásában játszott kóros szerepét kívánjuk áttekinteni, különös tekintettel a méhen belüli növekedési visszamaradásra, a gesztációs diabéteszre, a magas vérnyomással járó terhességi kórképekre, valamint a kora-szülésre (1. táblázat, 1. ábra).

## Oxidatív stressz és a kora-terhességi vetélés

A habituális vetélés (3 vagy több spontán vetélés) a termékeny korú női populáció 0,5-2%-ában fordul elő. Etiológiája komplex; a méh veleszületett fejlődési rendellenességei, leiomyomája, korábbi műtéti beavatkozások nyomán kialakult méhüri összenövés, antifoszfolipid-szindróma, hypothyreosis, policisztásovarium-szindróma, hyperprolactinaemia, kromoszóma-rendellenességek, illetve előrehaladott anyai életkor egyaránt – egyéb okok mellett

– vezethetnek kora-terhességi vetéléshez [5, 6]. A legújabb kutatások az oxidatív stressz kóros szerepét is felvetik a kórkép hátterében [6].

Koraterhességben a polimorfonukleáris (PMN) sejtek száma az anyai vérben megemelkedik, s mivel e sejtek szabad gyököket hoznak létre, a sejtszámemelkedés az oxidatív stressz fokozódásához vezet [7]. A PMN-sejtekben található NADPH-oxidáz enzim a reaktív oxigéngyökök legfontosabb forrása a 10-11. terhességi hét előtt, amikor a chorionbolyhok relatív oxigénhiánynak vannak kitéve [7].

Az oxidatív egyensúly méhlepényszöveti megváltozása fontos faktora az első trimeszterben bekövetkező spontán vetéléseknek. Az érintett várandósok vérében, illetve a placentaszövetben az oxidáns hatású molekulák, különösen a szuperoxid-anionok, illetve a  $H_2O_2$  mennyiségének jelentős emelkedése detektálható, miközben ezzel az antioxidánsok (SOD, CAT, GPx, GR) termelődése nem tart lépést [8].

A malondialdehid (a lipidperoxidáció végterméke), mint az oxidatív stressz egyik leghatékonyabb markere a habituális vetélő nők vérplazmájában, illetve méhlepényszövetében szignifikáns emelkedést mutat, ami fokozott oxidatív stresszről árulkodik [9].

A habituális vetélés megelőzésében – az egyéb okok vizsgálata, szükség esetén kezelése mellett – az oxidatív stresszt provokáló tényezők (dohányzás, alkoholfogyasztás, krónikus gyulladásos állapotok, fertőzések megfelelő kezelése) kiiktatása rendkívül fontos, ugyanakkor ki kell emelni, hogy a várandósság ezen időszaka fiziológiásan magában hordozza a fokozott oxidatív stressz lehetőségét. Az antioxidánsok szupplementációja a várandósság elejétől – akár már a várandósságra való felkészülés időszakától kezdve – hozzájárulhat a kora-terhességi vetélés megelőzéséhez.

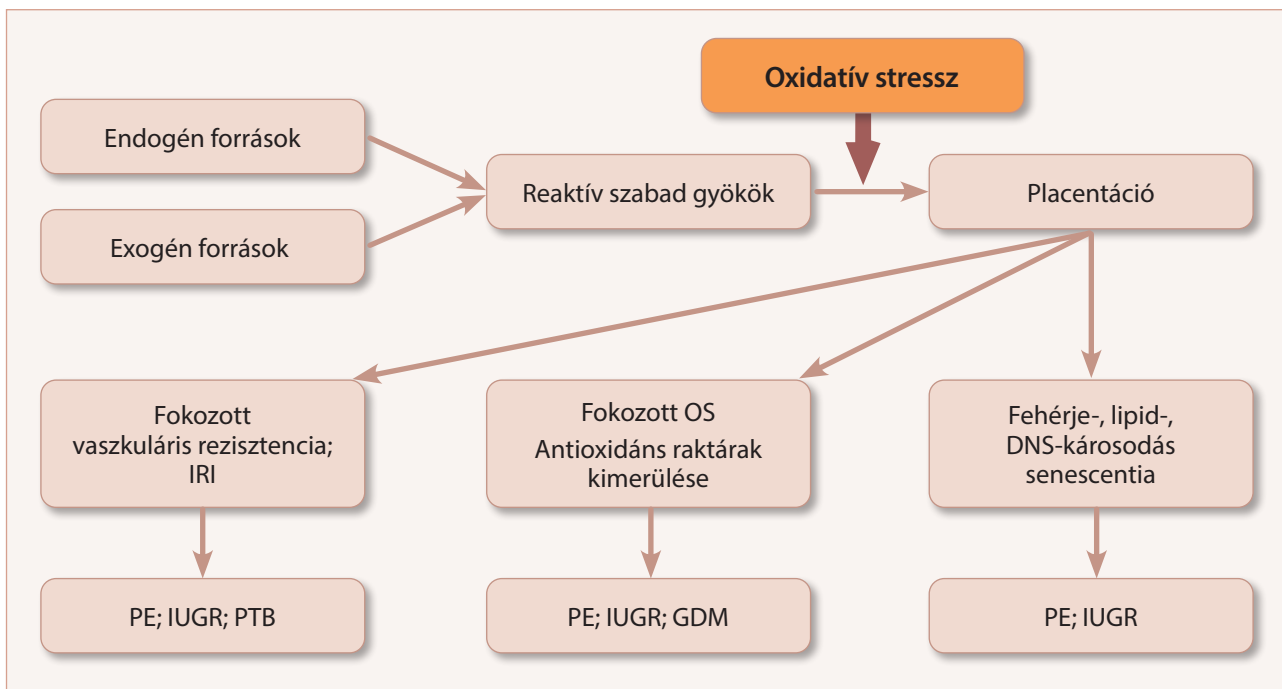
## Oxidatív stressz és a magas vérnyomással járó terhességi kórképek

