

A méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai háttere; kölsönhatás egyéb etiológiai faktorokkal

Doktori értekezés

Dr. Börzsönyi Balázs

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunktus, Ph.D.
Hivatalos bírálók: Dr. Garami Miklós egyetemi docens, med.habil.
Dr. Karabélyos Csaba tudományos munkatárs, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár, MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Gábor egyetemi docens, med. habil.
Dr. László Ádám egyetemi magántanár, med. habil.
osztályvezető főorvos
Dr. Bátorfi József, Ph.D.

Budapest

2012

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
2.1. A magzat normális méhen belüli növekedésének és fejlődésének élettana	7
2.1.1. Anyai hatások a magzat méhen belüli növekedésében	7
2.1.2. A méhlepény szerepe a magzat méhen belüli növekedésében	10
2.1.3. Az apoptózis (programozott sejthalál) szerepe a méhen belüli fejlődésben	20
2.2. Magzati méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR)	22
2.2.1. Általános jellemzők	22
2.2.2. Epidemiológia	23
2.2.3. A méhen belüli növekedési visszamaradás pathomechanizmusának lényeges szempontjai	24
2.2.4. Pre- és postnatális mortalitás és morbiditás a méhen belüli növekedési visszamaradás következtében	24
2.2.5. A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái	25
2.2.6. „Brain sparing effect”; a véráramlási viszonyok átrendeződése méhen belüli növekedési visszamaradás esetén	26
2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai	27
2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája	34
2.2.9. A méhen belüli növekedési visszamaradás megelőzése	36
2.2.10. Kezelés	36
2.2.11. A méhen belüli növekedési elmaradás rövid távú következményei	37
2.2.12. A méhen belüli növekedési visszamaradás hosszú távú következményei	38
3. CÉLKITŰZÉSEK	39
4. ANYAG ÉS MÓDSZER	42
4.1. Beteganyag	42
4.2. Vérminták nyérése	43
4.3. RNS tisztítás és cDNS szintézis	43

4.4. Valósídejű PCR	44
4.5. Statisztikai elemzés	44
5. EREDMÉNYEK	46
5.1. Klinikai adatok alakulása az IUGR eseteiben	46
5.1.1. Anyai életkor és a terhességi kor alakulása az IUGR eseteiben	46
5.1.2. A császármetszés-frekvencia alakulása IUGR esetén; a fenyegető intrauterin asphyxia mint műtéti javallat	47
5.1.3. A terhesség alatti anyai testsúly- és BMI-változás IUGR esetén	47
5.1.4. Az IUGR súlyossági foka; összefüggés a terhesség alatti anyai súlygyarapodással, illetve az anya születési súlyával. Az intrauterin retardált újszülöttek nemi megoszlása	48
5.2. Vértvételi eredmények alakulása az IUGR eseteiben	49
5.2.1. A köldökzsinórvér szérúm glükóz- inzulinkoncentrációja az IUGR eseteiben	49
5.3. Génexpressziós eredmények alakulása az IUGR eseteiben	50
5.3.1. Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázata az IUGR eseteiben	50
5.3.2. A Bax- és Bcl-2-gének expressziós mintázata az IUGR eseteiben	52
5.3.3. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) gén expressziós mintázata az IUGR eseteiben	55
6. MEGBESZÉLÉS	59
7. KÖVETKEZTETÉSEK	67
8. ÖSSZEFOGLALÁS	72
9. IRODALOMJEGYZÉK	74
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	91
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	94

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

11 β -HSD	11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz
AC	abdominal circumference /haskőrfogat/
ANP	pitvari natriuretikus peptid
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2 gén
Bcl-x _L	B-cell leukemia/lymphoma extra hosszú gén
Bak	Bcl-2 antagonist killer gén
Bax	Bcl-2 associated X protein /Bcl-2 asszociált X protein/
BMI	body mass index /testtömeg index/
BPD	biparietal diameter /biparietalis átmérő/
CI	konfidencia intervallum
CMV	cytomegalovírus
CRL	crown-rump length /fejtető-far távolság/
Ct	ciklusidő
Δ Ct	ciklusidő változás
cDNS	complement dezoxiribonukleinsav
EFW	estimated fetal weight /becsült magzati súly/
FL	femoral length /combcsont-hossz/
GH	growth hormone /növekedési hormon/
HC	head circumference /fejkerület/
hCG	human chorion gonadotropin
hPL	human placentaris laktogen
IGF	insulin-like growth factor /inzulinszerű növekedési faktor/
IGF-I gén	insulin-like growth factor I gén/inzulinszerű növekedési faktor I gén/
IGF-II gén	insulin-like growth factor II gén /inzulinszerű növekedési faktor II gén/
IGFBP-3 gén	insulin-like growth factor binding protein 3 gén /inzulinszerű növekedési faktor kötőfehérje 3 gén/
IUGR	intrauterine growth restriction /méhen belüli növekedési elmaradás/

LCL	lower confidence limit /alsó konfidencia határ/
MTHFR	metil-tetrahidrofolát reduktáz
NAD	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADP	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A /terhességgel összefüggő plazma fehérje A/
PCR	polymerase chain reaction /polimeráz lánc reakció/
PGE ₂	prostaglandin-E2
PGF _{2α}	prostaglandin- F _{2α}
RNS	ribonukleinsav
RT	reverz transzkripció
SGA	small for gestational age /terhességi korhoz képest kisebb magzat/
SE	standard error
SHMT1	szerin-hydroximetil-transzferáz 1
TCD	transcerebellar diameter /kisagy átmérő/
UCL	upper confidence limit /felső konfidencia határ/

1. BEVEZETÉS

A magzat méhen belüli növekedése komplex, soktényezős folyamat. Magzati (endogén), és anyai vagy környezeti (exogén) okok egyaránt vezethetnek a növekedés ütemének lelassulásához, méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR) kialakulásához. A fiziológiás méhen belüli növekedés dinamikájának ismerete nélkülözhetetlen az intrauterin növekedési retardáció kórélettanának feltárásában. Noha az intrauterin növekedési visszamaradás egyfajta adaptációs folyamat, mellyel a magzat az őt érő stimulusokra reagál, rövid- és hosszú távon fokozza a pre- és postnatális morbiditást és mortalitást.

Az IUGR hátterében anyai, magzati, placentáris és környezeti tényezők egyaránt előfordulhatnak. Az anyai okok között az anya különböző betegségein, tápláltsági fokán túl a szocioökonómiai tényezők is fontos szerepet játszanak. A magzati okok elsősorban veleszületett fejlődési rendellenességek (pl. kromoszóma-aberrációk) vagy méhen belüli fertőzés formájában jelentkezhetnek. A környezeti tényezők, mint az alkohol-, nikotin- vagy drogabúzus, esetleg a környezetből származó sugár- vagy vegyi anyag-expozíció szintén számottevő kóroki tényezők. A leggyakoribb etiológiai szerep azonban a lepény valamilyen rendellenességéhez köthető, mely származhat rendellenes placentációból, a lepény gyulladásából, részleges abrupciójából, de akár a köldökzsinór rendellenességéből (pl. *arteria umbilicalis singularis*) is.

A fiziológiás magzati növekedés szabályozása összetett genetikai-endokrin szabályozás alatt áll. A normális méhen belüli fejlődés a folyamat szabályozásában részt vevő gének megfelelő működési egyensúlyához, illetve az élettani hormonális környezet tartós fennállásához köthető. Minthogy a placenta a méhen belüli növekedés oxigén- és tápanyagigényének biztosításában alapvető szereppel bír, a növekedés szabályzásában szerepet játszó gének expressziója a lepényszövetben reprezentatív módon jelenik meg. E gének számos élettani folyamat koordinálásában vesznek részt, ezen mechanizmusok egyensúlyának a megbomlása vezet a kóros méhen belüli növekedés kialakulásához. Vizsgálataim a magzat méhen belüli növekedésében részt vevő gének közül néhány alapvető jelentőségű gén placentáris expressziójának elemzésére irányultak; e gének

expressziós mintázatából megfelelő klinikai információk tükrében a szülészeti gyakorlat számára is hasznosítható információk és következtetések levonására nyílhat mód.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A magzat normális méhen belüli növekedésének és fejlődésének élettana

2.1.1. Anyai hatások a magzat méhen belüli növekedésében

2.1.1.1 Az anyai testalkat jelentősége

A magzati növekedést a terhesség első felében az embrionális/magzati sejtek számának gyors növekedése jellemzi; a terhesség további időszakát inkább a sejtek növekedése, fejlődése dominálja. E folyamatot genetikai és környezeti tényezők együttesen irányítják. Az anyai gének, melyek az anyai testalkat kialakulásában is lényeges szerepet játszanak, meghatározzák a méh növekedési képességét, „kapacitását” is, mely a magzati növekedésben jelentős szempont (Cogswell és mtsai 1995). Ezt igazolták azok a vizsgálatok is melyek anyai és apai oldalról származó féltestvérek születési súlyait hasonlították össze; a közös anya mindig meghatározóbbnak bizonyult a születési súly tekintetében, mint a közös apa (Gluckmann és mtsai 2004). Az anyai fizikai meghatározottság a természet egyfajta „önszabályozó mechanizmusa” is, hiszen hüvelyi szülés csak a várandós testi adottságainak megfelelő méretű újszülött esetén lehetséges. Az anyai-magzati méret ilyen jellegű összhangja az állatvilágban még markánsabban tetten érhető.

2.1.1.2. Anyai tápanyagfelvétel

A magzat növekedéséhez szükséges tápanyagokat és oxigént az anyai szervezet biztosítja. A várandós megfelelő tápanyagbevitel, illetve anyagcséréje nélkülözhetetlen a magzati energiaellátás szempontjából. A megfelelő mértékű anyai táplálékfelvétel, főleg a második és harmadik trimeszterben fontos, hiszen a magzat fejlődését ekkor már

elsődlegesen a mennyiségi gyarapodás jellemzi. A bevitt táplálék mellett annak összetétele is kulcsfontosságú; a fehérjék, mint a magzati szervezet alapvető építőkövei megfelelő mennyiségben kell, hogy rendelkezésre álljanak (Godfrey és mtsai 1996). A sejtszintű működésekhez elengedhetetlen vitaminok, ásványi anyagok megfelelő mennyisége szintén az optimális intrauterin gyarapodás feltételei. A növekedés energiateherét döntően a glükóz biztosítja. Szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő terhesek gondozása során a folyamatos anyai normoglikémiás állapot fenntartása mellett, a mindig megfelelő mennyiségű, hozzáférhető glükóz biztosítása is kiemelt jelentőségű orvosi feladat (Langer és mtsai 1989). A magzati nem befolyásolhatja a terhes tápanyagfelvételét; minthogy a fiúmagzatok általában nagyobbak, s születési súlyuk is többnyire nagyobb, a fiúmagzatokat viselő várandósok energia bevitele is ennek megfelelően magasabb (Tamimi és mtsai 2003).

2.1.1.3. Uteroplacentáris vérkeringés

A várandósság alatt folyamatosan növekvő embrionális/magzati energiaigény fedezése a megfelelő energia bevitelen túl az uteroplacentáris keringés adaptációját is igényli. A terhesség során a keringő anyai vérmennyiség csaknem 40%-kal növekszik; a szív által leadott teljesítmény mintegy negyede a lepényi keringést biztosítja (Kliman és mtsai 2000; Rockwell és mtsai 2003). Vizsgálatok igazolták, hogy a várandósság során az artéria uterinákon átáramló vérmennyiség, köszönhetően a megnövekedett érátmérőnek, illetve a csökkent érelleállásnak csaknem a háromszorosára növekszik (Thaler és mtsai 1990). A fogamzáskor „rendelkezésre álló” érhálózaton túl, a növekvő uterinalis keringést új erek folyamatos kialakulása is biztosítja. E markáns angiogenetikus aktivitás legalább olyan jelentős tényezője az uteroplacentáris keringésnek, mint a meglévő erek megfelelő adaptációja.

2.1.1.4. A várandós káros szenvedélyei, környezetének, betegségeinek hatása

2.1.1.4.1 Anyai nikotin- és drogabúzus

A terhesség alatti dohányzás bizonyítottan nagyobb eséllyel vezet lassabb ütemű méhen belüli magzati fejlődéshez, illetve alacsonyabb születési súlyhoz (Simpson és mtsai 1957; Lumley és mtsai 1987). Számos vizsgálat igazolta, hogy az újszülött születési súlya dohányzó várandósok esetén kb. 200-250 grammal alacsonyabb, mint nem-dohányzóknál. A nikotinabúzus egyfelől a nikotin vasoconstrictor hatása, másfelől a lepényi keringés révén a magzati vérbe jutó szénmonoxid által kialakított szöveti hypoxia miatt vezet a növekedés ütemének lelassulásához (Newnham és mtsai 1990). Egyes vizsgálati eredmények alapján feltételezhető, hogy a dohányzás e hatásokon túl bizonyos vitaminok felszívódását is gátolja. Dohányzó várandósok között a C-, B₆-, illetve B₁₂-vitaminok sérumszintje szignifikánsan alacsonyabb, mint nem-dohányzó terhesek esetén (Cogswell és mtsai 2003). Az előzményben szereplő dohányzás, amennyiben azt a várandós a terhesség során felfüggeszti, nem eredményez méhen belüli retardációt. A dohányzás következtében kialakuló növekedési visszamaradás általában szimmetrikus; vagyis az alacsonyabb születési súlyhoz kisebb koponya- és törzskörfogat is társul.

A várandósság alatti droghasználat – miként a dohányzás – jelentősen lassíthatja a magzat intrauterin fejlődési ütemét. A kokain rendszeres terhesség alatti használata a születési súlyt várhatóan 100-150 grammal csökkenti (Zuckerman és mtsai 1989). Hatásmechanizmusát tekintve elsősorban az erekre gyakorolt vasoconstrictor hatás, illetve az aminosav-transzport gátlása emelhető ki.

2.1.1.4.2. Anyai krónikus hypoxia

A tengerszint feletti magasság bizonyítottan befolyásolja a vér oxigénszintjét. Tartósan 2750 méteren vagy magasabban viselt terhesség esetén a várható születési súly csaknem 250 grammal alacsonyabb, mint a tengerszint közelében élő terhesek körében (Jensen és mtsai 1997). Peruban, ahol az átlagos tengerszint feletti magasság a világon az egyik legnagyobb, a terhességek zömében már a 25. terhességi hét körül észlelik a méhen belüli retardáció kialakulását; a várható születési súly csaknem 400 grammal alacsonyabb, mint a tengerszint közelében található földrajzi régiókban (Krampfl és

mtsai 2000). A tengerszint feletti magasság hatására kialakuló hypoxia hatására a várandós vérében a proinflammatorikus citokinek (tumor necrosis factor-alfa, interleukin-6) szintje is megemelkedik, egyfajta gyulladáshoz vezet ezzel ki.

2.1.1.4.3. Anyai gyulladáshoz vezető betegségek

A krónikus gyulladáshoz vezető, terhességhez társuló asthma bronchiale több tanulmány által is bizonyított módon lassítja a magzat méhen belüli növekedését (Clifton és mtsai 2004). A betegség – noha hatékony kezelés áll rendelkezésre – valamilyen mértékű hypoxiát, feltételezhetően, szinte minden esetben kialakít. Ezzel együtt az asthma és az IUGR pontos összefüggésének megértéséhez tudományos magyarázat egyelőre nem áll rendelkezésre. Feltételezhető, hogy a lepény 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11 β -HSD) enzimjének aktivitáscsökkenése vezet a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához (Murphy és mtsai 2002).

Az autoimmun gyulladáshoz vezető betegségek, mint a rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, Crohn-betegség, colitis ulcerosa szintén állhatnak az IUGR hátterében (Skomsvoll és mtsai 2002; Fonager és mtsai 1998). Általános tapasztalatok szerint a várandósság alatt előforduló aktív gyulladáshoz vezető állapotok lassítják a magzat méhen belüli fejlődésének élettani ütemét. Ilyen jellegű kórkép kórismézése esetén, a terápia kapcsán felmerülő esetleges teratogén ártalom mértéke tekintetében, a kezelés alkalmazása minden esetben alaposan mérlegelendő.

2.1.2. A méhlepény szerepe a magzat méhen belüli növekedésében

A placenta, mely az anya és magzat közötti oxigén- és tápanyagtranszport szerve, mind a várandós, mind a magzat oldaláról számos endokrin jelet továbbít. A teljes oxigén- és energiaforgalomhoz csaknem 11m² lepényi felület áll rendelkezésre (Aherne és mtsai 1975). IUGR esetén szinte minden esetben megfigyelhető a placenta tömegének, illetve a gáz- és energiacsere aktív lepényi felületének a csökkenése (Kinare és mtsai 2000). A lepényi működés számos aspektusa alapvető jelentőségű az élettani méhen belüli fejlődésben; kezdve a megfelelő trophoblast-inváziótól, a fokozott oxigén- és

energiaigényhez való adaptáción át, egészen a különböző biológiailag értékes anyagok transzportjáig.

2.1.2.1. Trophoblast-invázió és uteroplacentáris keringés

A blastocysta méhfalba történő beágyazódásakor a magzati trophoblast sejtek lepénybolyhokká történő differenciálódása is megindul. Az extravillosus cytotrophoblast sejtek anyai méhnyálkahártya irányába történő vándorlása és inváziója tényleges jelentőségét csak a terhesség növekedésével együtt növekvő, fokozott vérellátási igény kapcsán nyeri el. A méh spirális artériái a terhesség növekedésével párhuzamosan nagy, alacsony ellenállású erekké alakulnak (Lyll és mtsai 2001). Az érfal elasztikus izomrétegei trophoblast sejtekkel bélelt fibrinoidrétegekké válnak, melyek az alacsony nyomású intervillosus véráramlást teszik lehetővé (Carbillon és mtsai 2001). Intrauterin magzati retardáció esetén a spirális artériák decidualis és myometrialis szegmenseiben az érfalak szerkezeti átalakulása elmarad, ami az érpályán belül a véráramlás szuboptimális körülményeit teremti meg (Brosens és mtsai 1977). Azokban a terhességi kórképekben, melyekben az uteroplacentáris keringés romlása figyelhető meg (pl. preeclampsia), a csökkenő uteroplacentáris keringés gyakran vezet IUGR kialakulásához. Az ún. Doppler-ultrahangtechnika alkalmas az uterinalis erek megnövekedett ellenállásának a felismerésére, csakúgy, mint a feto-materno-placentáris egység más keringési jellemzőjének megítélésére is.