A magas vérnyomással járó, terhesség alatti kórállapotok közé tartozik a gesztációs hipertónia, a krónikus hipertónia, a praeclampsia (PE), a „fehérvörcs” magas vérnyomás, illetve a HELLP-szindróma [10]. A kórképek rizikófaktorai az obesitas, idősebb anyai életkor, primiparitas, előzetes

1. táblázat: Az oxidatív stressz hatásai a várandósság különböző időszakaiban (Forrás: [4])

Első trimeszter	Második trimeszter	Harmadik trimeszter
Az oxigéndús placentáris vér az OS fokozódását eredményezi	Gyorsan fokozódó oxigénellátás – OS fokozódása	Fokozódó OS – lipid-, protein- és DNS-károsodás
A fokozott trofoblaszt-invázió a spirális artériák fejlődését befolyásolja	Uterinális erek perfúziójának megváltozása	magzati DNS-károsodás – magzati anomáliák kialakulása
Fokozódó érelenállás a placentáris erekben – csökkent uteroplacentáris véráramlás	Folyamatosan fokozódó OS – csökkent antioxidáns hatás	A placentáris apoptózis fokozódása – méhlepény-elégtelenség
Iszkémia	Antioxidánsok mennyiségének csökkenése	
SPONTÁN VETÉLÉS, KORASZÜLÉS, IUGR	IUGR	KORASZÜLÉS, IUGR, MÉHEN BELÜLI ELHALÁS

OS: oxidatív stressz; IUGR: intrauterine growth restriction



**1. ábra: Az oxidatív stressz kórélettani szerepe a jelentősebb szülészeti kórállapotok kialakulásában** (Forrás: [30])

OS: oxidatív stressz; IRI: ischaemia-reperfusion injury; PE: preeclampsia; IUGR: intrauterine growth restriction; GDM: gesztációs diabetes mellitus; PTB: preterm birth (koraszülés)

hipertónia, többes terhesség, gesztációs diabetes, illetve korábbi várandósság alatt előforduló hipertenzív állapot stb. A kóreredit egészében ismeretlen; számos kutatási eredmény az oxidatív stressz etiológiájában játszott lényeges szerepe mellett szól [11].

A magas vérnyomással járó kórképek közül a legjelentősebb a preeclampsia, amely világszerte az összes terhesség mintegy 6-8%-ában fordul elő. A PE kórisméje a 4 óránként mért 140/90 Hgmm-es vérnyomásérték, illetve 300 mg/nap értéket meghaladó proteinuria alapján állítható fel a várandósság 20. hete után. A kórkép perinatalis mortalitásban játszott oki szerepe rendkívül jelentős: évente kb. 50-60 000 magzat/újszülött hal meg a PE szövődményei következtében [12, 13].

A preeclampsia placentáris eredetű betegség, amely két fázisban fejlődik ki: az első fázisban a placentáció zavara alakul ki, amely a citotrofoblasztsejtek spirális artériáinak elégtelen inváziója következtében lép fel, míg a második fázisban egy iszkémiás-reperfúziós (IRI) állapot fejlődik ki, amely a növekvő mennyiségű citokinek és szabad gyökök révén fokozott oxidatív stresszt eredményez [14, 15]. Az oxidatív stressz élettani esetben is mindkét fázisban jelen van, ám normális placentáció esetén a szabad gyökök a proliferáció, migráció és angiogenezis folyamataiban, mint szekunder jelátviteli molekulák funkcionálnak. Mivel az antioxidáns védővonal (SOD, GPx, CAT, C-vitamin, E-vitamin) a szabad gyököket eliminálja, túlsúlyuk nem tud kialakulni, és megnövekedett oxidatív stressz sem jön létre. Amennyiben az antioxidáns rendszer nem képes semlegesíteni a szabad gyököket, gyulladás lép fel, emellett a PE mint kórkép is kialakul [16].