2.1.2.2. Transzplacentáris tápanyagtranszport

A méhlepény az anya és a magzat közötti energiaforgalomnak nemcsak csatornája, de aktív résztvevője is. A magzat oxigén- és energiaigényének kb. 50-60%-át a placenta az uteroplacentáris véráramból aktívan extrahálja, míg a fennmaradó rész passzív diffúzió, facilitált diffúzió, aktív transzport, illetve endo- vagy exocitózis révén válik a magzati szervezet számára hozzáférhetővé (Bauer és mtsai 1998). A passzív diffúzió (pl. oxigén, szén-dioxid) lezajlását az aktív lepényi felszín, illetve a vérátáramlás mértéke limitálja. A facilitált diffúzió (pl. glükóz, tejsav) koncentrációgradiens révén carrier-molekula

segítségével valósul meg, míg az aktív transzporthoz szállítómolekula és külső energiaforrás egyaránt szükségesek.

2.1.2.2.1. Az aminosavak transzportja

Az aminosavak transzplacentáris transzportja többféle aktív transzportrendszer révén valósul meg. Az ún. A-transzportrendszer nátriumfüggő működésű, elsősorban a neutrális aminosavakat (alanin, prolin, glicin, szerin) szállító szisztéma (Cetin és mtsai 2003), miként az ASC-transzportrendszer is. A nátriumtól független működésű L-transzportrendszer a fenilalanin, illetve az elágazó láncú aminosavak szállítását végzi (Cetin és mtsai 2003). A lepény bizonyos aminosavak esetén nemcsak a transzportot teszi lehetővé, hanem a metabolizmusban is szerepet játszik; a leucin a lepényszövetben deaminálódik, s – részben – ez kerül a magzat szervezetébe (Loy és mtsai 1990). Intrauterin növekedési retardáció esetén a lepény aminosavtranszport-funkciója és a magzat aminosav-felvétele egyaránt megváltozik (Jansson és mtsai 1998). Mivel a magzati szervezet felépítése szempontjából az aminosavak elsődleges jelentőségűek, hiányuk a fejlődés ütemének – sok esetben – látványos visszamaradását eredményezi.

2.1.2.2.2. A glükóz transzportja

A glükóz a magzat és a lepényszövet legfőbb energiaforrása. A magzati szervezet csak minimális glükóz előállítására képes, ezért az anya szervezetből származó – facilitált diffúzió segítségével megvalósuló – glükóz transzport nélkülözhetetlen energiaforrás (Marconi és mtsai 1996). IUGR esetén gyakran áll fenn magzati hypoglycaemia, mely a rendelkezésre álló glükóz mennyiségének, illetve a transzport hatékonyságának csökkenésére vezethető vissza (Barros és mtsai 1995).

2.1.2.2.3. A zsírsavak transzportja

A zsírsavakra a magzatnak elsősorban a harmadik trimeszterben van szüksége, főleg a magzati ideg- és zsírszövet fejlődéséhez. Az n-3, illetve n-6 szerkezetű zsírsavak forrásaként csak az anyai szervezet jön szóba; a magzat ezek előállítására képtelen. A szabad zsírsavak transzplacentáris forgalma passzív diffúzió, illetve zsírsavkötő és – szállító fehérjék révén történik (Garnica és mtsai 1996).

2.1.2.3. *Lepényi hormontermelés*

Várandósságban a lepényszövet igen fontos endokrin szervnek tekinthető. Számos hormon termelődik a placentában: ösztrogének, progeszteron, human choriogonadotropin, növekedési hormon (growth hormone; GH), human placentalis laktogén (hPL), illetve inzulinszerű növekedési faktorok (insulin-like growth factor; IGF). E hormonok elsősorban a tápanyagfelvétel szabályozásában játszanak fontos szerepet (Mahajan és mtsai 2004).

2.1.2.3.1. *Az IGF-tengely*

Az insulin-like growth factor I és II (IGF-I; IGF-II) az inzulin szerkezetéhez hasonló struktúrával rendelkező növekedési faktorok, melyek mitogén tulajdonsággal rendelkezve szomatikus sejtek növekedésének és proliferációjának elősegítésén túl hatással vannak a transzplacentáris aminosav- és glükóztranszportra is (Ashton és mtsai 1983; Kniss és mtsai 1994). Az IGF-tengely működésének megváltozása mind állatokon végzett, mind humán in vivo kísérletekben a méhen belüli növekedés visszamaradását eredményezi (Bowman és mtsai 2010).

2.1.2.3.2. *IGF-receptorok*

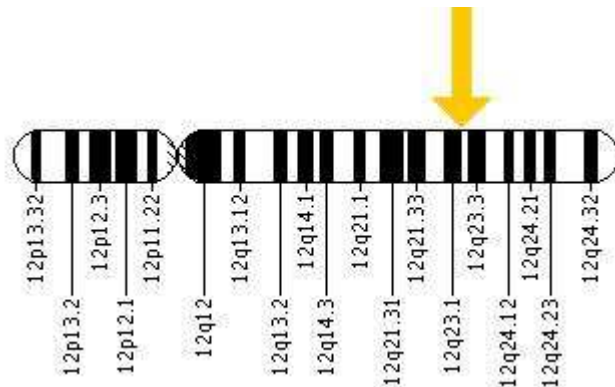
Az I. típusú IGF-receptor transzmembrán heterotetramer ($\alpha_2\beta_2$) glikoprotein, melynek szerkezete igen hasonló az inzulin receptoréhoz. Noha mind az IGF-I, mind az IGF-II megkötésére képes, előbbivel szemben 15-20-szor nagyobb affinitással rendelkezik (Ullrich és mtsai 1986). A syncytiotrophoblast sejtekben az I. típusú IGF-receptorok elsősorban az anyai felszínen találhatók.

A II. típusú IGF-receptorok olyan egyláncú polipeptidek, melyek kizárólag az IGF-II megkötésére képesek. Míg az I. típusú IGF-receptor génjének mutációja a receptor csökkent működéséhez, s így pre- és postnatális növekedés visszamaradásához vezet, addig a II. típusú IGF-receptorhoz kötődő génmutáció a magzat túlzott növekedését eredményezi (Lau és mtsai 1994; Abuzzahab és mtsai 2003).

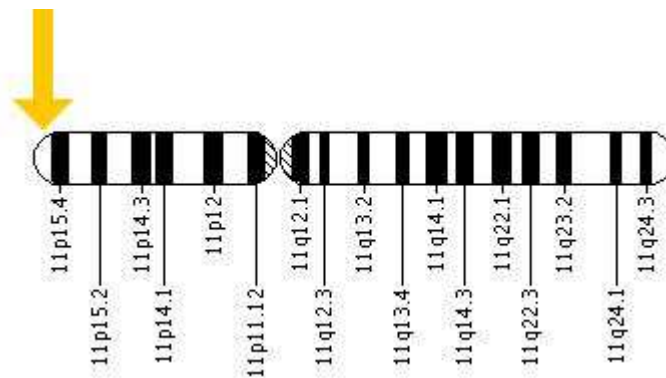
2.1.2.3.3. *Keringő anyai és magzati eredetű IGF*

Az IGF-I (1. ábra) és IGF-II (2. ábra) szérumszintje terhesekben szignifikánsan magasabb, mint nem terhesek esetén; e növekedési faktorok vérszintje a terhesség

egésze során folyamatosan növekszik. Ez a tény is amellet szól, hogy az insulin-like growth factorok a prenatalis növekedés szabályozásában fontos szerepet játszanak. Az anyai IGF-termelés elsősorban a lepényből származó stimulusok szabályozása alatt áll. A placenta syncytiotrophoblast sejtjeinek növekedési hormon- és hPL-termelése eredményeképpen, e hormonok az anyai keringésbe jutva serkentik az IGF-1 produkcióját (Gude és mtsai 2004). A hPL hormon egyébként a magzati keringésbe is bejut, s az IGF-tengely működését stimulálja. A magzati szérum IGF-I, IGF-II, illetve IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3) szintje a terhesség alatt folyamatosan emelkedik; e fehérjék döntően a magzati szövetekben termelődnek (Han és mtsai 1996).



1. ábra: Az IGF-I gén elhelyezkedése a 12. kromoszóma hosszú karján



2. ábra: Az IGF-II gén elhelyezkedése a 11. kromoszóma rövid karján

2.1.2.3.4. IGF-kötő fehérjék (IGFBP; insulin-like growth factor binding protein)

Az IGF-I és az IGF-II biológiai hatását a hat IGF-kötő fehérje modifikálja. Az IGFBP-1 nagyobb affinitással kötődik az IGF-I-hez, illetve IGF-II-höz, mint bármelyik IGF-

receptor, ráadásul azok mitogén aktivitását is befolyásolja. Az IGFBP-1 szérumszintje – az inzulinszint függvényében – széles határok között mozoghat (Lee és mtsai 1993). Az IGFBP-2, 4, 5 és 6 igen alacsony koncentrációban vannak jelen a plazmában; ennek megfelelően jelentőségük is csekély. A terhesség utolsó harmadában, miként gyermek- és felnőttkorban is, a legfontosabb IGF-I kötő fehérje az IGFBP-3. Az IGF-ekkel komplexet képezve, azoknak egyfajta rezervoárját alakítja ki a keringésben (Baxter és mtsai 1989).

2.1.2.3.5. A lepényi IGF

A lepényszövetben termelődő IGF-I és II növekedési faktorok helyi hatású növekedési regulátor-fehérjékként működnek. Az IGF-II minden terhességi korban nagyobb mennyiségben termelődik, mint az IGF-I. A kötőfehérjék közül a legnagyobb mennyiségben az 1. típus (IGFBP-1) produkciója figyelhető meg. Az IGFBP-1 autocrin és paracrin mechanizmusokon keresztül elsősorban az IGF-II beágyazódásra és trophoblast invázióra gyakorolt hatását befolyásolja (Hamilton és mtsai 1998; Giudice és mtsai 1998). Vizsgálatok igazolták, hogy az IUGR-rel járó terhességek többségében az IGF-I placentáris expressziója – egyfajta kompenzációs mechanizmus részeként – fokozódik. Igaz, ennek ellentmondó adatok is napvilágot láttak már. Akárhogy is, abban a tudományos közvélemény egyetért, hogy a méhen belüli növekedési retardáció hátterében a lepény IGF-I termelésének anomáliái szerepet játszhatnak (Dalçik és mtsai 2001; Liu és mtsai 1996, Koutsaki és mtsai 2011).

2.1.2.3.6. A magzati IGF-tengely

A magzati keringésben található IGF-k túlnyomó többsége a magzati szövetekből származik. IGF-receptorok már a terhesség első harmadában is megtalálhatók az embrionális szervezetben, ami lehetővé teszi, hogy az IGF-k a terhesség egészen korai időszakától sejtszinten kifejtsék a növekedést, proliferációt stimuláló hatásukat. Az IGF-I szinte minden magzati szövetben termelődik, legnagyobb mennyiségben a tüdőben és a gastrointestinalis rendszerben. Az IGF-II produkciójának legfőbb helyszínei: a vesék, mellékvesék, a máj és az izomszövet (Han és mtsai 1987; D'Ercole és mtsai 1986). Lényegében az agyszövet kivételével minden magzati szervben folyik IGF-termelés.

A magzati IGF-tengely működését a magzati nem befolyásolja. Az IGF-II inkább a fiú-, míg az IGF-I és IGFBP-3 inkább a leánymagzatokban termelődik nagyobb mennyiségben. Ennek alapján feltételezhető, hogy az inzulinszerű növekedési faktorok a növekedésen túl az eltérő nemi differenciációban is szerepet játszhatnak (Geary és mtsai 2003).

Számos kutatás irányult a lepényszöveti IGF- és IGFBP-expresszió és a méhen belüli növekedési ütem összefüggéseinek, illetve a köldökzsinórvér IGF- és IGFBP-tartalmának vizsgálatára. Általános megfigyelés, hogy a várható születési súllyal a köldökzsinórvér IGFBP-3 koncentrációja pozitív, míg az IGFBP-1 koncentrációja negatív korrelációt mutat (Ostlund és mtsai 1997; Orbak és mtsai 2001; Shibata és mtsai 2002, Akram és mtsai 2011).

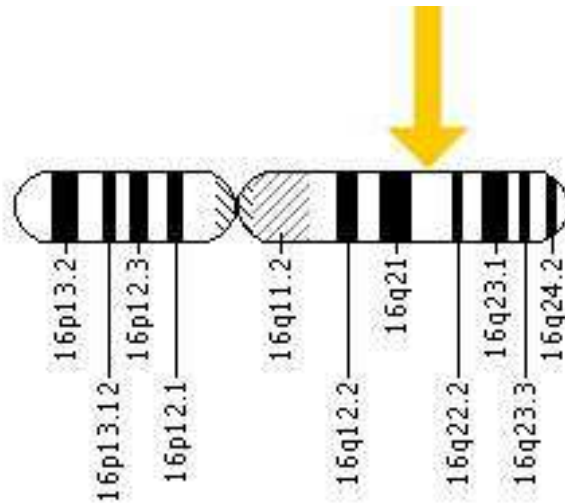
2.1.2.4. Az endogén és exogén glükokortikoidok hatása a magzati növekedésre és fejlődésre

Az egyes magzati szervek, szervrendszerek méhen belüli fejlődése, érése szempontjából a glükokortikoidok alapvető jelentőségűek. Az ember méhen belüli fejlődése során a terhesség utolsó harmadában a szérumszint emelkedése a szervek érését segíti elő (Smith és mtsai 1974). Lényegében e szteroidhormonok szervérlelő hatását a szülészeti gyakorlatban rendszeresen használják, hiszen a fenyegető koraszülés esetén alkalmazott ún. szteroid-profilaxis a magzati tüdőszövet érésének felgyorsítása révén járul hozzá a neonatális respiratórikus distresszindróma incidenciájának a csökkenéséhez. Noha e tüdőérlelő kezelés szülészeti alkalmazása nem minden szakmai vitától mentes, ám a tüdő működészavarához kötődő neonatális mortalitás csökkentése e terápia kétségbevonhatatlan hatása (Matthews és mtsai 2004).

2.1.2.4.1 Placentáris glükokortikoid barrier

A terhesség során az anyai szérumszint kb. 5-10-szer magasabb, mint a magzati (Gitau és mtsai 1998), s e különbség a lepényben található 11 β -hidroxiszteroid-

dehidrogenáz 2 enzimnek köszönhető (3. ábra), amely egy fajta védelmi vonalat, barriert képez a magas anyai szérumban a kortizolszinttel szemben.



3. ábra: A 11 β -HSD2 gén elhelyezkedése a 16. kromoszóma hosszú karján

A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11 β -HSD) enzimnek két izoenzime van (11 β -HSD1; 11 β -HSD2); mindkettő fontos szerepet játszik a glükokortikoid anyagcserében (Stewart és mtsai 1999) és mindkettő megtalálható a placentában. A 1. típusú izoenzim (11 β -HSD1) NADP(H)-dependens működésű; a kortizol-kortizon átalakulást katalizálja mindkét irányban. A 11 β -HSD1 elsősorban a chorionban termelődik, de megtalálható a decíduában, a syncytiotrophoblast sejtekben és a lepényi erek vascularis endothel rétegében is (Sun és mtsai 1997; Johnstone és mtsai 2005). Noha az enzim hatása kétirányú, funkciójában a nagyobb hangsúlyt a biológiailag inaktív kortizon biológiailag aktív kortizollá alakulásának elősegítése kapja (Bujalska és mtsai 1997). A 11 β -HSD2 izoenzim működésében NAD-dependens és *in vivo* csak oxidáz hatással rendelkezik, vagyis a kortizol-kortizon átalakulást katalizálja. A terhesség során a 11 β -HSD2 izoenzim kialakít egy ún. placentáris barriert, melynek lényege, hogy kontrollálja és limitálja a magzat anyai kortizolhormonnal szembeni expozícióját (Benediktsson és mtsai 1997). Ahogy a terhesség növekedésével az anyai szérumban a glükokortikoid-koncentrációja emelkedik, úgy nő a 11 β -HSD2 enzim aktivitása is, hogy a magzatot a fokozódó anyai hormonhatással szemben védelmezze (Myatt és mtsai 2010; Struwe és mtsai 2007).

A terhesség végén a csökkenő transzplacentáris glükokortikoid transzport valószínűsíthetően elősegíti a később, újszülött korban fontos élettani szereppel bíró

hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely kialakulását és működését (Challis és mtsai 2001). Ha a 11 β -HSD2 enzim által kialakított placentáris barrier működése elégtelen, és a magzat nagyobb mennyiségű anyai glükokortikoid hormon hatásának van kitéve, magzati intrauterin retardáció alakulhat ki (kis mennyiségű anyai glükokortikoid stimulálja a magzati szervek méhen belüli fejlődését) (Reinisch és mtsai 1978).

2.1.2.4.2. Magzati 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2

A terhesség közepideje körül a magzati szervezet, elsősorban a vesék, tüdők, mellékvesék, gonádok, illetve a máj tartalmaz 11 β -HSD2 enzimet, ám 11 β -HSD1-t nem (Murphy és mtsai 1981; Coulter és mtsai 1999). A 11 β -HSD2 a legtöbb szövetben a glükokortikoid-receptorokkal együtt fordul elő. A magzati 11 β -HSD2 magzati jelenléte, illetve a 11 β -HSD1 hiánya következtében a magzati keringésben a kortizon mennyisége lényegesen magasabb, mint a kortizolé (Midgley és mtsai 2001). A magzati 11 β -HSD2 enzim működése szabályozza a glükokortikoidok magzatra gyakorolt hatását.