A preeclampsia kialakulása során, az elégtelen placentációt követően a szabad gyökök fokozott termelődésében fontos sze-

repet játszik a növekvő mennyiségű antithrombin-1 és TNF-alfa. Az anyai vérkeringésben megjelenő nagyobb mennyiségű oxidáns molekula a monociták és neutrofil granulociták aktiválásán keresztül a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-6), antiangiogenetikus faktorok és mikropartikulumok fokozott termelődését indukálja. A neutrofil granulociták – mintegy circulus vitiosus képezve – számos enzim (köztük a NADPH-oxidáz, xantin-oxidáz) révén további nagy mennyiségű szabad gyököt állítanak elő. Preeclampsias betegek perifériás keringésében a neutrofil granulociták (mint a ROS egyik fő forrása) számának jelentős növekedése figyelhető meg [17].

A NADPH-oxidáz a szuperoxid-anion ( $O_2^{\bullet-}$ ) hozza létre, amely a nitrogén-oxid szintetáz enzimet szétbontva a nitrogén-monoxid (NO) képződését gátolja. Utóbbi olyan alapvető biológiai folyamatokban játszik kulcsszerepet, mint az erek endothelfüggő dilatációja, az angiogenezis (a VEGF és az angiopietin révén) vagy a leukocita-adhézió. Ugyancsak fontos élettani funkciója a trofoblaszt-invázió elősegítése és ezzel az élettani placentáció facilitálása. Patológias körülmények között az NO hasznosulása fokozódik, ami – feltehetően – az endothelialis nitrogén-oxid szintetáz (eNOS) intenzívebb lebomlásának a következménye, amely – számos más tényező mellett – az oxidatív stressz eredménye [18, 19]. Mivel az eNOS a nitrogén-oxid termelésén keresztül az érendothelsejtek élettani működését szabályozza, csökkent érfalfunkciót, majd következményes preeclampsiaát eredményez (utóbbi kialakulásában egyéb kóroki tényezők is szerepet játszanak) [20, 21].

A gesztációs hipertónia a preeclampsiahoz hasonló magas vérnyomásos terhességi kórkép, azzal a különbséggel, hogy nem társul hozzá proteinuria. Mindkét állapot kialakulásában az oxidatív stressz fontos szerepet játszik, ráadásul annak fő karakterében sem igazolható különbség [22,

23]. Feltételezhető, hogy a PE-ben észlelhető proteinuria a veseszövetben megjelenő fokozott oxidatív stressz eredménye, ami gesztációs hipertóniában hiányzik. A vizeletkiválasztó rendszer specifikus oxidatív stressz markere, a 8-oxoGuo, amelynek mennyisége megnövekedve fokozott albuminvesztéshez, vagyis proteinuriához társul (ugyanaz a marker egyébként diabetes mellitusban szenvedő betegekben az akut szívhalál fő markere) [24].

A praeclampsiahoz gyakran társul méhen belüli növekedési visszamaradás, amelynek az oxidatív stresszel való összefüggéseiről az alábbiakban részletesen foglalkozunk.

## Oxidatív stressz és a méhen belüli növekedési visszamaradás

Az abnormális placentáció gyakran a praeclampsiahoz társuló méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához vezet, bár a kórkép toxemia nélkül is létrejöhet. Méhen belüli növekedési visszamaradásról akkor beszélünk, ha a magzat becsült súlya a nemének és a gesztációs kornak megfelelő standard 10 percentilise alá esik [25]. A kórkép etiológiája a praeclampsiaéhoz hasonlóan komplex, méhen belüli fertőzések, anyai betegségek, magzati fejlődési rendellenességek, anyai táplálkozási zavarok, gyógyszeresedés egyaránt állhatnak a hátterében, ugyanakkor leggyakrabban méhlepényi funkciózavar azonosítható legfőbb okaként [25].

Korai kialakulású intrauterin retardációról a 34. terhességi hét előtt beszélhetünk; az a típus az esetek kb. 40%-ában praeclampsiahoz társulva fordul elő. A praeclampsia ezen esetei általában súlyosak, időnként HELLP-szindróma kialakulásához vezetnek [26]. A 35. gesztációs hetet követően kialakuló méhen belüli növekedési visszamaradás az ún. késői típusú intrauterin retardáció, amely ritkábban fordul elő terhességi toxemiahoz társultan; e klinikai formát általában az újszülöttek számottevően kedvezőbb postnatalis prognózisa jellemzi.