2.1.2.4.3. A lepényi 11 β -HSD2 enzim regulációja

A 11 β -HSD2 enzim, mint a glükokortikoid-hatás modulátora összetett szabályozás alatt áll. Hatást gyakorolnak rá a lepényi hormonokon túl a különböző ösztrogének, prosztaglandinok, illetve a progeszteron egyaránt. Syncytiotrophoblast sejteket laboratóriumi körülmények között vizsgálva észlelték, hogy a progeszteron a 11 β -HSD2-enzim aktivitását egyértelműen gátolja (Pepe és mtsai 1984). Hasonló körülmények között vizsgálva az ösztradiol az enzimre ugyancsak gátló hatást fejt ki (Sun és mtsai 1998), miként a prosztaglandinok közül a PGE₂, illetve a PGF_{2 α} is (Hardy és mtsai 1999).

A többnyire gátló hatású hormonokkal szemben az oxigén stimulálja a 11 β -HSD2 enzim működését (Alfaidy és mtsai 2002). E megfigyelés valószínűleg összefüggésbe hozható az anyai hypoxia magzati fejlődést gátló hatásával, hiszen a szükséges mennyiségű oxigén híján a 11 β -HSD2 enzim stimulációja is elégtelen lehet, ami az anyai glükokortikoid-hatással szembeni magzati védekezés hatékonyságát csökkentheti.

A kalcium, hasonlóan a legtöbb ilyen kontextusban vizsgált hormonhoz, gátolja a 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim működését (Hardy és mtsai 2001).

2.1.2.4.4. A 11β -HSD2 enzim szerepe a „fetal programming”-ban

Mind az emberi, mind az állati szervezetben a glükokortikoid hormonok fontos szerepet játszanak az ún. „fetal programming” folyamatában (Seckl és mtsai 1995; Benediktsson és mtsai 1993). A „fetal programming” elmélete szerint bizonyos felnőttkori betegségekre való hajlam már a méhen belüli fejlődés során kialakul.

Patkánykísérletekkel bizonyítást nyert, hogy a vemhesség során alkalmazott dexamethason-kezelés az újszülött patkányok alacsonyabb születési súlyát, illetve 16 hetes korukban magasabb vérnyomásértékeket eredményezett (Levitt és mtsai 1996). Carbenoxolon-kezelés kapcsán ugyancsak a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim aktivitás-csökkenését, illetve alacsonyabb születési súlyt, valamint – később – emelkedett vérnyomás-értékeket észleltek. Abban az esetben, ha a vemhes állat a terhesség során adrenectomián esett át, az alkalmazott kezelés a fenti hatásokat nem váltotta ki, ami mind az alacsony születési súly, mind a későbbi vérnyomás-emelkedés kapcsán az anyai glükokortikoidok lényeges kóroki szerepére utal (Lindsay és mtsai 1996). Ugyancsak patkányokon végzett kísérletek segítségével nyert bizonyítást a terhesség alatti anyai alultápláltság a méhen belüli növekedési visszamaradásban, illetve az esetleges későbbi krónikus betegségek kialakulásában játszott kóroki szerepe. Egyes vizsgálati adatok tanúsága szerint a fokozott terhesség alatti glükokortikoid-expozíció elsősorban a magzati veseszövetben fejti ki hatását, s lényegében ez vezet a postnatális időszakban olyan hipertonia kialakulásához, melynek hátterében a veseműködés zavara áll (Bertram és mtsai 2001).

2.1.2.4.5. A terhesség alatti glükokortikoid-expozíció hatásának alakulása és a magzati nem összefüggései

Állatkísérletek és klinikai megfigyelések egyaránt alátámasztják, hogy a terhesség alatti glükokortikoid hatásra a különböző nemű magzatok különbözően reagálnak. Asthma bronchialéban szenvedő terheseknél alkalmazott preventív szteroid tartalmú gyógyszerek általában a leánymagzatok alacsonyabb születési súlyát eredményezték. Ennek hátterében a leánymagzatok, illetve a lépényszövet csökkent 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim-aktivitása állt (Raven és mtsai 1996).

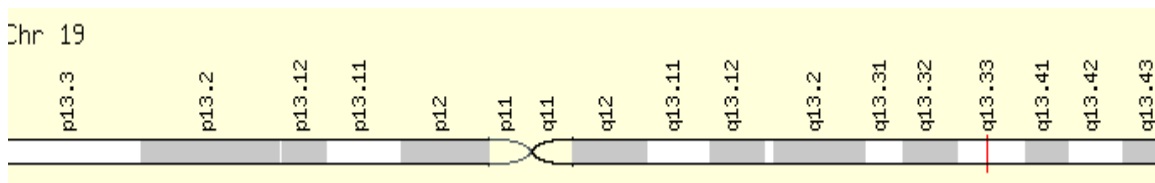
A méhen belüli növekedésre befolyást gyakorló tényezők közül a nikotin- és koffeinabúzus elsősorban a fiúmagzatokat, míg a terhességi hipertonia, illetve szteroid-

expozíció főleg a leánymagzatokat hajlamosítja méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulására (Spinillo és mtsai 1994; Vik és mtsai 2003).

2.1.3. Az apoptózis (programozott sejthalál) szerepe a méhen belüli fejlődésben

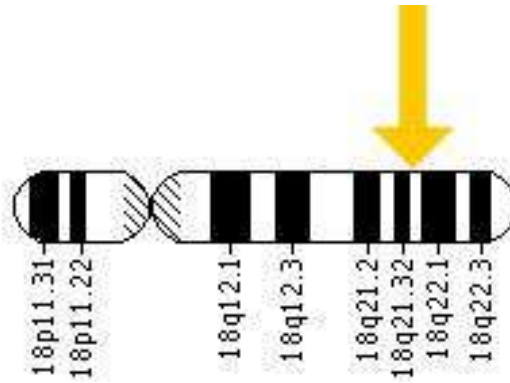
2.1.3.1. A Bax és Bcl-2 gének - a programozott sejthalál

Az apoptózis nemcsak az élő szervezet fejlődésében, hanem a homeosztázis fenntartásában is alapvető jelentőségű folyamat, melynek két fajtája van. Az ún. extrinsic apoptózis lényege, hogy a folyamat háttérében extracelluláris szignalizációs mechanizmusok állnak, míg az intrinsic forma sejten belüli stimulusok révén következik be (Chipuk és mtsai 2005). Az extrinsic útvonal elsősorban a tumor necrosis faktorokhoz, illetve azok receptoraihoz köthető, míg az intrinsic apoptózis a Bax (Bcl-2 associated X protein) (4. ábra), Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma 2), illetve Bak (Bcl-2 antagonist killer) gének révén valósul meg.



4. ábra: A Bax-gén elhelyezkedése a 19. kromoszóma hosszú karján

E gének a Bcl-2-géncsalád tagjai, melyek pro- és antiapoptotikus hatással egyaránt bírnak (Danial és mtsai 2004). Antiapoptotikus hatással a Bcl-2 (5. ábra), illetve a Bcl-x_L gének rendelkeznek; hatásuk elsősorban a külső mitokondriális membrán integritásának a megőrzésére irányul. A Bax és Bak gének ezzel szemben proapoptotikus hatásúak, vagyis a mitokondriális membránok struktúrájának bontásával a programozott sejthalál bekövetkezését segítik elő (Knudson és mtsai 1995).



5. ábra: A Bcl-2 gén elhelyezkedése a 18. kromoszóma hosszú karján

2.1.3.2. A *Bax*-gén hatása a méhlepényre fiziológiás terhességben

A humán placenta belső rétegét az ún. cytotrophoblast sejtek alkotják, melyeket a blastocoel vesz körül. Az egymagvú cytotrophoblast sejtek fúziójából keletkeznek a lepény külső rétegét alkotó, sokmagvú ún. syncytiotrophoblastok, melyek közé egy-egy cytotrophoblast sejt benőve trophoblast-sejtoszlopokat, ún. extravillosus trophoblastot hoz létre (Cobellis és mtsai 2007). Az extravillosus trophoblastoknak két szubpopulációja létezik; az interstitialis trophoblastok a méhszövetben az érfalakon kívül helyezkednek el, míg az endovascularis trophoblast – miként neve is mutatja – az uterinalis erek falában található. Vizsgálatok igazolták, hogy a cytotrophoblast sejtek fúziója az ún. apoptózis-kaszád korai stádiumaként tud bekövetkezni – ennek irányításában vesz részt a *Bax*-gén. E folyamat pontos szabályozása egyelőre nem feltárt, ám az tény, hogy a cytotrophoblast sejtekben meginduló, majd – később – a syncytiotrophoblast sejtekben kiteljesedő apoptózis alapvető jelentőségű a fiziológiás placentatio lezajlásában (Huppertz és mtsai 1998; Black és mtsai 2004, Sharp és mtsai 2010). Az apoptotikus ráta, vagyis az apoptózis intenzitása a terhesség egész hosszában folyamatosan nő, ám ez a lepényfejlődés fiziológiás részjelenségének tekintendő (De Falco és mtsai 2001; Halperin és mtsai 2000; Smith és mtsai 1997).

2.1.3.3. Az apoptózis és a méhen belüli növekedési visszamaradás

Intrauterin növekedési retardáció esetén megváltozik a lepénybolyhok szerkezete; mérséklődik a bolyhok elágazódása, csökken az összfelszínük (Mayhew és mtsai 2007; Hitschhold és mtsai 1998). Ehhez kapcsolódóan a bolyhokon belül intenzívebbé válik az apoptózis, ami a cytotrophoblast sejtek számának csökkenéséhez, illetve a syncytiotrophoblast-aggregátumok számának növekedéséhez vezet (Macara és mtsai 1996; Heazell és mtsai 2007). A csökkent lepénybolyh-felszín egyfelől a tápanyag- és energiaforgalom csatornájának a beszűküléséhez, illetve a lepényi hormontermelés csökkenéséhez vezet. A „cell turnover” – a sejtcserélődés folyamata – szigorúan szabályozott egyensúlyt tart fenn a proliferáció és a sejthalál folyamatai között. E kényes egyensúly megbomlása vezet IUGR esetén az apoptózis dominánssá válásához, illetve minden következményes változás bekövetkezéséhez.

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

2.2.1. Általános jellemzők

A magzat méhen belüli optimális fejlődéstől való elmaradását növekedési retardációnak nevezzük. Az irodalomban a kórképre való első utalás 1947-ből McBurney-től származik, aki egy esetleírásban egy terminusra született, de ráncos bőrű, sorvadt, kissúlyú újszülött születéséről számolt be (McBurney és mtsai 1947). Definíció szerint növekedésében elmaradott az a magzat, amely az élettaninál lassabb ütemben és kisebb mértékben növekszik; ezzel párhuzamosan nagyobb perinatális morbiditás és mortalitás várható. A növekedési elmaradás legáltalánosabb kritériumának a nemre és születési időre vonatkoztatott, 10 percentilisnél kisebb születési súly tekinthető. Sok újszülött születési súlya kevesebb, mint 10 percentilis, de mégsem tekinthetők kóros növekedésűeknek, mert születési súlyuk genetikai és/vagy szülészeti (pl. örökletes tényezők, többes terhesség) tényezők miatt alacsony. A korukhoz képest kissúlyú újszülöttek (small for gestational age; SGA) 25-60 %-a valójában az anya és apa alkati

adottságainak, illetve etnikumának megfelelő (Manning és mtsai 1991; Chung és mtsai 2003).

Egyes tudományos irányzatok a méhen belüli magzati retardáció határának az 5 percentilis-értéket tekintik (Seeds JW és mtsai 1984; McIntire és mtsai 1999).

2.2.2. Epidemiológia

A méhen belüli növekedési elmaradás incidenciája világszerte nagy eltéréseket mutat; a nyugati félteke fejlett országaiban a szülések 8%-ában jön méhen belül retardált újszülött világra (Martin és mtsai 2010; Mandruzzato és mtsai 2008). A méhen belüli retardációban szenvedő újszülöttek esetén a perinatális mortalitás 6-10-szer nagyobb, mint az eutróf újszülötteknél; így a perinatális mortalitás második leggyakoribb oka a koraszülést követően (Harkness és mtsai 2004). A méhen belüli magzati elhalás eseteinek több mint felében a magzat kisebb-nagyobb mértékű méhen belüli növekedési visszamaradásban szenved (Froen és mtsai 2004). Az ismeretlen eredetű méhen belüli magzati elhalás kapcsán a magzatok közel háromnegyede 10 percentilis alatti testsúlyú (Gardosi és mtsai 1998).

Az Egyesült Államokban az évente világra jövő kb. 4 millió újszülött közel 20 százaléka szélsőségesen kis vagy nagy súllyal születik. Bár a legtöbb alacsony születési súllyal születő csecsemő koraszülött, körülbelül 3 százaléuk terminus közelben születik. A 2006-os adatok szerint az újszülöttek 8,3 százaléka született kevesebb, mint 2500 g születési súllyal; ezek aránya 1984 óta 22 százalékkal, míg 2000 óta 8 százalékkal nőtt.

A magzati növekedés súly alapján számolt értékei a földrajzi különbségekkel együtt változnak. Azok az újszülöttek, akiknek édesanyja a tengerszint felett legalább 2500 m magas területen él, szignifikánsan alacsonyabb születési súllyal rendelkeznek, mint a tengerszinten világra jövők (Brenner és mtsai 1976). Lényeges, megjegyezni, hogy a születési súly, illetve a neonatális morbiditási és mortalitási értékek a különböző etnikumokban nagy szórást mutatnak (Alexander és mtsai 1999, 2003).

2.2.3. A méhen belüli növekedési visszamaradás pathomechanizmusának lényeges szempontjai

Az IUGR kapcsán megfigyelt magzati hypoglycaemia háttérében általában a csökkent kínálat és nem a fokozott magzati glükózfogyasztás áll (Economides és mtsai 1989b). Ezeknél a magzatoknál a hypoglycaemia mellett hypoinsulinemia is megfigyelhető (Economides és mtsai 1989c). A csökkent magzati növekedés mértéke mindazonáltal nem mutat összefüggést a plazma inzulin szintjével, ami arra utal, hogy a vércukorszint nem az elsődleges meghatározója az elmaradt magzati növekedésnek.

Méhen belüli növekedési elmaradásban a magzati plazma triglicerid-koncentrációját vizsgálva az igazolt hypertriglyceridaemia mértéke korrelál a magzati oxigénellátás zavarának mértékével. Feltételezhető, hogy a hypoglycaemiás, növekedésében elmaradt magzatok mozgósítják zsírszövet raktáraikat és ez eredményezi a hypertriglyceridaemiát (Economides és mtsai 1990).

Intrauterin retardációban szenvedő magzatoknál a szérum interleukin-10 koncentráció emelkedett, miként méhlepényben a pitvari natriuretikus peptid (ANP) és endothelin-1 koncentrációja is (Varner és mtsai 1996). Bár e jelenségek pontos magyarázata nem ismert, mégis feltételezhető, hogy a növekedésben visszamaradt magzatok fejlődése során az immunrendszer rendellenes aktiválódásnak és a patológiás placentafejlődésnek is szerepe lehet. (Gabriel és mtsai 1994; Heyborne és mtsai 1994; Kingdom és mtsai 1994; McQueen és mtsai 1993; Neerhof és mtsai 1995).

2.2.4. Pre- és postnatális mortalitás és morbiditás a méhen belüli növekedési visszamaradás következtében

A méhen belüli növekedési elmaradás bizonyítottan emeli a perinatális morbiditás és mortalitás értékeit. A méhen belüli elhalás, asphyxia, meconium-aspiratio, az újszülöttkori hypoglycaemia és hypothermia gyakrabban fordulnak elő méhen belül retardált újszülöttek között, mint eutróf újszülöttek esetén (Jacobsson és mtsai 2008; Paz és mtsai 1995; McIntire és mtsai 1999; Minior és mtsai 1998, Wu és mtsai 2006).

A méhen belüli retardációban szenvedő újszülöttek 1 éves kori csecsemő-halandósága szignifikánsan magasabb, mint az eutróf újszülötteké (Smulian és mtsai 2000). Növekedésben elmaradt magzatoknál a méhen belüli elhalás kockázata a 26. terhességi héten háromszorosa, a 40. héten viszont csak 1,13-szorosa az eutróf magzatok kapcsán várhatónak (Boulet és mtsai 2006).

A méhen belüli növekedésében visszamaradt magzat születés utáni növekedése és fejlődése jelentősen függ a táplálástól és a szociális környezettől (Kliegman és mtsai 1997). Ha a növekedési elmaradás oka fejlődési rendellenesség, fertőzés, kromoszóma rendellenesség, vagy az anyai genetikai meghatározottság, akkor az újszülött egész további életében alacsonyabb és kisebb súlyú lesz, mint egészséges fejlődésű kortársai.

2.2.5. A méhen belüli növekedési visszamaradás megjelenési formái

2.2.5.1. Szimmetrikus forma

A növekedési elmaradásnak két formáját különböztetjük meg. Az egyik az ún. szimmetrikus vagy proporcionált forma, amikor a növekedési elmaradás arányosan az egész testet érinti. Ilyenkor valamilyen koraterhességi hatás vezethet a sejtek számának és méretének relatív csökkenéséhez; okként vegyi anyag expozíció, koraterhességi fertőzés, anyai vese-, vagy érbetegség, esetleg magzati kromoszóma-rendellenességek lehetősége merül fel.