A tudományos felfogás szerint az IUGR oka a kora-terhességben a placentáció során a spirális artériák inváziójának kapcsán alakul ki; ez a magas energiaigényű folyamat, amely a sejtek osztódását, proliferációját lehetővé teszi, az anyagcsere-folyamatok intenzívebbé válása révén nagy mennyiségű ROS termelődéséhez, és így oxidatív stresszhez vezet [27, 28]. A spirális artériák megfelelő trofoblaszt-inváziója több stimulushoz, köztük az oxidatív stressz kialakulásához kötött. Amennyiben az invázió elégtelenül megy végbe, iszkémia-reperfúziós állapot (IRI) alakul ki, amely fokozza az OS-t és méhlepényszöveti károsodást idéz elő [29, 30]. A szöveti károsodás elsődlegesen a sejtmembrán-lipideket, a fehérjéket, és a sejtmagban, illetve a mitokondriumban található DNS-t érinti; ezek összességében placentáris funkciózavarhoz vezetnek. A várandós vérplazmájában, illetve a méhlepényszövetben a malondialdehid (MDA) mennyisége jelentősen megnő, s ez fokozott lipidperoxidációról, vagyis fokozott oxidatív stresszről árulkodik [31].

A szövetszövetkárosodáson túl az IUGR-rel járó terhességekben a placenta a fokozott öregedés jeleit is mutatja; a telomer-rövidülés, illetve a csökkent vagy hiányzó

telomeráz-aktivitás egyaránt erre utal [32, 33] (1. ábra). A telomer a kromoszómát alkotó két DNS-szál végén található, többszörösen ismétlődő szakasz, amely megvédi a DNS-t a sejtosztódás során esetlegesen bekövetkező rövidülés káros hatásaitól. A telomeráz enzim újra és újra „kiegészíti” a csonkolódott telomerszakaszt, ezáltal gátolja a sejtek öregedését. Emellett a „telomer-indukálta” öregedés markerei, mint a p21 és p16 mennyisége növekszik, míg az antiapoptotikus hatású Bcl-2 gén placentáris expressziója csökken [34, 35].

A méhlepény öregedése egyébként élettani folyamat, amely a növekedő magzat – sok esetben a placenta kapacitását feszegető vagy túllépő oxigén – és tápanyagigénye következtében kialakuló fokozódó oxidatív stressz eredménye [36]. Ezzel függ össze, hogy a terminus közelében, különösen utána lényegesen magasabb a méhen belüli magzati elhalás előfordulási kockázata, amelynek megelőzésére a szülészeti protokoll szigorú követése javasolt.

Fontos még utalni az angiogenetikus hatású PlGF (placental growth factor) csökkent placentáris expressziójára a – többnyire praeclampsiahoz társuló – méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben. A PlGF az egészséges szinciotrofoblaszt-funkció markere, így csökkent kifejeződése rosszabb méhlepény-működésre utal [37, 38].

## Oxidatív stressz és gesztációs diabetes mellitus (GDM)

A gesztációs diabetes mellitus egyike a leggyakoribb terhespathológiai kórképeknek, amely általában a második trimeszterben alakul ki, és hyperglykaemiával, valamint hypoinsulinaemiával jár. A kórkép a várandósságot követően többnyire megszűnik, ugyanakkor az érintettek körében idősebb korban gyakrabban alakul ki 2-es típusú diabetes mellitus. A GDM prevalenciáját az anyai életkor, a BMI, illetve a családi előzmény befolyásolja, ráadásul a különböző etnikumok között szignifikáns különbségek figyelhetők meg; az európai országokban kb. 2-6% között alakul, ugyanakkor az afrikai és ázsiai populációkban ennél magasabb [39, 40].

Élettani terhességben fiziológias inzulinrezisztencia alakul ki, amelyet az inzulintermelés kb. 200-250%-os növekedése kompenzál. Noha a GDM teljes kóreredete ismeretlen, feltételezhető, hogy a pancreas  $\beta$ -sejtjeinek funkciózavara kulcsszerepet játszik kialakulásában, mivel nem képesek a megnövekedett inzulinszükségletet kielégíteni [41]. Ennek hátterében  $\beta$ -sejt ellenes autoantitestek állhatnak, de bizonyos esetekben előfordul, hogy génmutáció a legfőbb etiológiai faktor [42, 43].

További említésre érdemes kóroki tényező a gyulladásoz reakció, amely obesitással összefüggésben gyakran alakul ki; a magasabb BMI-vel rendelkező várandósok szervezetében intenzívebb citokintermelés igazolható, különös tekintettel az IL-6 (interleukin-6), IL-8 (interleukin-8), TNF-alfa, (tumornekrózis-faktor-alfa), valamint a CRP (C-reaktív protein) fehérjékre [44, 45, 46]. Az oxidatív stressz ezt a gyulladásoz reakciót tovább fokozza [47].

A gesztációs diabetes mellitusszal társult várandósságokban – ahogy az más terhességi kórképekben is megfigyelhető – egyensúlyzavar alakul ki az intracelluláris oxidáns molekulák és antioxidánsok között; tipikusan a hidrogén-peroxid ( $H_2O_2$ ), a szuperoxid-anion ( $O_2^{\bullet-}$ ), a hidroxil-gyök ( $\bullet OH$ ), valamint a szerves hidroperoxid (ROOH) felhalmozódása figyelhető meg [48, 49]. A GDM-mel járó terhességekben a placentáris 8-isoprostan-termelés meghaladja az élettani terhességben észlelhető, ami fokozott lipidperoxidációról árulkodik [50, 51]. Ráadásul a 8-isoprostan és a szérum-glükózsztint közötti pozitív korreláció arra utal, hogy a lipidperoxidáció és a vércukorszint szabályozása között kapcsolat áll fenn [50]. Az MDA, mint oxidatív stresszmarker a GDM-ben szenvedő várandósok szérumban ugyancsak szignifikánsan emelkedett értéket mutat, ugyanakkor olyan jelentős antioxidánsok mennyisége, mint a szuperoxid-dizmutáz (SOD), illetve a glutation (GSH) a diabéteszes várandósok szervezetében lényegesen csökkent.

A gesztációs diabetes mellitusban szenvedő terhesek magzatait gyakrabban érinti fejlődési rendellenesség, amely szintén – minden valószínűség szerint – a fokozott oxidatív stressz eredménye. A leggyakoribb GDM kapcsán kialakuló magzati malformációnak a kardiovaszkuláris fejlődési rendellenességek, a holoprosencephalia, valamint a caudalis regressziós szindróma tekinthetők [52]. Több közlemény valószínűsíti, hogy a terhességi szénhidrátanyagcsere-zavar következtében kialakuló magzati macrosomia és a csökkent antioxidáns hatás (a szuperoxid-dizmutáz csökkent működése) között is összefüggés van [53].

A várandósság alatti vaspótlás és a gesztációs diabetes mellitus kialakulása között egyes kutatások összefüggés lehetőségét vetették fel. *In vitro* kísérletek a 60 mg vagy azt meghaladó vasbevitel esetén a lipidperoxidáció fokozódását, az oxidatív stressz növekedését, következményes DNS-károsodást, illetve a GDM gyakoribb kialakulását észlelték [53, 54].

A terhességi cukorbetegségben szenvedő várandósoknál gyakran észlelhető az érendothelsejtek funkciózavara és a következményes kardiovaszkuláris szövődmények kialakulása. Megjegyzendő, hogy mind a gesztációs diabetes mellitus, mind a terhesség alatti magas vérnyomásos kórképek kialakulása szempontjából az idősebb anyai életkor fokozott predispozíciót jelent, ráadásul a fenti összefüggés (GDM-ben gyakoribbak az endothelfunkció-zavar következtében kialakuló kardiovaszkuláris szövődmények) alapján együttes előfordulásuk is valószínűbb, ha a várandós életkora 40 év közeli vagy azt meghaladó.

## Oxidatív stressz és a koraszülés

Koraszülésről akkor beszélünk, ha a várandósság a 37. gesztációs hét előtt végződik szüléssel. Tekintettel arra, hogy bizonyos esetekben a gesztációs kor bizonytalan, a koraszülés diagnózisa az újszülött születési súlya alapján is felállítható; eszerint 2500 grammnál kisebb súlyú magzat születése esetén szintén koraszülésről van szó. A világon a koraszülés átlagos előfordulási gyakorisága az elmúlt években 11-12%

volt; a WHO adatainak tanúsága szerint egy évben kb. 13-15 millió koraszülött jön világra [55].

Rizikófaktorai közül – egyebek mellett – kiemelendő a többes terhesség, a praeclampsia, az intrauterin fertőzések, a méh veleszületett fejlődési rendellenességei, illetve leiomyomája, a fogágybetegségek, illetve bizonyos szenvedélybetegségek [56].

Az egyik biológiai mechanizmus, amely fontos szerepet játszik a koraszülés bekövetkezésében, az oxidatív stressz. A szabad gyökök hatására bekövetkező DNS-károsodás, illetve a telomer-rövidülés, amely a magzatburok sejtjeinek felgyorsult öregedésében fontos szerepet játszanak, egyúttal egy gyulladáshoz vezető folyamatot is gerjesztenek, amely végső soron általában a koraszülést megindítja [57]. A koraszülés akár méhtevekenység, akár idő előtti burokrepedés révén indul meg, lényegében az oxidatív stressznek az intrauterin szövetek, elsősorban a placenta és a magzatburok szöveti károsodására és fokozott „öregedésére” vezethető vissza [58]. Koraszülés esetén az oxidatív stressz hátterében leggyakrabban intrauterin fertőzés, illetve gyulladás áll, amely a kórkép leggyakoribb okának tekinthető. Az ún. ascendáló fertőzések a koraszüléssel végződő várandósságok túlnyomó többségében kórismézhetők [59]. Ahogy a praeclampsia, illetve a méhen belüli növekedési visszamaradás, úgy a koraszülés esetén is az oxidatív stressz legkifejezettebben a méhlepényszövetet károsítja, s annak funkciózavara e kórkép kialakulásában is alapvető jelentőségű.