2.2.5.2. Aszimmetrikus forma

Az aszimmetrikus formában a hossznövekedéshez képest a súlyfejlődés marad el. Ilyen esetekben a magzatot érő növekedést hátráltató hatás a terhesség későbbi szakaszában következik be. Gyakori ok például a terhességi magas vérnyomás kapcsán kialakuló lepényi elégtelenség. Ezekben a terhességekben csökken a magzati irányú glükóztranszport, és ez által a májban történő glikogén-tartalékolás is. A máj glikogén

raktárai elsősorban a sejtek méretét és nem a számát befolyásolják, így a magzati haskörfogot – amelyet a máj mérete (is) meghatároz – csökkenhet. Aszimmetrikus formájú IUGR-ben a haskörfogot növekedése egyébként is számottevően lelassul a fejkörfogatéhoz képest. A magzat izomtömege és bőr alatti kötőszöve is megkevesbedik.

2.2.6. „Brain sparing effect” ; a véráramlási viszonyok átrendeződése méhen belüli növekedési visszamaradás esetén

A terhességi kor előrehaladtával élettani várandósságban a magzati és az uteroplacentáris erek ellenállása csökken. Ennek elmaradása, illetve a vizsgált erek rezisztenciájának fokozódása a magzat anyag- és gázcsere-zavarára utalhat. A vér parciális oxigénnyomásának csökkenése és a széndioxid nyomásának emelkedése miatt a keringés redisztribúciója lép fel. A szív, az agy, a mellékvesék változatlanul oxigénben és tápanyagban gazdag vért kapnak, míg a zsigeri területek, a tüdők, perifériás erek perfúziója csökken. Ezt nevezzük „*brain-sparing effect*”-nek (agyi keringésvédő hatás) (Linqvist és mtsai 2005; McKenna és mtsai 2003).

Súlyos méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok esetén még az agy vérellátásának „óvása” sem biztosítja az idegrendszeri fejlődéshez szükséges megfelelő mennyiségű oxigént és tápanyagot. Ezen magzatoknál postnatálisan nagyobb valószínűséggel jelentkezhetnek koncentrációs zavarok, viselkedési problémák (Roza és mtsai 2008; Geva és mtsai 2006a, 2006b).

A zsigeri területen az érösszehúzódás olyan mértéket is elérhet, hogy a szív a többletterhelés miatt kimerül és a keringési rendszerben megjelenik a visszafelé áramlás, a „reverse flow”. Ilyenkor a cardialis decompensatio miatt az aorta descendensben a véráramlás iránya megfordul, ami jelentősen növeli a magzat méhen belüli elhalásának a veszélyét.

2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai

2.2.7.1. Kis anyai születési súly

A kissúlyú nőknek általában az újszülötteik is kisebb súlyúak. Ha egy nő a szüléskor 45 kg-nál kisebb testsúllyal rendelkezik, kétszer akkora esélye van dysmaturus újszülött világra hozatalára, mint nagyobb testsúly esetén (Simpson és mtsai 1975). A nőknél az kisebb születési súlyra való hajlam több generáción át öröklődhet (Emanuel és mtsai 1992; Klebanoff és mtsai 1997). Speciális esetekben, amikor a terhesség csak petesejt-donáció révén tud létrejönni, a recipiens testsúlya jobban meghatározza a magzat születési súlyát, mint a sejtdonoré (Brooks és mtsai 1995).

2.2.7.2. Csökkent anyai tápanyagbevitel

Az átlagos vagy alacsony testtömeg index (Body Mass Index; BMI), a terhesség alatti csökkent mértékű anyai súlygyarapodás összefüggésbe hozható a magzati növekedés elmaradásával (Rode és mtsai 2007). Az anyai súlygyarapodás hiánya főleg a második trimeszterben korrelál a csökkent születési súllyal (Abrams és mtsai 1995). A terhes táplálkozási zavarai kb. kilencszeresére növelik a magzati növekedés visszamaradásának valószínűségét (Bansil és mtsai 2008). Az a minimális napi energia bevitel, amely még nem befolyásolja hátrányosan a magzat méhen belüli növekedését, kb. 1500 kcal/nap (Lechtig és mtsai 1975).

2.2.7.3. Szociális helyzet

A hátrányos szociális helyzetben élő nők, akiknek a körében a dohányzás, az alkohol- és kábítószer-fogyasztás, illetve a helytelen táplálkozás gyakoribb, nagyobb eséllyel szülnek intrauterin retardációban szenvedő újszülöttet. Számos tanulmány igazolta,

hogy a szociálisan legrosszabb helyzetű terhesek szülik a legkisebb súlyú újszülötteket (Wilcox és mtsai 1995; Dejin-Karlsson és mtsai 2000).

2.2.7.4. Anyai és magzati fertőzések

2.2.7.4.1. Rubeola- és cytomegalovírus-fertőzés

A méhen belüli növekedési elmaradás eseteinek kb. 5 százaléka hozható összefüggésbe vírusos, bakteriális, illetve protozoon-fertőzésekkel. A legveszélyesebb terhesség alatti fertőzések közé tartozik a rubeola- és cytomegalovírus-infekció, melyek a magzat növekedésének gátlásán túl az első trimeszterben súlyos fejlődési rendellenességek kialakulásához vezethetnek (Lin és mtsai 1984; Stagno és mtsai 1977). Ezek közül elsősorban a központi idegrendszert, az érzékszerveket, illetve a szív- és érrendszert érintő malformációk a legsúlyosabbak. A rubeola- és cytomegalovírus (CMV) magzati növekedésre gyakorolt hatása eltérő mechanizmusok szerint érvényesül. Míg a CMV-fertőzés közvetlen sejtszétesést okozva a működő sejtek elvesztését idézi elő, addig a rubeola-infekció – az érendothelt károsítva – érrendszeri elégtelenség előidézése révén csökkenti a sejtosztódást (Pollack és mtsai 1992).

2.2.7.4.2. Hepatitis A- és B-fertőzés

A hepatitis A- és B-fertőzést egyaránt összefüggésbe hozták a koraszüléssel, de a magzat növekedését is károsan befolyásolhatják (Waterson és mtsai 1979). Különösen a hepatitis B-fertőzés bír nagy szülészet-nőgyógyászati jelentőséggel, minthogy a nemi úton is terjedő fertőzések közé tartozik.

2.2.7.4.3. Toxoplasmosis

Toxoplasma gondii által előidézett fertőzés a leggyakoribb terhesség alatti protozoon-infekció. Terjedésében a macskák, kutyák, illetve nem megfelelően mosott zöldség-gyümölcs fogyasztása fontos szerepet játszik. Hatását tekintve toxoplasmosis esetén egyfelől magzati strukturális rendellenességek kialakulására (pl. intracranialis calcificatio, ventriculomegalia, pyelectasia stb.), másfelől a méhen belüli magzati növekedésének lelassulására kell számítani (Klein és mtsai 1995). A valószínű fertőzés

diagnózisa szerológiai vizsgálat révén felállítható, a szövődmények megelőzésére a terhesség során gyógyszeres kezelés (spiramycin) ad módot

2.2.7.4.4. Listeriosis, a tuberkulózis, szifilisz

Mindhárom – egyébként viszonylag ritka – terhesség alatt bekövetkező fertőzés esetén a magzat növekedési visszamaradása valószínűsíthető. Paradox módon, szifilisz esetén a placenta szinte mindig nagyobb súlyú és méretű az ödéma és a perivaszkuláris gyulladás miatt (Varner és mtsai 1984).

2.2.7.5. Veleszületett fejlődési rendellenességek

A jelentős strukturális anomáliákkal született újszülöttek kb. 20%-ánál méhen belüli növekedési visszamaradás is kórismézhető (Khoury és mtsai 1988). Általános szabály, minél súlyosabb a rendellenesség, annál valószínűbb, hogy a magzat növekedésében visszamaradott lesz. Ez különösen érvényes azokra a magzatokra, akik kromoszóma-rendellenességben vagy súlyos cardiovascularis malformációban szenvednek.

2.2.7.5.1. Kromoszóma-rendellenességek

Magzati kromoszóma rendellenességek esetén megfigyelték, hogy a lepényben csökken a rugalmas falú artériák, arteriolák száma (Rochelson és mtsai 1990). A méhen belüli növekedési elmaradás mértéke a különböző kromoszóma-aberrációk esetén különböző. Például 21-triszómiában a magzati növekedési visszamaradás általában enyhe fokú, legfeljebb a combcsontok megrövidülésére, illetve a középső ujjperc hypoplasiájára kell nagyobb eséllyel számítani.

Megfigyelések szerint 18-triszómiában a méhen belüli növekedési elmaradás szinte mindig jelentős; gyakran már a terhesség első trimeszterben elkezdődik (Bahado-Singh és mtsai 1997; Schemmer és mtsai 1997). A második trimeszterben, a csöves csontok hossza általában nem éri el a 3 percentilisnek megfelelő értékeket. Ez a megrövidülés a felső végtagokon többnyire kifejezettebb (Droste és mtsai 1990). Kromoszóma-rendellenesség esetén a zsigeri szervek növekedése is kóros (Droste és mtsai 1992).

A 16-triszómia szintén olyan számbeli kromoszóma-rendellenesség, mely többnyire spontán vetéléssel végződik (Lindor és mtsai 1993). Mozaikos formája, – mely időnként

a placentát érinti (részleges placenta-mozaicizmus) – gyakran vezet lepényi elégtelenséghez. Ennek következtében intrauterin retardáció alakulhat ki (Kalousek és mtsai 1993; Towner és mtsai 2001).

A nemi kromoszómák számbeli rendellenességeiben, Turner-szindrómában (45,X), vagy Klinefelter-szindrómában (47,XXY) nem jellemző a jelentős méhen belüli növekedési elmaradás (Droste és mtsai 1992).

Az első trimeszter végén végzett, magzati kromoszóma-rendellenességeket szűrő biokémiai tesztek (pl. kombinált teszt) kapcsán előfordulhat, hogy a vizsgált fehérjék (pregnancy-associated plazma-protein A, PAPP-A) (human chorion gonadotropin, hCG) eltérő értékei nem kromoszóma-aberrációra, hanem kezdődő méhen belüli növekedési elmaradásra utalnak (Krantz és mtsai 2004). Hasonló jelenség a második trimeszterben végzett szűrőtesztek (pl. kvartett teszt) kapcsán is igazolható (Dugoff és mtsai 2005). Minél több marker mutat eltérő értéket, annál valószínűbb az intrauterin retardáció kialakulása.

2.2.7.5.2. Csontosodási zavarok

Számos monogénesen öröklődő csontfejlődési rendellenesség, mint például az osteogenesis imperfecta vagy a különböző chondrodystrophiák súlyos intrauterin retardáció kialakulásához vezethetnek.

2.2.7.6. Gyógyszer- és vegyi anyag-expozíció

Számos gyógyszer és vegyi anyag hátrányosan befolyásolja a magzat növekedését. A gyógyszerek közül ilyenek az antikonvulzív szerek vagy a kemoterápiás onkológiai kezeléshez használt gyógyszerek. Néhány, a szervátültetéseknel alkalmazott, szöveti kilökődést gátló immunszuppresszív szer is a méhen belüli magzati növekedés elmaradását okozza (Mastrobattista és mtsai 2008). Ilyen esetekben az adekvát prekoncepcionális tanácsadás, a terhesség tervezése, a megfelelő fogamzásgátlás megválasztása hozzájárulhat e szövődmény megelőzéséhez. A dohányzás, az alkoholfogyasztás, míg a kábítószeresek közül az opiát származékok és a kokain okozhatnak magzati növekedési elmaradást. Egyes tanulmányok a várandósság alatti

rendszeres koffeinfogyasztást is összefüggésbe hozzák az intrauterin retardáció kialakulásával (CARE Study Group 2008).

2.2.7.7. Anyai betegségek

2.2.7.7.1. Vesebetegségek

Krónikus veseelégtelenség gyakran társul magas vérnyomással és érrendszeri betegségekkel, ami intrauterin retardációhoz vezethet. A krónikus nephropathiákat ugyancsak gyakran kíséri korlátozott magzati növekedés (Cunningham és mtsai 1990; Vidaeff és mtsai 2008).

2.2.7.7.2. Diabetes mellitus

Cukorbeteg nőknél gyakrabban találunk méhen belüli magzati növekedési elmaradást, melynek mértéke összefügg a betegség súlyosságával. Emellett az intrauterin retardáció valószínűsége a diabetes következtében kialakuló nephropathia és a proliferatív retinopathia súlyosságával párhuzamosan növekszik (Haeri és mtsai 2008).

2.2.7.7.3. Krónikus magzati hypoxiához vezető állapotok

Krónikus magzati hypoxiával járó állapotok alakulhatnak ki preeclampsia, krónikus hypertonia, asthma bronchiale, dohányzás, illetve tengerszint feletti nagy magasságban való tartózkodás esetén. A krónikusan hypoxiás környezet hatására a magzatok egy részének születési súlya jelentősen csökken. A súlyos anyai szívbetegség miatt kialakuló tartós magzati hypoxia szinte mindig súlyos méhen belüli növekedési elmaradáshoz vezet (Patton és mtsai 1990).

2.2.7.7.4. Anémiák

Az anyai vérszegénység legtöbb típusa nem okoz intrauterin retardációt; kivételt képez a sarlósejtes anémia és egyéb, genetikai hátterű anémiák (Chakravarty és mtsai 2008; Tongsong és mtsai 2009).

2.2.7.7.5. Érrendszeri betegségek

A krónikus anyai érrendszeri betegségek gyakran okoznak növekedés elmaradást. Ráakódásos praeclampsia esetén szintén szükségszerű a magzat növekedési elmaradása (Gainer J és mtsai 2005).

2.2.7.7.6. Infertilitás

Azon terhesek, akiknek kórtörténetében meddőség szerepel, nagyobb valószínűséggel szülnek méhen belül retardált újszülöttet. Ennek megfelelően az ilyen terhességek szorosabb terhesgondozást, szükség esetén megfelelő időben megkezdett kezelést igényelnek (Zhu és mtsai 2007).

2.2.7.7.7. Anyai gyulladós betegségek

Az asthma bronchiale bizonyított módon lassítja a magzat méhen belüli növekedését. Hatékony kezelés ellenére is valamilyen mértékű hypoxiát hoz létre.

2.2.7.7.8. Anyai autoimmun betegségek

Az antifoszfolipid antitestek két osztályát – antikardiolipin antitest és lupus antikoaguláns – összefüggésbe hozták a magzati növekedés elmaradással. A patomechanizmus tekintetében minden valószínűség szerint az anyai thrombocytá-aggregáció fokozódása, illetve a méhlepény trombózisa érdemel említést (Levine és mtsai 2002; Lockwood és mtsai 2002).

Az autoimmun gyulladós betegségek, mint a rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, Crohn-betegség, colitis ulcerosa tapasztalatok szerint lassítják a magzat méhen belüli fejlődésének élettani ütemét.

2.2.7.8. A placenta és a köldökszínór rendellenességei

Számos méhlepény-rendellenesség okozhat méhen belüli növekedési elmaradást. Ilyen lehet a részleges lepényleválás, a kiterjedt lepényinfarktusz, a chorioangioma, a marginális vagy velamentosus köldökszínór-elváltozás, a placenta circumvallata, a

placenta praevia, a köldökzsínor-artéria trombózisa, valamint az arteria umbilicalis singularis. A magzati növekedési zavarok ezekben az esetekben feltételezhetően az uteroplacentáris keringés elégtelensége következtében alakulnak ki. Egyes esetekben a lepény átlagosnál nagyobb méretéhez társul lelassult magzati növekedés, amely jelenség pontos magyarázata még nem ismert (Kotini és mtsai 2003; Lunell és mtsai 1992).

Kóros placenta-beágyazódás endothel-diszfunkcióval együtt is eredményezhet méhen belüli növekedési elmaradást (Ness és mtsai 2006). Ennek patológiája összefüggésbe hozható a preeclampsziával (Fisher és mtsai 2009).

2.2.7.9. Genetikai faktorok

Számos vizsgálat irányult az anyai és a magzati genetikai polimorfizmusok intrauterin magzati retardáció hátterében játszott kóros szerepének tisztázására. Az SHMT1 (serine-hydroxytransferase 1; szerin-hydroximetil-transzferáz 1) enzim a folsav-metabolizmusban játszik szerepet, befolyásolja a magzati szérum homociszteinszintjét, melynek emelkedése SGA-újszülött születéséhez vezethet (Engel és mtsai 2006). Az MTHFR C677T mutáció (methyl-tetrahydrofolate-reductase; metil-tetrahidrofolát reduktáz) szintén a folsav-anyagcserét érinti. Egyebek mellett a magzati velőcsőzáródási rendellenességek, illetve az intrauterin növekedési visszamaradás fokozott kockázatát eredményezi (Stonek és mtsai 2007). Számos egyéb, anyagcsere-folyamatokban jelentős hatású génpolimorfizmusról is kimutatták, hogy – főleg dohányzó terhesekben – szerepet játszanak a méhen belüli növekedési elmaradás létrejöttében (Delpisheh és mtsai 2009).

2.2.7.10. Többes terhesség

Többes terhességben a singularis terhességekhez képest nagyobb valószínűséggel alakul ki méhen belüli növekedési visszamaradás (Sherer és mtsai 1997). A magzatok száma korrelál az intrauterin retardáció várható súlyosságával.

2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája

2.2.8.1. A magzati növekedési elmaradás meghatározása

A terhességi kor pontos meghatározása, az anyai súlygyarapodás folyamatos mérése, a méhfundus növekedésének követése fontos szempont a méhen belüli magzati növekedés elmaradás gyanújának felvetésében. Kockázati tényezőnek tekintendő az anamnézisben előfordult intrauterin retardáció. Ilyen esetekben az ismétlődés kockázata 20 százalék körüli (Berghella és mtsai 2007).