A koraszüléshez társuló oxidatív stressz biomarkerei közül a fokozott lipidperoxidációs folyamatokra utaló MDA jelentősége különösen magas; több olyan tanulmány is napvilágot látott, amely a koraszülő nők vérében a malondialdehid szintjét szignifikánsan magasabbnak találta, mint az újszülöttjüket a 37. terhességi hét után világra hozó nők esetén [60, 61].

A 8-isoprostan vizeletben megjelenő mennyisége a méhtevekenységgel induló koraszüléseknél magasabb volt, mint az érett újszülöttet világra hozó várandósok hasonló értékei, ugyanakkor idő előtti burokrepedéssel induló koraszülés esetén a koraszülő nők szérumban alacsonyabb 8-isoprostan-szint volt mérhető. Ezen inkonkluzív eredmények alapján feltételezhető, hogy az oxidatív stressz különböző „útvonalai” (pathway) érvényesülnek spontán kezdődő méhtevekenység, illetve idő előtti burokrepedés esetén [62, 63].

A karbonilált fehérjék (carbonylated proteins) szintén a koraszülés autentikus biomarkerei közé tartoznak; több vizsgálat is mind a köldökzsinórvérben, mind az anyai szérumban szignifikáns szintemelkedésüket igazolta [64, 65].

A koraszülés hátterében álló oxidáns-antioxidáns egyensúlyzavarban a szabadgyökök túlermelődése mellett az antioxidánsok megkevesedése/hiánya is alapvető jelentőségűnek tekintendő. A kataláz (CAT) enzim szintjét koraszülő nők hüvelyváladékában szignifikánsan csökkent mennyiségben észlelték az érett újszülöttet világra hozó nők hüvelyváladékához képest, ugyanakkor az anyai szérumban és a köldökzsinórvérben statisztikailag értékelhető különbséget nem igazoltak. Noha ezek az eredmények egyértelmű konklúziót nem tesznek lehetővé, a kataláz enzim, mint an-

tioxidáns molekula diszregulációja koraszülés esetén igen valószínűnek tűnik [66, 67].

Egy másik antioxidáns, a ceruloplazmin szérumszintje koraszülés esetén szignifikánsan alacsonyabb, mint érett szülések esetén [68]. További irodalmi adatok más antioxidánsok, így a szuperoxid-dizmutáz (SOD) és a thioredoxin-rendszer esetén is alulműködést igazoltak az érett szülésekhez képest [69, 70].

## Oxidatív stressz és az ikerterhesség

Az ikerterhességek száma az asszisztált reprodukciós eljárások térhódításával párhuzamosan, folyamatosan emelkedik. Az ikerterhességek eredendően high-risk várandósságnak számítanak, mivel mind a fejlődési rendellenességek, mind bizonyos szülészeti kórállapotok gyakrabban társulnak hozzá [64]. Utóbbiak közül a legjelentősebb a koraszülés, amely szignifikánsan gyakoribb többes, mint singularis terhességekben. A koraszülöttek érzékenyebbek az oxidatív stresszel szemben, ezért náluk a szabad gyökök gyakrabban okozhatnak fehérje- és DNS-károsodást, illetve – súlyos esetben – szövetkárosodást, akár szervi-, szervrendszeri funkciózavart is [71]. Ennek oka az, hogy az antioxidáns rendszer hatékony működését biztosító enzimek a terhesség utolsó 2-3 hetében érik el a megfelelő, oxidatív egyensúlyt biztosító mennyiséget, a koraszülöttek viszont előbb világra jönnek mint hogy ez bekövetkezne [73].

Az oxidatív stressz egyik korai jelzője a lipidperoxidációs végtermékek megjelenése; ikerterhességekben mind a 15-F2t-isoprostan, mind az MDA köldökzsinórvérben mérhető mennyisége szignifikánsan magasabb, mint singularis várandósságok esetén [71, 74]. Noha az antioxidáns rendszer aktivitáscsökkenése ikerterhességekben egyértelműen igazolható, az irodalmi adatok alapján a többes terhességekben az oxidatív stressz leghitelesebb markerének a lipidperoxidációs molekulák tekinthetők.

## A várandósság alatti antioxidáns-szupplementáció jelentősége szülészeti kórállapotok megelőzésében

Mivel a legjelentősebb terhességi kórképek (preeclampsia, intrauterin retardáció, koraszülés, gesztációs diabetes mellitus) kialakulásában az oxidatív stressz is lényeges szerepet játszik, ezért kiemelten fontos a várandós szervezetében a hatékony antioxidáns védekezés kialakulásának támogatása és erősítése. E molekulák többnyire – erős gyulladásgátló hatásuk mellett – apoptózis-gátló és antiangiogenetikus hatással is rendelkeznek [75].