Magas kockázatú terheseknél megfontolandó sorozatultrahang-vizsgálat végzése a magzati növekedés folyamatos követése céljából (Nazarian és mtsai 1995). Bár a vizsgálat gyakorisága függ az indikációtól, nagyon fontos a terhességi kor pontos meghatározása, mely az első trimeszterben ultrahangvizsgálattal könnyedén kivitelezhető (CRL; crown rump length mérése). Az ultrahangvizsgálat nagy előnye, hogy megbízható, reprodukálható és veszélytelen a magzatra és az anyára nézve (Papp 1999). Ennek ellenére előfordulhat, hogy a diagnózis felállítására a szülésig sem kerül sor.

2.2.8.1.1 A méhfundus-magasság mérése

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

2.2.8.1.2. Ultrahang – vizsgálat

A magzati növekedési elmaradás diagnózisának felállítására az ultrahang a legmegbízhatóbb módszer. A becsült magzati súly (EFW; estimated fetal weight) megállapítására számos magzati méret meghatározása alapján kerül sor (Hadlock és

mtsai 1984; Shepard és mtsai 1982; Chavez és mtsai 2007). Amennyiben a terhességi kor kérdéses, segítséget nyújthat a kisagy átmérőjének (TCD; transcerebellar diameter) megmérése, melynek alapján a koradatok pontosíthatók. Minél több biometriai paraméter kerül mérésre, annál pontosabb kép alkotható a magzat növekedési viszonyairól (Platz és mtsai 2008). A combcsont hosszának (FL; femur length) mérése technikailag egyszerű és jól reprodukálható. A biparietalis átmérő (BPD; biparietal diameter) és a fej kerülete (HC; head circumference) szintén megbízható és jól mérhető paraméterek. A haskörfogot (AC; abdominal circumference) mérése kissé bizonytalanabb, ám az intrauterin retardáció diagnosztikájában fontos és értékes adat (Smith és mtsai 1997). A HC/AC arány megváltozása gyakran a magzati növekedési elmaradása egyik ultrahang jele.

Megbízhatósága ellenére az ultrahangtechnika az esetek 10-30%-ában a magzati növekedési elmaradás tekintetében álnegatív eredményt adhat (Dashe és mtsai 2000; Larsen és mtsai 1992).

2.2.8.1.3. A magzatvíz mennyiségének mérése

Az oligohydramnion és a magzati növekedés elmaradása közötti kapcsolat már régóta ismert. Minél kevesebb az amnionfolyadék, annál nagyobb a perinatális mortalitás valószínűsége (Manning és mtsai 1995). Az oligohydramnion valószínű magyarázata a hypoxia és a csökkent veseperfúzió következtében csökkent magzati vizelettermelésben keresendő (Nicolaidis és mtsai 1990).

2.2.8.1.4. Color Doppler-ultrahangtechnika

Az arteria uterina Doppler-ultrahangvizsgálata során detektált beszűkült áramlást jellemző hullám (kóros S/D arány), illetve – súlyos esetekben – a visszafelé történő áramlás (*reverse flow*) gyakran társul a magzati növekedés elmaradásával. A vizsgálatot a magzat biofizikai profilvizsgálatával és non-stressz teszttel kiegészítve az intrauterin retardáció és az aktuális magzati állapot tekintetében értékes és megbízható információk nyerhetők (ACOG 2000). Az intrauterin retardáció viszonylag korai fázisában már kóros áramlási viszonyok mérhetők az arteria umbilicalison és az arteria cerebri median. A kórkép későbbi szakaszában a kóros áramlás a ductus venosus, az aorta és a

pulmonális kiáramlási pályákon is megjelenik csakúgy, mint a reverse flow az arteria umbilicalison (Figueras és mtsai 2009; Pardi és mtsai 2006).

2.2.9. A méhen belüli növekedési visszamaradás megelőzése

A terhességet megelőzően az anyai betegségek kezelése, a megfelelő gyógyszeres kezelések beállítása, a dohányzás elhagyása csökkenti a méhen belüli növekedési elmaradás kockázatát. Azon terhességekben, amelyekben fennáll a magzati növekedés elmaradásának a veszélye (pl. toxaemia esetén), vagy az előzményben intrauterin retardáció szerepel, a terhesség elejétől alacsony dózisú aszpirin-kezelést alkalmazva a növekedési elmaradás valószínűsége kb. 10%-kal csökkenthető (Berghella és mtsai 2007.).

A terhesség korai időszakában a terhességi kor pontos meghatározása elengedhetetlen.

Törekedni kell a kórképet kiváltó ok azonosítására és – lehetőség szerinti – kezelésére. A terhes fektetését több klinikai irányzat ajánlja, ám az uteroplacentáris keringésre gyakorolt kedvező hatása nem bizonyított (ACOG 2000).

2.2.10. Kezelés

Ha a méhen belüli magzati növekedés elmaradásának gyanúja felmerül, törekedni kell a diagnózis minél korábbi felállítására, a magzati állapot és az esetleges eltérések értékelésére. A szülés időpontjának pontos meghatározása nagyon fontos (Thornton és mtsai 2004), terminus közelben a szülés megindítása a legmegfelelőbb terápia. Ha egy anatómiailag normális magzatnál a 34. terhességi hét előtt növekedési visszamaradás igazolható, és egyébként a magzatvíz mennyisége normális, a magzat szoros ultrahang-biometriai követése ajánlott. A 4-6 hetes intervallumokkal végzett megfigyelés hatékonyabb, mint a 2 hetes időközökkel végzett kontrollok (Owen és mtsai 2001).

Tápanyag-, energia- és vitamin-pótlás, infúziók adása, oxigénterápia, – szükség esetén – vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása, heparin-, vagy acetilszalicilsav-terápia hatásosnak bizonyulhat (ACOG 2000).

A legszorosabb monitorizálás mellett is gondolni kell a magzat esetleges postnatális idegrendszeri eltéréseire, melyek a méhen belüli retardáció következtében alakulhatnak ki (Blair és mtsai 1992).

Bár számos módszer hozzáférhető a méhen belül retardált magzat születésének optimális idejét kiszámítására (biofizikai profil, non-stressz tesztek, Doppler-ultrahang vizsgálat), mindezek ellenére meggyőző protokoll nincs arra vonatkozóan, hogyan lehetne elkerülni a szülés utáni esetleges szövődményeket (Baschat és mtsai 2009). A módszerek közül e szempontból a Doppler-ultrahangvizsgálat tűnik a legmegbízhatóbbnak (Baschat és mtsai 2004).

2.2.11. A méhen belüli növekedési elmaradás rövid távú következményei

A növekedésben visszamaradt magzatoknál szüléskor nagyobb a meconium-aspiráció és a hypoxiás károsodás kockázata. Ilyen újszülöttek ellátása esetén létfontosságú a légutak azonnali szabaddá tétele, meconiumtól való megtisztítása. A méhen belül retardált újszülöttek gyakran hypoglycaemiások, időnként polycytemia és hyperviscositas is megfigyelhető, mely a postnatális ellátás fontos szempontját jelenti. Az alacsony születési súllyal született újszülöttek fokozott veszélynek vannak kitéve a motoros és egyéb neurológiai fogyatékoságok tekintetében. A kockázat mértéke a születési súllyal fordítottan arányos (Baschat és mtsai 2004, 2009; Nelson és mtsai 1997).

2.2.12. A méhen belüli növekedési visszamaradás hosszú távú következményei

Barker hipotézise szerint a felnőttek halálozása és megbetegedése összefügg a magzati és újszülöttkori egészségükkel (*fetal programming*) (Barker és mtsai 1990). A magzati növekedés visszamaradás tekintetében számos tanulmány szól a szuboptimális magzati tápanyagellátás és a felnőttkori magas vérnyomás és érelmeszesedés összefüggéséről (Skilton és mtsai 2008). Az alacsony születési súlyt a felnőttkori 2. típusú diabetes mellitussal is összefüggésbe hozták, ám e hipotézis nem nyert bizonyítást (Hübinette és mtsai 2001; Huxley és mtsai 2002; Whincup és mtsai 2008)

Értékes vizsgálatok igazolták a terhességi komplikációk következtében kialakuló alacsony születési súly és a későbbi ischaemiás szívbetegség közötti összefüggést (Smith és mtsai 2001). Ennek alapján feltételezhető, a méhen belüli növekedési visszamaradás és az ischaemiás szívbetegség közös genetikai okokra vezethetők vissza. Ráadásul a hosszú távú anyai egészségre vonatkozó kockázaton kívül, az epidemiológiai tanulmányok azt is igazolták, hogy a növekedésükben visszamaradott újszülöttek kapcsán a további terhességek szülészeti kockázata is magasabb (Salihu és mtsai 2006; Surkan és mtsai 2004).

3. CÉLKITÚZÉSEK

Vizsgálataim alapjául a 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101, méhen belüli növekedésben elmaradt és 140 eutróf magzat születése kapcsán nyert lepény- és köldökzsinór-vérminta, illetve a terhességeikre vonatkozó számos klinikai információ szolgált.

Vizsgálataim célja volt, hogy összehasonlítsam a méhen belüli magzati sorvadással járó terhességekből származó lepények IGF-génexpressziós mintázatát, cukor- és inzulin-anyagcseréjét, apoptotikus génaktivitását, valamint a fetomaternalis glükokortikoid forgalom szabályzásában kiemelt szerepet játszó 11β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását egészséges, eutróf terhességekből származó szövetminták hasonló értékeivel, s ezzel hozzájáruljak az IGF-rendszer, az apoptózis és a fetomaternalis glükokortikoid forgalom méhen belüli növekedési visszamaradásban játszott kóroki szerepének a tisztázásához. Minden génexpressziós vizsgálati eredmény értelmezésére a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében került sor. Az anyai életkor, a szüléskor fennálló terhességi kor, a született magzatok nemi megoszlása, a várandósság alatti anyai súly- és Body Mass Index-változás, a várandós nő születési súlya, a szülés módja, illetve az esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása olyan adatoknak bizonyultak, amelyek módot adtak a génexpressziós eredmények hatékony és gyakorlat-orientált értelmezéséhez.

Vizsgálataim céljával a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Volt-e szignifikáns különbség az intrauterin retardációban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében? Hogyan alakult a méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket világra hozó nők életkorcsoport szerinti megoszlása, az eutróf újszülötteket szülő nők

- életkorcsoport szerinti megoszlása függvényében? Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek születésekor?
2. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán? Milyen arányban bizonyult a fenyegető intrauterin asphyxia intrauterin retardáció, illetve eutróf magzati fejlődés esetén a császármetszés javallatának?
 3. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?
 4. Milyen arányban fordultak elő az intrauterin retardáció súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei? Volt-e összefüggés a terhesség alatti anyai súlygyarapodás és a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága között? Volt-e kapcsolat a méhen belül retardált újszülöttet világra hozó nők születési súlya és a retardáció súlyossági foka között? Hogyan alakult az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?
 5. Milyen értékeket mutatott a köldökzsinórvér inzulin- és glükózkoncentrációja intrauterin retardációban szenvedő és eutróf újszülöttek esetén?
 6. Mekkora placentáris génaktivitást mutattak az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének intrauterin retardációból, illetve eutróf növekedésű terhességekből származó lepénymintákon? Hogyan befolyásolják e gének a méhen belüli magzat szénhidrát-anyagcseréjét intrauterin retardáció és élettani ütemű fejlődés esetén?

7. Mutatott-e bármilyen korrelációt az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági fokával, illetve a magzat nemével?
8. Hogyan alakult a méhen belüli magzati sorvadással járó terhességekből származó lepények Bax- (proapoptotikus) és Bcl-2-gén (antiapoptotikus) expressziós mintázata egészséges, eutróf terhességekből származó placenták hasonló értékeihez viszonyítva? Milyen kóroki szerepet játszik az apoptózis az intrauterin növekedési retardáció kialakulásában?
9. Mutatott-e bármilyen korrelációt a Bax és Bcl-2 gének placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági fokával, illetve a magzat nemével?
10. Mekkora placentáris génextpressziós aktivitást mutatott a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 génje (11 β -HSD2) intrauterin növekedési retardáció, illetve eutróf magzati növekedés esetén? Milyen etiológiai szerepe van a fetomaternalis glükokortikoid-forgalom anomáliáinak a méhen belüli növekedési elmaradás kialakulásában?
11. Van-e bármilyen összefüggés a 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági foka, illetve a magzat neme között? Van-e kapcsolat a szüléskor fennálló terhességi kor és a 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása között? Hogyan befolyásolja a fenyegető intrauterin asphyxia a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását?

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. Beteganyag

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 méhen belüli növekedésben elmaradt magzat születése kapcsán nyert lepényminta génextpressziós eredményeit hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születése kapcsán nyert lepényminta génextpressziós eredményeihez. A szülést követően összesen 37 esetben a köldökzsinórvérből is mintát nyertünk a szérum inzulin- és glükózkoncentráció meghatározása céljából. Ezen kívül a következő klinikai adatok is elemzésre kerültek: anyai életkor, terhességi kor a szüléskor, a született magzatok nemi megoszlása, terhesség alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás, a várandós nő születési súlya, a szülés módja, esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása. Az intrauterin retardáció diagnosztikus kritériumának a 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 kórisme felállításakor a magzati haskörfogat (abdominal circumference; AC) hasonló gesztációs korú eutróf magzatok haskörfogatához történő viszonyítása hangsúlyos szempontot jelentett. A méhen belüli retardáció okaként a méhen belüli fertőzések, kromoszóma-rendellenességek, egyéb magzati fejlődési rendellenességek, anyai alultápláltság, többes terhesség, illetve organikus lepényi rendellenességek kizárását követően placentáris funkciózavart valószínűsítettünk.

A terhességek befejezésére – az adott esetben mérlegelhető klinikai információknak megfelelően – per vias naturales, illetve császármetszés révén került sor. A fenyegető intrauterin asphyxia diagnózis felállításának alapjául a kardiokardiográfiás, és/vagy a Doppler-flowmetriás leletek, valamint a meconiumos magzatvíz jelenléte szolgált. Fenyegető magzati méhen belüli asphyxia fennállásakor

mind eutróf, mind retardált magzatok esetén császármetszés végzésére került sor. A minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció.

A lepényből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génextpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont terhesek számos demográfiai és –terhességre, szülésre vonatkozó- klinikai adatát összegyűjtöttük (anyai életkor, apai életkor, szülészeti előzmény, genetikai előzmény, egyéb betegségek, anya születési súlya, terhességi kor a szüléskor, magzat neme, súlygyarapodás a terhesség alatt, BMI-változás a terhesség alatt, szénhidrátanyagcsere-zavar a terhesség alatt, egyéb terhespatológiai kórkép a terhesség alatt, az újszülött súlya, Apgar-score).

A vizsgálatokra minden esetben a terhesek tudtával és beleegyezésével került sor, amit aláírásukkal erősítettek meg.

4.2. Vérminták nyérése

15 IUGR-ben szenvedő és 22 eutróf magzat születésekor a köldökzsinórból 10-10 ml vért nyertünk a szérum inzulin- és glükózkoncentráció meghatározása céljából. A mintákat röviddel a levételt követően a genetikai vizsgálatok helyszínén centrifugálták (1800 g/12 perc), majd az analízis elvégzéséig -70 °C-on kerültek tárolásra. A minták glükóz koncentrációját Pureauto S GLU reagens felhasználásával, Hitachi 7600 analizátor révén, míg az inzulinét Coat-A-Coat inzulin kit segítségével határoztuk meg.

4.3. RNS tisztítás és cDNS szintézis

A méhlepény-mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Reaearch) segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük, melynek koncentrációját aztán NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop) határoztuk meg. A reverz transzkripciót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM

dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, majd az enzimet 70°C –on 15 percig inaktiváltuk.

4.4. Valósídejű PCR

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

4.5. Statisztikai elemzés

A nyert lepenymintákon, a vizsgált gének expressziós értékeinek kiszámításához kétmintás t próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározását Welch-Satterthwaite korrekcióval végeztük. A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük: (1) túlműködés: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke >1 , $p < 0,05$; (2) alulműködés: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke <-1 , $p < 0,05$; (3) működésében nem változott: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke $<1, >-1$, $p < 0,05$. Minden statisztikai kiértékelésre GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtunk.

A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez a matematikai statisztika eszköztárával Spss-programcsomag felhasználásával alkottunk modelleket. Többdimenziós eljárásaként logisztikus regressziót - dichotóm függő változóink miatt -, variancia-analízist és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén láttunk igazoltnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Klinikai adatok alakulása az IUGR eseteiben

5.1.1. Anyai életkor és a terhességi kor alakulása az IUGR eseteiben

Az IUGR-ben szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke $30,82 \pm 4,34$ évnek, míg az érett az eutróf újszülöttet világra hozó várandósok esetén $31,45 \pm 3,12$ évnek bizonyult ($p > 0,05$).

Amennyiben az anyai életkort korcsoportokra bontva vizsgáltuk, az anyai életkor tekintetében szignifikáns különbség igazolódott (Cramer V: 0,23) az intrauterin retardáció előfordulási gyakoriságában a különböző korcsoportok szerint. A 17-24 év, illetve a 35-44 év közötti életkorú várandósok terhességeiben szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a méhen belüli magzati retardáció előfordulása, mint a 25-31, illetve 32-34 év közötti korosztályban (1. táblázat).

1. táblázat: Az eutróf és IUGR-ben szenvedő magzatot viselő várandósok korcsoport szerinti megoszlása

		Anyai életkor (év)				
		17-24	25-31	32-34	35-44	Totál
Eutróf magzatot viselő terhesek	n	24	49	42	25	140
	%	48,0%	66,2%	68,8%	44,6%	58,1%
IUGR magzatot viselő terhesek	n	26	25	19	31	101
	%	52,0%	33,8%	31,2%	55,4%	41,9%
Totál	n	50	74	61	56	241

Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén $36 \pm 3,02$ hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán $38 \pm 1,76$ hétnek bizonyult ($p > 0,05$).

5.1.2. A császármetszés-frekvencia alakulása IUGR esetén; a fenyegető intrauterin asphyxia mint műtéti javallat

A terhességek befejezése a méhen belüli retardációval járó várandósságban 39 (38,6%) esetben hüvelyi szülés, míg 62 esetben (61,4%) császármetszés révén történt. A 62 császármetszésből 41 esetben (66,1%) fenyegető intrauterin asphyxia diagnózisa miatt került sor a műtetre. A kontrollként használt 140 eutróf terhességet 51 esetben sectio caesarea (38,7%), míg 89 esetben (61,3%) per vias naturales szülés révén fejeztük be. A fenyegető magzati asphyxia mint műtét indikáció 23 esetben (45,2%) merült fel. Amennyiben a fenyegető méhen belüli asphyxia előfordulási gyakoriságát tekintjük az IUGR-rel járó, illetve eutróf terhességekben, az előbbi csoportban az állapot előfordulása (31 eset; 30,7%) szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az utóbbiban (33 eset; 23,6%) ($p < 0,05$).

5.1.3. A terhesség alatti anyai testsúly- és BMI-változás IUGR esetén

A vizsgálat során összehasonlított érett és intrauterin retardált magzatokat viselő várandósok terhesség alatti súlygyarapodása, illetve Body Mass Index-ük (BMI) változása szignifikáns különbséget mutatott (2. táblázat). Érett magzatot viselő várandósok esetén az átlagos terhesség alatti súlygyarapodás 14,8 kg-nak, míg retardált magzatokat viselő várandósoknál 10,9 kg-nak bizonyult. A BMI változása érett magzatot viselő gravidáknál 5,3-nek adódott, szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők 4,1-es értékével (3. táblázat).

2. táblázat: Az eutróf és IUGR-ben szenvedő magzatot viselő várandósok terhesség alatti súlygyarapodásának és BMI-változásának az összevetése

Logisztikus regresszió	B	Exp(B)	p
Terhesség alatti súlygyarapodás	-0,783	0,457	0,001
Terhesség alatti BMI-változás	0,017	1,017	0,008
Konstans	1,333	3,794	0,027

3. táblázat: Eutróf és IUGR-ben szenvedő magzatokat viselő terhesek súlygyarapodása és BMI-értékük változása (Megjegyzés: A testsúly-gyarapodás, illetve BMI-változás kapcsán nem állt minden esetben adat rendelkezésre)

	Súlygyarapodás (kg)		BMI-változás	
	Medián	n	Medián	n
Eutróf magzatot viselő terhesek	14,79	135	5,31	134
IUGR magzatot viselő terhesek	10,90	95	4,11	74
Totál	13,20	230	4,89	207

5.1.4. Az IUGR súlyossági foka; összefüggés a terhesség alatti anyai súlygyarapodással, illetve az anya születési súlyával. Az intrauterin retardált újszülöttek nemi megoszlása

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

A terhesség alatti anyai súlygyarapodást a méhen belüli retardáció súlyosságának viszonylatában vizsgálva megállapítást nyert, hogy 3-9, illetve 14-17 kilogramm közötti súlygyarapodás esetén szignifikánsan gyakoribb az IUGR súlyosabb formája (újszülött 0-5 percentilis között), mint azon terhességek esetén, melyekben a gravida testsúlynövekedése 10-13 kg közötti volt (Cramer V: 0,35) (4. táblázat).

Az anya születési súlyát tekintve igazolást nyert, hogy a 0-5 percentilis közötti testsúlyú magzatokat világra hozó nők születéskori testsúlya (medián: 2830 gramm) szignifikánsan alacsonyabb, mint azon terheseké, akik 5-10 percentilis közötti születési

súllyal születő újszülötteknek adtak életet (medián: 3120 gramm) ($p < 0,05$).

4. táblázat: Az anyai terhesség alatti testsúly-gyarapodás alakulása a magzati méhen belüli retardáció súlyosságának a függvényében

Intrauterin retardáció mértéke az anyai terhesség alatti súlygyarapodás függvényében			Súlygyarapodás (kg)				Totál
			3-9	10-13	14-17	18 felett	
Az újszülött súlypercentilise	0-5	n	13	6	11	1	31
		%	41,9%	19,3%	35,5%	3,3%	100%
	5-10	n	24	32	12	12	80
		%	30,0%	40,0%	15,0%	15,0%	100%

A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzathoz 64 leány, 37 fiú volt (fiú:leány arány: 0,58), míg a kontrollcsoportban ugyanez az érték 1,09-nek adódott (fiú: 73 leány 67).

5.2. Vérvételi eredmények alakulása az IUGR eseteiben

5.2.1. A köldökzsinórvér szérum glükóz- és inzulinkoncentrációja alakulása az IUGR eseteiben

Érett magzatok születése kapcsán a köldökzsinórvérben mérhető glükóz- és inzulinkoncentráció szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a diszmaturus újszülöttek születését követően mért értékek (5. táblázat).

5. táblázat: A köldökzsinórvér glükóz- és inzulin-koncentrációjának alakulása IUGR-ben szenvedő és eutróf újszülöttek esetén (Megjegyzés: Vizsgálati minta 15, illetve 22 esetben állt rendelkezésre)

	IUGR-ban szenvedő újszülöttek (n=15)	Eutróf újszülöttek (n=22)	P
Glükóz-koncentráció (mg/dl)	24,2±12,6	41,3±10,6	0,01
Inzulin-koncentráció (ng/ml)	2,4±0,8	4,9±3,0	0,01

5.3. Génexpressziós eredmények az IUGR eseteiben

5.3.1. Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázata alakulása az IUGR eseteiben

5.3.1.1. Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt újszülöttektől származó lepénymintákban eutróf magzatok lepényi génaktivitásához képest

Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének génexpressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (6. táblázat).

6. táblázat: Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 génekkel végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
IGF-I (NC_000012)	5'-AATAGAGACGGGTTTTACC-3'	5'-TGAGGAGAATGATCATGT-3'
IGF-II (NC000011)	5'-AGCAGGTGTGTAACAGAGG-3'	5'-AGAGGTCCACAGAGCTT-3'
IGFBP-3 (NC000007)	5'-TTCTGTTTGTGGTGAAGTGA-3'	5'-GATAGGAAGCGACAAGAAAA-3'
β-actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

Az IGF-I, IGF-II, illetve IGFBP-3 gének expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli retardációval járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (7. táblázat). Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban az IGF-II (1,67-szeres túlműködés, $p=0,04$), illetve IGFBP-3 gén túlműködése (1,55-szeres túlműködés, $p=0,03$) volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest. Az IGF-I gén a méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek lepénymintáiban az eutróf újszülöttekéhez képest szignifikáns működésváltozást nem mutatott.

7. táblázat: Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardációval járó terhességekből származó lepényszövetekben, az eutróf újszülöttek lepényszöveti génextpressziós aktivitáshoz képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	LCL	UCL	p	Génextpressziós változás
IGF-I	3,18 \pm 0,82	3,10 \pm 0,7	0,08 \pm 0,5	0,05	-1,36	3,95	0,16	Nem változott
IGF-II	4,56 \pm 0,93	2,14 \pm 0,48	2,42 \pm 0,57	1,67	0,64	3,77	0,04	Túlműködött
IGFBP-3	4,82 \pm 0,76	2,57 \pm 0,64	2,25 \pm 0,43	1,55	0,21	4,02	0,03	Túlműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; ($n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$ ($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

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

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit;

5.3.1.2. Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt fiú újszülöttektől származó lepénymintákban intrauterin retardált leánymagzatok lepényi génaktivitásához képest

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi IGF-I és IGFBP-3 gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó lepényszövetben az IGF-II gén túlműködése (1,02-szeres túlműködés, $p=0,03$) volt igazolható (8. táblázat).

8. táblázat: Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a leány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génextpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{lány}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^a$	LCL	UCL	p	Génextpressziós változás
IGF-I	3,36 \pm 0,33	2,84 \pm 0,50	0,52 \pm 0,41	0,36	-0,74	0,82	0,06	Nem változott
IGF-II	2,88 \pm 0,60	1,40 \pm 0,35	1,48 \pm 0,70	1,02	0,85	1,45	0,03	Túlműködött
IGFBP-3	3,12 \pm 0,93	2,02 \pm 0,68	1,10 \pm 0,71	0,76	-0,17	1,27	0,05	Nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{lány}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$; ($n_{\text{lány}} = 64$; $n_{\text{fiú}} = 37$; $p < 0,05$; szignifikáns különbség)

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

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit;

5.3.1.3. Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének placentáris aktivitása súlyos fokú méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó lepénymintákban, kevésbé súlyos intrauterin retardációban szenvedő (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) magzatok lepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli retardáció súlyosságát illetően a génexpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényszövetek IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 génre vonatkozó működését tekintve érdemi különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paramétereikhez képest nem mutattak (9. táblázat).

9. táblázat: Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének expressziós mintázatának alakulása 0-5, illetve 5-10 percentilis-tartományba eső retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln2^a$	p	Génexpressziós változás
IGF-I	3,2 \pm 0,72	2,98 \pm 0,50	0,22 \pm 0,39	0,15	0,08	Nem változott
IGF-II	1,95 \pm 0,4	2,35 \pm 0,6	-0,4 \pm 0,42	-0,27	0,05	Nem változott
IFGBP-3	2,8 \pm 0,81	2,3 \pm 0,47	0,5 \pm 0,6	0,34	0,04	Nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

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

($n_A = 80$; $n_B = 31$);

B: 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

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

($p < 0,05$; szignifikáns különbség)

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

5.3.2. A Bax- és Bcl-2-gének expressziós mintázata az IUGR eseteiben

5.3.2.1. A Bax- és Bcl-2 gének placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt újszülöttektől származó lepénymintákban eutróf magzatok lepényi génaktivitásához képest

A Bax- és Bcl-2 gének génexpressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (10. táblázat).

10. táblázat: A Bax- és Bcl-2-génekkal végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
Bax (NM_004324)	5'-CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC-3'	5'-GAGGCCGTCCCAACCAC-3'
Bcl-2 (NM_000633)	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
β-actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

Az apoptózist stimuláló Bax-gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli retardációval járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor; a lepényszöveti mintákban génaktivitási változás nem volt detektálható, vagyis a placentáris Bax proapoptotikus gén méhen belüli retardációval járó terhességekből származó lepénymintákban ugyanolyan aktivitással működött, mint eutróf terhességek esetén (11. táblázat). Ami az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gént illeti, a méhen belüli retardációval járó lepénymintákban az eutróf terhességekből származó kontrollmintákhoz képest szignifikáns alulműködés volt észlelhető (-2,17-szeres alulműködés; $p=0,04$) (12. táblázat).

11. táblázat: A Bax-gén expressziós mintázata méhen belüli retardációval járó méhlepény-szövetben, eutróf terhességből nyert méhlepény szövethez viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
Bax	3,13 \pm 0,84	4,04 \pm 0,67	-0,86 \pm 0,5	-0,59	0,43	-1,21	0,03	Nem változott

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

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

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

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

 $p < 0,05$; szignifikáns különbség

12. táblázat: A Bcl-2 gén expressziós mintázata méhen belüli retardációval járó méhlepény-szövetben, eutróf terhességből nyert méhlepény szövethez viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\ln 2^{\alpha}$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
Bcl-2	3,18 \pm 0,82	6,32 \pm 0,86	-3,14 \pm 0,81	-2,17	0,85	-3,79	0,04	Alulműködött

A: $\Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{\text{Bcl-2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

B: $\Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{\text{Bcl-2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

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

 $p < 0,05$; szignifikáns különbség

5.3.2.2. A Bax- és Bcl-2 gének placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt fiú újszülöttektől származó lepénymintákban intrauterin retardált leánymagzatok lepényi génaktivitásához képest

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2 gének nemtől függő érdemi változást nem mutattak (13. táblázat).

13. táblázat: A Bax- és Bcl-2 gének expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génextpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{lány}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln2^{\alpha}$	LCL	UCL	p	Génextpressziós változás
Bax	3,26 \pm 0,24	2,65 \pm 0,56	0,69 \pm 0,34	0,43	-0,71	0,84	0,04	Nem változott
Bcl-2	3,32 \pm 0,76	2,42 \pm 0,66	1,21 \pm 0,91	0,87	-0,17	1,37	0,04	Nem változott

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

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

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit;

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

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

5.3.2.3. A Bax- és Bcl-2 gének placentáris aktivitása súlyos fokú méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó lepénymintákban, kevésbé súlyos intrauterin retardációban szenvedő (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) magzatok lepényi génaktivitásához képest

A méhen belüli retardáció súlyosságát illetően, a génextpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényszövetek Bax- és Bcl-2-génre vonatkozó működését tekintve érdemi különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paramétereikhez képest nem mutattak (14. táblázat).

14. táblázat: A Bax- és Bcl-2 gének expressziós mintázatának alakulása 0-5, illetve 5-10 percentilis-tartományba eső retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$Ln2^{\alpha}$	p	Génextpressziós változás
Bax	4,32 \pm 0,46	3,76 \pm 0,3	0,56 \pm 0,28	0,38	0,03	Nem változott
Bcl-2	6,92 \pm 0,58	5,71 \pm 0,64	1,22 \pm 0,53	0,84	0,04	Nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

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

$n_A = 80$; $n_B = 31$

B: 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

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

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

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

5.3.3. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) gén expressziós mintázata az IUGR eseteiben

5.3.3.1. A 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt újszülöttektől származó lepénymintákban eutróf magzatok lepényi génaktivitásához képest

A 11 β -HSD2 gén expressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (15. táblázat).

15. táblázat : A 11 β -HSD2-génnel végzett real-time PCR kísérletekben használt primer-szekvenciák

A gén neve, azonosítója	Forward primer	Reverse primer
11 β -HSD2(NC_000016)	5'-AGGAAAGCTCATGGGAGGACTAG-3'	5'-ATGGTGAATATCATCATGAAAGATTC-3'
β -actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim génexpressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli retardációval járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (16. táblázat). Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban a 11 β -HSD2 génjének alulműködése (-1,28-szoros alulműködés; p=0,05) volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentáris génexpressziós értékeihez képest.

16. táblázat: A 11 β -HSD2-gén expressziós mintázatának alakulása méhen belüli retardációval járó méhlepény-szövetben, eutróf terhességből nyert méhlepény szövethez viszonyítva

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{eutróf}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{IUGR}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	Ln2 ^a	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
11 β -HSD2	5,32 \pm 0,57	7,18 \pm 0,92	-1,86 \pm 0,78	-1,28	0,21	-2,42	0,05	Alulműködött

$$A: \Delta Ct_{\text{eutróf}} = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$$

$$B: \Delta Ct_{\text{IUGR}} = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$$

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

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

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

p < 0,05; szignifikáns különbség

5.3.3.2. A 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása méhen belüli növekedésben visszamaradt fiú-újszülöttektől származó lepénymintákban intrauterin retardált leány-újszülöttek lepényi génaktivitásához képest

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiú-újszülött esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott ($\text{Ln}2^a$: 0,09; $p=0,06$) (17. táblázat).

17. táblázat: A 11 β -HSD2-gén expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{lány}} \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln}2^a$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
11 β -HSD2	7,01 \pm 0,73	6,87 \pm 0,7	0,14 \pm 0,51	0,09	-0,34	0,62	0,04	Nem változott

A: $\Delta Ct_{\text{lányIUGR}} = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

B: $\Delta Ct_{\text{fiúIUGR}} = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

C: $\alpha = \Delta Ct_{\text{lányIUGR}} - \Delta Ct_{\text{fiúIUGR}}$;

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit;

$n_{\text{lányIUGR}} = 64$, $n_{\text{fiúIUGR}} = 37$

$p < 0,05$; szignifikáns különbség

5.3.3.3. A 11 β -HSD2-gén placentáris aktivitása súlyos fokú méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő (0-5 percentilis-tartományba eső születési súlyú) újszülöttektől származó lepénymintákban kevésbé súlyos intrauterin retardációban szenvedő (5-10 percentilis-tartományba eső születési súlyú) magzatok lepényi génaktivitásához képest.

A méhen belüli retardáció súlyosságának függvényében a génexpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényszövetek 11 β -HSD2-génre vonatkozó működését tekintve, érdemi különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paramétereikhez képest nem mutattak ($\text{Ln}2^a$: 0,22; $p=0,03$) (18. táblázat).

18. táblázat: A 11 β -HSD2-gén expressziós mintázatának alakulása 0-5, illetve 5-10 percentilis-tartományba eső retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben

Gén neve	$\Delta Ct_A \pm SE^{(A)}$	$\Delta Ct_B \pm SE^{(B)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(C)}$	Ln2 ^a	p	Génexpressziós változás
11β-HSD2	7,34 \pm 0,77	7,02 \pm 0,81	0,32 \pm 0,65	0,22	0,03	Nem változott

A: 5-10 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

$$\Delta Ct_A = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$$

$$n_A = 80; n_B = 31$$

B: 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényminta;

$$\Delta Ct_B = Ct_{11\beta\text{-HSD2}} - Ct_{\beta\text{-actin}};$$

$$p < 0,05; \text{szignifikáns különbség}$$

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

5.3.3.4. 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 gén expressziós szintje intrauterin retardációban szenvedő magzatoktól származó méhlepény szövetben eutróf magzatoktól származó lepényszöveti értékekhez viszonyítva, a terhességi kor függvényében.

Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi 11 β -HSD2 génexpresszió az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást nem mutatott (p=0,02). Ugyanakkor a méhen belüli növekedési visszamaradás 33-37. terhességi hét közötti, illetve 37. terhességi hét utáni előfordulása esetén, az IUGR-ben szenvedő magzatoktól származó lepények 11 β -HSD2 génje az eutróf kontrollesek hasonló génexpressziós értékeihez képest – közel hasonló mértékű – alulműködést mutatott (-1,19-szeres, illetve -1,31-szeres alulműködés; p=0,04) (19. táblázat).