A legfontosabb antioxidáns molekulákat, azok forrásait, illetve komplex biológiai hatásait már korábbi közleményünkben áttekintettük, jelentőségük azonban nem hangsúlyozható eléggé. Mivel a várandósgondozás protokolljában az antioxidáns-szupplementációval kapcsolatos megfelelő ajánlások részletes kidolgozása idáig nem történt meg, a

jóvő feladata e hiány pótlása, és egy mindennapi szülészeti gyakorlatban jól használható vezérfonal kialakítása.

*A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.*

## IRODALOM

1. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 20: 80–97.
2. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 28–48.
3. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 219–22.
4. Hussain T, Murtaza G, Metwally E. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 9962860.
5. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–12.
6. Zejnullahu VA, Zejnullahu VA, Kosumi E. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review. *Reprod Health* 2021; 18: 207–8.
7. Fait V, Sela S, Ophir E, Kreutzer H, Shnaider O, Perri A, et al. Peripheral polymorphonuclear leukocyte priming contributes to oxidative stress in early pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 2: 46–9.
8. Gheim HK, Alshebly MM. Biochemical markers of oxidative stress in Saudi women with recurrent miscarriage. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 98–105.
9. Baban RS. Oxidative stress in recurrent pregnancy loss women. *Saudi Med J* 2010; 31: 759–63.
10. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43.
11. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci* 2014; 19: 358–67.
12. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27: 71–8.
13. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58.
14. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30(Suppl A): 32–7.
15. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30(Suppl A): S38–42.
16. Phoswa WN, Khaliq OP. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxid Med Cell Longev* 2021; 31: 2021: 5581570.
17. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 4600–14.
18. Matsunaga T, Weihs DW, Moniz MC, Tessmer J, Warltier DC, Chilian WM. Angiotensin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2185–91.
19. Nabah YN, Mateo T, Cerdá-Nicolás M, Alvarez A, Martínez M, Issekutz A, et al. L-NAME induces direct arteriolar leukocyte adhesion, which is mainly mediated by angiotensin-II. *Microcirculation* 2005; 12: 443–53.
20. Sanyal M, Nag TC, Das C. Localization of nitric oxide synthase in human trophoblast cells: role of nitric oxide in trophoblast proliferation and differentiation. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 70–7.
21. Battered LD, McCarthy A, Springall DR, Sullivan MH, Elder MG, Michel T, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the human placenta: regional distribution and proposed regulatory role at the feto-maternal interface. *Placenta* 1994; 15: 257–65.
22. Kurlak LO, Green A, Loughna P, Broughton Pipkin F. Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease. *Front Physiol* 2014; 5: 310.
23. Phoswa WN. Dopamine in the pathophysiology of preeclampsia and gestational hypertension: monoamine oxidase (MAO) and catechol-O-methyl transferase (COMT) as Possible Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 3546294.
24. Schei J, Fuskevåg OM, Stefansson VTN, Solbu MD, Jenssen TG, Eriksen BO. Urinary markers of oxidative stress are associated with albuminuria but not GFR decline. *Kidney Int Rep* 2017; 3: 573–582.
25. Tan TY, Yeo GS. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 135–42.
26. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664–1668.

27. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61: 505–11.
28. Mandò C, De Palma C, Stampalija T, Anelli GM, Figus M, Novielli C, et al. Placental mitochondrial content and function in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E404–13.
29. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51: 970–5.
30. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenous and exogenous oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 10122.
31. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu O, Durak I. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 187–92.
32. Davy P, Nagata M, Bullard P, Fogelson NS, Allsopp R. Fetal growth restriction is associated with accelerated telomere shortening and increased expression of cell senescence markers in the placenta. *Placenta* 2009; 30: 539–42.
33. Biron-Shental T, Sukenik-Halevy R, Sharon Y, Laish I, Fejgin MD, Amiel A. Telomere shortening in intra uterine growth restriction placentas. *Early Hum Dev* 2014; 90: 465–9.
34. Kim SY, Lee SP, Lee JS, Yoon SJ, Jun G, Hwang YJ. Telomerase and apoptosis in the placental trophoblasts of growth discordant twins. *Yonsei Med J* 2006; 47: 698–705.
35. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, Joó JG. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26: 347–50.
36. ages. *Lancet.* 1987; 1: 1192–4.
37. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
38. Scaife PJ, Simpson A, Kurlak LO, Briggs LV, Gardner DS, Broughton Pipkin F, et al. Increased placental cell senescence and oxidative stress in women with preeclampsia and normotensive post-term pregnancies. *Int J Mol Sci* 2021; 7: 7295.
39. Gandhi P, Farrell T. Gestational diabetes mellitus (GDM) screening in morbidly obese pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 329–32.
40. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.
41. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005; 115: 485–91.
42. Oztekin O. New insights into the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: possible role of human leukocyte antigen-G. *Med Hypotheses* 2007; 69: 526–30.
43. Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. *Cytokine* 2014; 70: 134–40.
44. Solis Paredes JM, Perichart Perera O, Montoya Estrada A, Reyes Muñoz E, Espino Y Sosa S, et al. Gestational weight gain influences the adipokine-oxidative stress association during pregnancy. *Obes Facts* 2021; 14: 604–612.
45. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, et al. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PLoS One* 2015; 10: e0126490.
46. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jaberbaum A, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 3061–100.
47. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2004; 25: 78–84.
48. Huang TT, Sun WJ, Liu HY, Ma HL, Cui BX. p66Shc-mediated oxidative stress is involved in gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021; 12: 1894–1907.
49. Saiyin T, Engineer A, Greco ER, Kim MY, Lu X, Jones DL, et al. Maternal voluntary exercise mitigates oxidative stress and incidence of congenital heart defects in pre-gestational diabetes. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 5553–5565.
50. Grissa O, Atégbo JM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M, et al. Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Transl Res* 2007; 150: 164–71.
51. Saker M, Soulimane Mokhtari N, Merzouk SA, Merzouk H, Belarbi B, et al. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birth-weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 141: 95–9.
52. Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5<sup>th</sup> Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013; 12: 57.
53. Bowers K, Yeung E, Williams MA, Qi L, Tobias DK, Hu FB, et al. A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1557–63.
54. Pustovrh MC, Jaberbaum A, Capobianco E, White V, Martínez N, López-Costa JJ, et al. Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the fetoplacental unit of diabetic rats. *Free Radic Res* 2005; 39: 1285–93.
55. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24: 3–10.
56. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 68–73.
57. Polettini J, da Silva MG. Telomere-related disorders in fetal membranes associated with birth and adverse pregnancy outcomes. *Front Physiol* 2020; 11: 561771.
58. Manna S, McCarthy C, McCarthy FP. Placental Ageing in Adverse Pregnancy Outcomes: Telomere Shortening, Cell Senescence, and Mitochondrial Dysfunction. *Outcomes Cell Longev* 2019; 2019: 3095383.
59. Polettini J, Dutta EH, Behnia F, Saade GR, Torloni MR, Menon R, et al. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: A systematic review of the literature. *Placenta* 2015; 36: 969–73.
60. Dhole M, Mehendale S, Pisal H, Nimbargi V, Joshi S. Reduced maternal and cord nerve growth factor levels in preterm deliveries. *Int J Dev Neurosci.* 2012; 30: 99–103.
61. Niki E. Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. *Biomed J* 2014; 37: 106–11.
62. Ferguson KK, McElrath TF, Chen Y-H, et al. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 208.e1–8.
63. Wall PD, Pressman EK, Woods JR Jr. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection. *J Perinat Med.* 2002; 30: 447–57.
64. Lázár R, Orvos H, Szöllösi R, Varga IS. The quality of the antioxidant defence system in term and preterm twin neonates. *Redox Rep* 2015; 20: 103–8.
65. Weber D, Stuetz W, Bernhard W, Franz A, Raith M, Grune T, et al. N. Oxidative stress markers and micronutrients in maternal and cord blood in relation to neonatal outcome. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 215–22.
66. Abiaka C, Machado L. Nitric oxide and antioxidant enzymes in venous and cord blood of late preterm and term omani mothers. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 300–5.
67. Isbilen E, Kulaksizoglu S, Kirmiziloglu M, Karuserci Komurcu O, Tabur S, et al. Role of prolidase activity and oxidative stress biomarkers in unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2022 156: 430–435.
58. Jeremy JY, Shukla N. Ceruloplasmin dysfunction: a key factor in the pathophysiology of atrial fibrillation? *J Intern Med* 2014; 275: 191–4.
69. Herway C, Kanninen T, Witkin SS, Saade G, Fortunato SJ, Menon R, et al. Ethnic disparity in amniotic fluid levels of hyaluronan, histone H2B and superoxide dismutase in spontaneous preterm birth. *J Perinat Med* 2013; 41: 277–82.
70. Song J, Dong X, Chen Y, Chen G, Liang H, Nakamura H, et al. The expression of thioredoxin-1 in preterm delivery placenta. *Redox Rep* 2012; 17: 187–93.
71. Minghetti L, Suppiej A, Greco A, Franzoi M, Pascoli I, Zanardo V. Oxidative stress in twin neonates is influenced by birth weight and weight discordance. *Clin Biochem* 2011; 44: 654–8.
72. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res* 2002; 52: 46–9.
73. Hracsko Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. *Redox Rep* 2008; 13: 11–6.
74. Simon-Szabo Z, Fogarasi E, Nemes-Nagy E, Denes L, Croitoru M, Szabo B, et al. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22: 771.
75. Shi DD, Guo JJ, Zhou L, Wang N. Epigallocatechin gallate enhances treatment efficacy of oral nifedipine against pregnancy-induced severe pre-eclampsia: A double-blind, randomized and placebo-controlled clinical study. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 21–5.