19. táblázat: A 11 β -HSD2-gén expressziós mintázatának alakulása intrauterin növekedési retardációban szenvedő magzatoktól származó méhlepény szövetben, eutróf magzatoktól származó lepényszöveti értékekhez viszonyítva, a terhességi kor függvényében.

IUGR-ben szenvedő magzatoktól származó lepényminták száma (n=101)	Terhességi kor	α érték $\pm SE(\alpha)$	Ln2 ^a	p	Génexpressziós változás
16	<33. hét	-0,92 \pm 0,65	-0,63	0,02	Nem változott
21	33. és 37. hét között	-1,72 \pm 0,68	-1,19	0,04	Alulműködött
64	>37. hét	-1,9 \pm 0,81	-1,31	0,04	Alulműködött

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

5.3.3.5. A 11 β -HSD2-gén lepényi aktivitásának alakulása fenyegető intrauterin asphyxia esetén

A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén alulműködést mutatott mind az eutróf, fenyegető asphyxia miatt világra segített újszülöttektől származó placentáris génexpressziós értékekhez (-1,24-szeres alulműködés; p=0,04), mind a méhen belül retardált, de jól oxigenizált magzatoktól származó lepényi génexpressziós mintázatokhoz képest (-1,41-szeres alulműködés; p=0,03).

6. MEGBESZÉLÉS

A méhen belüli növekedésében elmaradt magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke $30,82 \pm 4,34$ évnek, míg az eutróf újszülöttet szülő terhesek esetén $31,45 \pm 3,12$ évnek bizonyult; vagyis szignifikáns különbség a két érték között nem volt igazolható.

Noha az anyai életkor mediánértékei között érdemi különbség nem volt megfigyelhető, az eseteket korcsoportok szerint vizsgálva kitűnt, hogy 17-24, illetve 35-44 év közötti anyai életkor esetén, a magzati méhen belüli retardáció szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint 25-31, illetve 32-34 év között. Valószínűsíthető, hogy az egészen fiatal, illetve a szülészeti-genetikai szempontból idősebb anyai életkorhoz a terhesség élettani ütemű fejlődése tekintetében kisebb „biológiai alkalmasság” társul. Ez megfelelhet annak az ismert ténynek is, mely szerint bizonyos szülészeti kórképek (köztük az IUGR is, valamint pl. a koraszülés), illetve a magzati kromoszóma-rendellenességek gyakrabban fordulnak elő egész fiatal, illetve 35 feletti anyai életkor esetén (Fraser és mtsai 1995; Cunningham és mtsai 1995).

Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén $36 \pm 3,02$ hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán $38 \pm 1,76$ hétnek bizonyult. Ez megfelel annak a klinikai felfogásnak, mely szerint a méhen belüli magzati növekedési retardáció miatt fennálló magasabb magzati kockázat indokolhatja a terhesség korábbi lezárását.

A méhen belüli magzati retardációval járó terhességek szignifikánsan gyakrabban kerültek császármetszés révén befejezésre, mint az eutróf magzati növekedéssel járó terhességek ($61,4\%$ vs. $38,7\%$). A fenyegető magzati asphyxia intrauterin retardáció kapcsán szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint élettani ütemű méhen belüli magzati fejlődés esetén. A klinikai gyakorlatot alátámasztva vizsgálataink igazolták, hogy intrauterin magzati retardáció esetén gyakrabban indokolt a terhesség sürgős befejezése, s az ennek háttérében álló javallatok között kiemelt helyet foglal el a fenyegető méhen belüli magzati asphyxia. Ennek kapcsán ugyancsak megerősíthető a méhen belüli magzati növekedési visszamaradással járó terhességek az

élettani eseteknél szorosabb szülészeti követésének, illetve – szükség esetén – a várandós hospitalizációjának indokoltsága.

A terhesség alatti anyai súlygyarapodás mértékét csoportokra bontva vizsgálva, az alacsony (3-9 kg), illetve az átlagost meghaladó fokú (14-17 kg) súlygyarapodás esetén az IUGR gyakrabban fordult elő, mint az átlagos, 10-13 kg anyai súlygyarapodással járó terhességekben. A terhesség alatti Body Mass Index-változás ugyancsak szignifikáns különbséget mutatott (eutróf: 5,3 vs. IUGR: 4,1).

Mind a terhesség alatti anyai súlygyarapodás, mind a BMI-növekedés tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott az eutróf és a retardált magzatokkal járó terhességek között. Magzati méhen belüli növekedési elmaradásra nagyobb eséllyel kellett számítani, ha a gravida terhesség alatti súlygyarapodása elmaradt az élettani terhességekben megfigyelhető, átlagosan 12,5-13 kg-os értéktől (Hyttén és mtsai 1968). Ennek alapján az anyai alultápláltság, illetve az esetenként átlag feletti terhesség alatti súlygyarapodással járó terhességi kórképek (pl. szénhidrátanyagcsere-zavar) kóroki szerepe az IUGR háttérében valószínűsíthető.

A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak, míg az enyhébb fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak bizonyult.

Alacsony (3-9 kg), illetve az átlagnál nagyobb fokú (14-17 kg) terhesség alatti súlygyarapodás esetén az IUGR súlyosabb formája (magzati súlypercentilis: 0-5 között) gyakrabban fordult elő, mint az átlagos, 10-13 kg anyai súlygyarapodással járó terhességekben. Ennek alapján a várandósság alatti anyai alultápláltság, illetve az általános metabolikus zavarral járó terhességi kórképek (pl. szénhidrátanyagcsere-zavar) etiológiai szerepe a méhen belüli növekedési retardáció háttérében valószínűsíthető.

A 0-5 percentilis közötti újszülötteknek életet adó gravidák születési súlya (medián: 2830 gramm) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az 5-10 percentilis közötti újszülöttet világra hozó terheseké (medián: 3120 gramm). Ez a méhen belüli retardáció háttérében genetikai tényezők kóroki szerepének valószínűségét erősíti.

A vizsgált esetekben a méhen belüli növekedési retardáció leányokban szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult (fiú:leány arány_{IUGR}: 0,58 vs. fiú:leány arány_{eutróf}: 1,09) mint fiúkban. Ugyanakkor feltételezhető, hogy ez pusztán az esetszám

következménye, s nem vezethető vissza kórélettani összefüggésekre.

A szülést követő vérvizsgálatok igazolták, hogy méhen belüli magzati retardációban szenvedő újszülöttek születését követően a köldökszinórvér glükóz- és inzulinkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf magzatok születését követően mért értékek; ez megfelel a korábbi irodalmi adatoknak (Economides és mtsai 1989a; Lee és mtsai 2010; Kuo és mtsai 1991). A magzati méhen belüli növekedést számos nutríciónális, hormonális és placentáris tényező befolyásolja. A glükóz az élettani ütemű magzati fejlődés legfőbb energiaforrása. A hypoglycaemia és hypoinzulinaemia mind emberben, mind számos emlősben növekedési retardáció kialakulását okozza. A magzati hypoinzulinaemia a magzati csontok és lágy szövetek növekedését különösen hátráltatja és proporcionált (arányos) méhen belüli retardáció kialakulásához vezet (Economides és mtsai 1989a; Economides és mtsai 1989b; Lee és mtsai 2007; Fowden és mtsai 1995).

A génexpressziós vizsgálatok közül a méhen belül retardált, illetve eutróf magzatok lepényszövetében az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 expressziós mintázatát összehasonlítva az első esetben működési változást nem észleltem, ám az IGF-II és az IGFBP-3 génje kapcsán túlműködés igazolódott. A placentáris IGF-II génjének túlműködését magzati IUGR esetén több tanulmány is kimutatta (Sheikh és mtsai 2001; Lee és mtsai 2007), igaz ennek az ellenkezőjére is van irodalmi adat (Street és mtsai 2006). Az insulin-like növekedési faktorok a magzati, méhen belüli növekedés metabolikus és nem-metabolikus komponenseire egyaránt hatással vannak. Míg az IGF-I elsősorban a táplálékbevitel megfelelő mennyiségére szenzitív, addig az IGF-II főleg a sejtnövekedés és a szövetspecifikus sejtproliferáció általános szabályozásában játszik szerepet (Fowden és mtsai 2003). Feltételezhető, hogy az IGF-II génjének túlműködése a csökkent energia-bevitel célirányos, szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos, hasonlóan a fenyegető intrauterin asphyxia esetén bekövetkező redistribúciós mechanizmushoz (Hales és mtsai 2001). Az ún. „*Thrifty Fenotípus Hipotézis*” szerint ez a fajta, az IUGR-ben bekövetkező „energia-redistribúció” a postnatális élet későbbi évtizedeiben kardiovaszkuláris betegségek, illetve diabetes mellitus kialakulására hajlamosíthat (Hales és mtsai 2001).

Az IGF-ek hozzáférhetőségét a hat IGFBP szabályozza. Az IGFBP-3 génjének túlműködése méhen belüli magzati retardáció esetén összefüggésben áll az inzulin- és

szénhidrát-anyagcsere markáns megváltozásával. Irodalmi adatok – eredményeinkkel ellentétben – az IGFBP-1 placentáris génjének túlműködését észlelték, az IGFBP-3 génaktivitását nem vizsgálták, bár hipotézisben inkább csökkenni vélelmezték (Giudice és mtsai 1995; de Zegher és mtsai 1997).

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a vizsgált placentáris gének expressziós mintázata különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága –feltehetően- nem elsősorban az IGF-rendszer működéséhez, inkább egyéb szempontokhoz (pl. öröklött testalkati tulajdonságok) köthető.

A méhen belüli retardációban szenvedő fiúmagzatok lepényszöveti IGF-2-génje a leánymagzatokéhoz képest túlműködést mutatott, szemben az IGF-1 és IGFBP-3 génekkel, melyek működésében változás nem volt igazolható. Az IGF-2 gén túlműködése fiúmagzatok esetén nem csak méhen belül retardált, hanem –magzatvízből- eutróf magzatok esetén is megfigyelhető (Nagy és mtsai 2011). Okaként az IGF-2 nemre specifikus fenotípus jegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető.

A lepényszövet méhfalba történő beágyazódása szövettani szempontból agresszív folyamat, amely némileg a malignus tumorok növekedésére emlékeztet. Fiziológiás beágyazódáskor a sejtmigrációt mind térben mind időben limitálja a méh, ugyanakkor a trophoblast-proliferáció molekuláris mechanizmusai egyelőre ismeretlenek. Az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a lepényszövetben a várandósság teljes időtartama alatt azonosítani lehet (Ratts és mtsai 2000; De Falco és mtsai 2001; Isihara és mtsai 2000). Normális ütemű méhen belüli magzati fejlődés esetén terminus közelben az antiapoptotikus hatású Bcl-2 gén expressziós értékeinek alakulása a szakirodalmat erőteljesen megosztja. Noha egyes vizsgálati eredmények eutróf terhesség végén a Bcl-2-gén túlműködéséről számolnak be (Cirelli és mtsai 1999; Sgarbosa és mtsai 2006), a valószínű alulműködésre vonatkozó adatok túlsúlyban vannak (Ratts és mtsai 2000; Smith és mtsai 1997; Halperin és mtsai 2000; McLaren és mtsai 1999; Barrio és mtsai 2004). Ami a proapoptotikus hatású Bax-gént illeti, élettani terhességben annak expressziója a várandósság vége felé közeledve valószínűleg növekszik, legalábbis az irodalmi adatok erre utalnak (De Falco és mtsai 2001; Halperin és mtsai 2000). Ez annál is valószínűbb egyébként, mivel a terminus közelében a lepényszövet fiziológiás öregedésével kell számolni, mely szoros kapcsolatban áll a

lepényszöveti trophoblast sejtek apoptotikus aktivitásának a fokozódásával. Ennek a fiziológiás jelenségnek felel meg a terhesség gondozás protokollja is, mely a várandósság terminusának közelében – és főleg annak betöltése után – a magzat, illetve közvetett módon a lepényfunkció korábbinál lényegesen szorosabb ellenőrzését írja elő.

Intrauterin retardációval járó terhességekből származó lepényszöveti mintákon végzett vizsgálatok alapján *Barrio* és munkacsoportja az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén csökkent expresszióját igazolta, szemben *Agata* vizsgálati eredményeivel, melyek az apoptotikus egyensúly felborulását a proapoptotikus hatású Bax-gén túlműködésének tulajdonították, ugyanakkor a lepényi Bcl-2 génexpressziót változatlanak találták (*Barrio és mtsai 2004; Agata és mtsai 2009*). Az általam nyert vizsgálati adatok *Barrio* eredményeinek felelnek meg, vagyis nagy esetszámon sikerült igazolni, hogy méhen belüli magzati retardáció esetén a lepényszöveti Bcl-2 génaktivitás csökkenése figyelhető meg, mely egy apoptózist gátló mechanizmus kisebb mértékű jelenlétét vonja maga után. Intrauterin retardációval járó terhességekben *Agata* a programozott sejthalál folyamatát serkentő lepényi Bax-gén expressziós aktivitásának fokozódását igazolta (*Agata és mtsai 2009*), s ezt erősítették meg *Heazell* vizsgálatai is (*Heazell és mtsai 2011*). Eredményeiktől eltérően vizsgálataim méhen belüli retardáció esetén a lepényi Bax-gén aktivitásában a kontrollcsoportéhoz hasonlítva különbséget nem igazoltak.

De Falco élettani terhességben az apoptózis jelenségének plasztikus értelmezése céljából a Bcl-2 és Bax-gének expressziós aktivitásának együttes vizsgálatát javasolja (*De Falco és mtsai 2001*). E modell segít a legjelentősebb apoptózist serkentő és gátló gén aktivitás-változásainak párhuzamos áttekintésében, ráadásul megvilágítja azt a tényt is, hogy e két adat valójában csak együtt bír tényleges információ tartalommal. Lepényi funkciózavarra visszavezethető kóros terhességben (az IUGR ilyen) e modell alkalmazhatósága még jobb, hiszen patológiás állapothoz nagyobb valószínűséggel társul a programozott sejthalál összetett szabályozásának a megváltozása. Vizsgálati eredményeim a fenti modell alapján megfelelnek annak a várakozásnak, mely IUGR esetén az apoptózis folyamatára serkentő és gátló hatást gyakorló gének aktivitásában változásokat valószínűsít. Génexpressziós adataim az IUGR háttérében azonban az antiapoptotikus hatás csökkenését, s nem a programozott sejthalált elősegítő génaktivitás fokozódását igazolta.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a vizsgált, programozott sejthalál bekövetkezésére hatást gyakorló gének (Bcl-2, Bax) expressziós mintázata különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága –feltehetően- nem elsősorban az apoptotikus gének aktivitásához, inkább egyéb szempontokhoz (pl. öröklött testalkati tulajdonságok) köthető.

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2 gének nemtől függő érdemi változást nem mutattak, vagyis az apoptotikus aktivitás intrauterin növekedési retardáció esetén a magzati nemmel nem áll összefüggésben.

Nagy esetszámon igazolást nyert, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardáció esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest csökkent aktivitást mutat (Wächter és mtsai 2009; Benediktsson és mtsai 1997; Tzschoppe és mtsai 2009; Struwe és mtsai 2007). Élettani várandósságban a terminus közeledtével a lepény nagy mennyiségű 11- β HSD2-t termel mely egy placentáris barrier révén védi a magzatot az anyai kortizolhormonnal szembeni hatástól (Tzschoppe és mtsai 2009). Méhen belüli magzati retardáció esetén az enzim génjének alulműködése e barrier hatékonyságának a csökkenését és az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni csökkent védettséget eredményez. Ennek jelentősége –egyebek mellett- abban is áll, hogy elégtelenné válik, akár ellehetetlenül a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációja, melynek normális működése a szülést követően számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet. Egyes tanulmányokban napvilágot látott, hogy csökkent placentáris 11 β -HSD2 aktivitás kapcsán a születés utáni 1. életévben a csecsemők növekedési üteme meghaladja az eutróf terhességekből származó kisgyermekek testméret-növekedésének sebességét. E jelenség valószínűsíthetően egy „rebound” hatás eredménye, melynek lényege, hogy a tartós, méhen belül fennálló anyai glükokortikoid hatás hirtelen megszűnésével a testnövekedés felszabadul a hormonális gátlás alól (Tzschoppe és mtsai 2009; Ulinski és mtsai 2006). A placentáris 11 β -HSD2-génexpresszió alakulása eutróf terhességeket követően a postnatális növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Ezt is figyelembe véve valószínűsíthető, hogy a „fetal programming” kialakulásában a várandósság alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve – ennek részeként – a 11 β -HSD2-gén

aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak. A nagymértékű anyai glükokortikoid hatás már a várandósság során kialakíthatja a felnőttkori kardiovaszkuláris, metabolikus és neuroendokrin kórképekre való fokozott hajlamot (Seckl és mtsai 1995; Benediktsson és mtsai 1993; Stewart és mtsai 1999).

A méhen belüli retardáció mértéke a 11 β -HSD2-gén aktivitásának szempontjából nem bizonyult meghatározó szempontnak. Erősen valószínűsíthető, hogy a méhen belüli retardáció kialakulása számos egyéb genetikai és környezeti tényező összjátékának az eredménye, melyek kizárják egyetlen gén (jelen esetben a 11 β -HSD2) olyan markáns etiológiai szerepét, melyre nemcsak a kórkép maga, hanem annak súlyossági foka is visszavezethető lenne.

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutat; ez megerősíti *Mericiq* vizsgálati eredményeit, aki ugyanezt a megfigyelést tette (Mericiq és mtsai 2009).

Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata az eutróf magzatoktól származó lepényi génextpressziós értékekhez képest működésében változást (még) nem mutatott, ám a méhen belüli retardáció későbbi terhességi korban előforduló eseteiben nagyjából hasonló mértékű génaktivitás-csökkenés volt megfigyelhető. A jelenség magyarázatául feltételezhetjük, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitásának csökkenése IUGR esetén a 33. terhességi hét körül kezdődik. Ez egyszersmind azt is felvetheti, hogy a felnőttkori betegségekre való hajlam kialakulása szempontjából – a „fetal programming” elmélet alapján – a várandósság utolsó 7-8 hetének markáns szerepe lehet. Ez a megfigyelés – a hipotézis tükrében – terhesgondozási, szülészeti szempontból is lényegesnek tűnik.

A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló, fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. *Homan* 2006-ban publikált vizsgálatai igazolták, hogy a magzati hypoxia transzkripciós és translációs szinten egyaránt gátolja a trophoblast sejtekben a 11 β -HSD2 gén működését (Homan és mtsai 2006). Minthogy – ahogy vizsgálataink is igazolták – a 11 β -HSD2-gén méhen belüli magzati retardációban az eutróf terhességekhez képest csökkent aktivitást mutat, a magzat oxigénellátottságának romlása a génaktivitás további csökkenésén túl, minden korábban

említett következményes hatás kialakulásának valószínűségét növeli. Nyilvánvalóan az akut fenyegető magzati asphyxia ilyen távlati jelentőséggel nem bír, hiszen a várandósság azonnal lezárása gátat szab a hosszú távú következmények kialakulásának, azonban a lepényi keringés Doppler-flowmetriás vizsgálattal igazolt akár kisfokú beszűkülése is, IUGR esetén, egészen más megfontolásokat indokolhat, mint az egészséges terhességekben.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

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

A 17-24, illetve 35-44 év közötti anyai életkor esetén a magzati méhen belüli retardáció szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint 25-31, illetve 32-34 év között.

Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén $36\pm 3,02$ hét, míg eutróf terhességek kapcsán $38\pm 1,76$ hét volt.

A méhen belüli magzati retardációval járó terhességek befejezése szignifikánsan gyakrabban történt császármetszés segítségével, mint az eutróf magzati növekedéssel járó terhességek esetén.

A fenyegető magzati asphyxia intrauterin retardációhoz társulva szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint élettani ütemű méhen belüli magzati fejlődés esetén.

Vizsgálataink megerősítették, hogy intrauterin magzati retardáció esetén gyakrabban indokolt a terhesség sürgős befejezése, melynek oka igen gyakran a fenyegető méhen belüli magzati asphyxia.

A kismértékű (3-9 kg), illetve az átlagost meghaladó fokú (14-17 kg) várandósság alatti súlygyarapodás esetén, a méhen belüli növekedési visszamaradás gyakrabban fordult elő, mint az átlagos (10-13 kg) anyai súlygyarapodással járó terhességekben.

A terhesség alatti Body Mass Index-változás intrauterin növekedési retardáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint eutróf méhen belüli fejlődés esetén.

A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak, míg az enyhébb fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak bizonyult.

Alacsony (3-9 kg), illetve az átlagnál nagyobb fokú (14-17 kg) terhesség alatti súlygyarapodás esetén az IUGR súlyosabb formája (magzati súlypercentilis: 0-5 között)

gyakrabban fordult elő, mint az átlagos, 10-13 kg anyai súlygyarapodással járó terhességekben.

A 0-5 percentilis közötti újszülötteknek életet adó gravidák születési súlya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az 5-10 percentilis közötti újszülöttet világra hozó terheseké; ez a méhen belüli retardáció hátterében genetikai tényezők kóroki szerepének valószínűségét erősíti.

A vizsgált esetekben a méhen belüli növekedési retardáció leányokban szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint fiúkban. Feltételezhető, hogy ez csak az esetszám következménye, s nem vezethető vissza kórélettani összefüggésekre.

Méhen belüli magzati retardációban szenvedő újszülöttek születését követően a köldökzsinórvér glükóz- és inzulinkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf magzatok születését követően mért értékek.

Az IGF-I placentáris aktivitása *intrauterin növekedési retardáció esetén* az eutróf méhen belüli növekedéshez képest változást nem mutatott, ám az *IGF-II és az IGFBP-3 génje kapcsán túlműködés igazolódott. Valószínűsíthető, hogy az IGF-II génjének túlműködése a csökkent energia-bevitel célirányos, szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos.* Az ún. „Thrifty Fenotípus Hipotézis” szerint ez a fajta, az IUGR-ben bekövetkező „energia-redistribúció” a postnatális élet későbbi évtizedeiben krónikus betegségek (kardiovaszkuláris betegségek, diabetes mellitus) kialakulására hajlamosíthat.

Az IGFBP-3 génjének túlműködése méhen belüli magzati retardáció esetén összefüggésben áll az inzulin- és szénhidrát-anyagcsere markáns megváltozásával. Az irodalomban vizsgálati adatok az IGFBP-3 génaktivitás IUGR-ben való alakulására nem állnak rendelkezésre; pusztán hipotézisek megfogalmazására került sor.

A méhen belül retardáció súlyosságának függvényében az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének lepényi aktivitása különbséget nem mutatott, vagyis az *IUGR súlyossága – feltehetően- nem elsősorban az IGF-rendszer működéséhez, inkább egyéb szempontokhoz (pl. öröklött testalkati tulajdonságok) köthető.*

A méhen belüli retardációban szenvedő *fiúmagzatok lepényszöveti IGF-2-génje a leánymagzatokéhoz képest túlműködést mutatott*, szemben az IGF-1 és IGFBP-3 génekkel, melyek működésében változás nem volt igazolható. Az IGF-2 gén túlműködése *fiúmagzatok* esetén nem csak méhen belül retardált, hanem – magzatvízből- eutróf magzatok esetén is megfigyelhető.

Az apoptózis kapcsán a tudományos felfogás a Bcl-2 és Bax-gének expressziós aktivitásának együttes vizsgálatát javasolja. E modell segít a legjelentősebb apoptózist serkentő és gátló gén aktivitás-változásainak párhuzamos áttekintésében, ráadásul megvilágítja azt a tényt is, hogy e két adat valójában csak együtt bír tényleges információval.

Az általam nyert vizsgálati eredmények a Bcl-2 gén tekintetében megerősítik az irodalmi adatokat. Nagy esetszámon sikerült igazolni, hogy *méhen belüli magzati retardáció esetén a lepényszöveti Bcl-2 génaktivitás csökkenése figyelhető meg*, mely egy apoptózist gátló mechanizmus csökkent mértékű jelenlétét vonja maga után. Ugyanakkor –szemben az eddig publikált eredményekkel- a programozott sejthalál folyamatát serkentő *lepényi Bax-gén expressziós aktivitásának fokozódását nem igazoltam*.

Vizsgálati eredményeim a fenti modell alapján megfelelnek annak a várákozásnak, mely IUGR esetén az apoptózis folyamatára serkentő és gátló hatást gyakorló gének aktivitásában változásokat valószínűsít. *Génexpressziós adataim az IUGR háttérében azonban az antiapoptotikus hatás csökkenését, s nem a programozott sejthalált elősegítő génaktivitás fokozódását igazolták*.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foká függvényében a Bcl-2- és Bax-gének expressziós mintázata különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága – feltehetően – nem elsősorban az apoptotikus gének aktivitásához, inkább egyéb szempontokhoz köthető.

Intrauterin retardációval járó várandósságban leány-, illetve *fiúmagzat* esetén a lepényi Bax- és Bcl-2 gének nemtől függő érdemi változást nem mutattak.

Nagy esetszámon igazolást nyert, hogy a *11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardáció esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest csökkent aktivitást mutat*. Ennek következtében csökken a magzatot az anyai kortizol hormonnal szembeni expozíciótól védő lepényi barrier hatékonysága, mely méhen belüli növekedési retardáció kialakulásához vezet.

A placentáris 11- β HSD2-génexpresszió alakulása eutróf terhességeket követően a postnatális növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Valószínűsíthető, hogy a „*fetal programming*” kialakulásában a várandósság alatti *fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása*, illetve – ennek részeként – a *11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak*. A nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthatja a felnőttkori kardiovaszkuláris, metabolikus és neuroendokrin kórképekre való fokozott hajlamot.

A méhen belüli retardáció mértéke a 11 β -HSD2-gén aktivitásának szempontjából nem bizonyult meghatározó szempontnak. Feltételezhető, hogy az IUGR kialakulása számos egyéb genetikai és környezeti tényező összjátékának az eredménye, melyek kizárják egyetlen gén markáns kóroki szerepét, melyre nemcsak a kórkép maga, hanem annak súlyossági foka is visszavezethető lenne.

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutat.

Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást (még) nem mutatott, ám a méhen belüli retardáció későbbi terhességi korban előforduló eseteiben nagyjából hasonló mértékű génaktivitás-csökkenés volt megfigyelhető. Valószínűsíthető, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitásának csökkenése IUGR esetén a 33. terhességi hét körül kezdődik. Ez egyszersmind azt is felvetheti, hogy a felnőttkori betegségekre való hajlam kialakulása szempontjából – a „*fetal programming*” elmélet alapján – a terhesség utolsó 7-8 hetének markáns szerepe lehet.

A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. A magzat oxigénellátottságának romlása

a génaktivitás IUGR-ból fakadó csökkenését tovább súlyosbítja, s ez a következményes hatások kialakulásának valószínűségét növeli.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterin growth restriction; IUGR) olyan, leggyakrabban a méhlepény működészavarára visszavezethető terhesspatológiai kórkép, melynek háttérében genetikai és környezeti tényezők kóroki szerepe egyaránt igazolható, ugyanakkor kialakulásának teljes molekuláris mechanizmusa egyelőre ismeretlen. Magzati méhen belüli retardáció 20 év körüli, illetve 35 feletti anyai életkor esetén gyakrabban fordul elő. A magzat méhen belüli növekedési elmaradására nagyobb valószínűséggel kell számítani, ha a várandósság alatti anyai súlygyarapodás elmarad az élettani mértéktől. Méhen belül növekedési visszamaradás esetén az IGF-II és az IGFBP-3 génaktivitása magasabb, mint eutróf magzatok esetén. Ennek feltehető magyarázata bizonyos felnőttkori krónikus betegségek és a méhen belüli retardáció közötti kapcsolat lehetőségének valószínűségét erősíti. A méhen belül retardált fiú magzatok lepényszöveti IGF-II génjének aktivitása magasabb, mint a leánymagzatoké; ez a nemspecifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben. Intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek születésekor a köldökzsinórvér glükóz- és inzulin-koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf újszülöttektől származó köldökzsinór-vérmintákban. A méhen belül retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben, összevetve az eutróf magzatok hasonló paraméterével, az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén alulműködése észlelhető. A programozott sejthalál kialakulását stimuláló Bax-gén aktivitása IUGR esetén nem mutat különbséget az eutróf terhességekhez képest. A méhen belüli retardációhoz társuló fokozott apoptotikus aktivitás háttérében elsősorban az antiapoptotikus Bcl-2-gén aktivitásának csökkenése, s nem a stimuláló Bax-gén túlműködése igazolható. A retardáció súlyossági foka alapján a Bcl-2 és Bax gének expressziós aktivitásában – miként az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének esetén – különbség nem volt kimutatható. A 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardáció esetén – az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest – csökkent aktivitást mutat. Ez a magzat anyai glükokortikoidokkal szembeni védelmét szolgáló placentáris barrier hatékonyságának csökkenését eredményezi. A glükokortikoid hormonok – hasonlóan az IGF-II, illetve IGFBP-3 hatásához – fontos szerepet játszanak az ún. „fetal programming” folyamatában. A gátlás nélküli anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthat számos felnőttkori krónikus betegségre való hajlamot. Az IUGR 33. terhességi hét előtti eseteiben a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata még élettani, ám a későbbi terhességi korban előforduló esetekben a gén aktivitásának csökkenése figyelhető meg. A 11-béta-HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken.

SUMMARY

It has been recognized that Intrauterine Growth Restriction (IUGR) is commonly due to placental dysfunction associated with both genetic and environmental factors. Nonetheless, the molecular mechanism of IUGR remains largely unexplored.

IUGR is more common with maternal age around 20 years, and above 35 years. IUGR is also predicted by a subnormal gestational weight gain in the mother.

Placental IGF-II and IGFBP-3 gene activities are both higher in IUGR fetuses compared to normal fetuses. This suggests a possible relationship between IUGR in the fetus and chronic diseases in the subsequent adult. Placental IGF-II gene activity is also higher in male compared to female IUGR fetuses. This may be explained by differences in gender-related development of non-specific body characteristics. Umbilical cord glucose and insulin concentrations are both significantly lower in IUGR when compared to normal fetuses.

In placental samples obtained from IUGR pregnancies, the antiapoptotic Bcl-2 gene is underexpressed compared to normal pregnancies. In contrast, activity by the proapoptotic Bax gene is not significantly different in IUGR compared to normal pregnancies. Thus, the enhanced apoptotic activity found in IUGR can be explained by a decreased Bcl-2 gene activity and not through increased stimulation by the Bax gene.

There is also a decreased activity of the 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene in IUGR compared to normal pregnancy. The decreased activity of this gene results in a dysfunctional placental barrier, leading to impaired placental defense against maternal glucocorticoids. Maternal glucocorticoids play an important role in the development of fetal programming in a fashion similar to analogous effects by IGF-II and IGFBP-3. Unopposed maternal glucocorticoid exposure can predict an increased propensity for several forms of chronic diseases in adult life. This decrease in gene activity of the 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene becomes detectable only after gestational week 33. The activity of this gene is also decreased in cases of fetal asphyxia associated with IUGR.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 163-169
2. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfäffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2211-2222
3. Agata KB, Anita S, Urszula KK, Agnieszka NK, Grzegorz B. Expression of caspase-3, Bax nad Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2009; 80: 652-656
4. Aherne W. Morphometry. In: Gruenwald P, ed. *The placenta and its maternal supply line.* Baltimore: University Park Press; 1975; 80-97
5. Akram SK, Sahlin L, Ostlund E, Hagenäs L, Fried G, Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75: 131-137
6. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003; 111: e61-66
7. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, Mor JM, Goldenberg R. Racial differences in birthweight for gestational age and infant mortality in extremely-low-risk US populations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999; 13: 205-217
8. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4797-4805
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. *Practice Bulletin No. 12, 2000*
10. Ashton IK, Spencer EM. Effect of partially purified human somatomedin on human fetal and postnatal cartilage in vitro. *Early Hum Dev.* 1983; 8: 135-140
11. 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: 976-980
12. Bansil P, Kuklina EV, Whiteman MK, Kourtis AP, Posner SF, Johnson CH, Jamieson DJ. Eating disorders among delivery hospitalizations: prevalence and outcomes. *J Womens Health (Larchmt).* 2008; 17: 1523-1528
13. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990; 301: 1111
14. Barrio E, Calvo MT, Romo A, Alvarez R, Gutiérrez JI, Naval J, Ferrández Longás A. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 3: 451-456

15. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N, Baldwin SA. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 1995; 16: 623-633
16. 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
17. 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
18. 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
19. Baxter RC, Martin JL. Structure of the Mr 140,000 growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex: determination by reconstitution and affinity-labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 6898-6902
20. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol*. 1997; 46: 161-166
21. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*. 1993; 341: 339-341
22. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 904-912
23. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology*. 2001; 142: 2841-2853
24. Black S, Kadyrov M, Kaufmann P, Ugele B, Emans N, Huppertz B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8. *Cell Death Differ*. 2004; 11: 90-98
25. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev*. 1992; 28: 91-103
26. 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
27. Bowman CJ, Streck RD, Chapin RE. Maternal-placental insulin-like growth factor (IGF) signaling and its importance to normal embryo-fetal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010; 89: 339-349
28. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 126: 555-564
29. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev*. 1995; 42: 29-35

30. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 656-663
31. Bujalska I, Shimojo M, Howie A, Stewart PM. Human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue. *Steroids.* 1997; 62: 77-82
32. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta.* 2001; 22: 795-799
33. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ.* 2008; 337: 2332.
34. 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
35. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 927-934
36. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG, Holloway A, Alfaidy N, Patel FA, Whittle W, Fraser M, Moss TJ, Newnham J. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 185: 135-144
37. Chavez MB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age at the extreme of fetal growth. *J Ultraound Med.* 2007; 26: 1167-1171
38. Chipuk JE, Green DR. Do inducers of apoptosis trigger caspase-independent cell death? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6: 268-275
39. 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
40. Cirelli N, Moens A, Lebrun P, Gueuning C, Delogne-Desnoeck J, Vanbellinghen AM, Meuris S. Apoptosis in human term is not increased during labour but can be massively induced in vitro. *Biol Reprod.* 1999; 61: 458-463
41. Clifton VL, Murphy VE. Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta.* 2004; 25 Suppl A: S45-52
42. Cobellis L, De Falco M, Torella M, Trabucco E, Caprio F, Federico E, Manente L, Coppola G, Laforgia V, Cassandro R, Colacurci N, De Luca A. Modulation of Bax expression in physiological and pathological human placentas throughout pregnancy. *In Vivo.* 2007; 21: 777-783
43. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr.* 2003; 133: 1722-1731
44. Cogswell ME, Yip R. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Semin Perinatol.* 1995; 19: 222-240

45. Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11betaHSD-2) in the developing human adrenal gland and human adrenal cortical carcinoma and adenoma. *Mol Cell Endocrinol.* 1999; 154: 71-77
46. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 453-459
47. Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women--the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1002-1004
48. Dalçik H, Yardimoğlu M, Vural B, Dalçik C, Filiz S, Gonca S, Köktürk S, Ceylan S. Expression of insulin-like growth factor in the placenta of intrauterine growth-retarded human fetuses. *Acta Histochem.* 2001; 103: 195-207
49. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116: 205-219
50. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 321-327
51. De Falco M, De Luca L, Acanfora F, Cavallotti I, Cottone G, Laforgia V, De Luca B, Baldi A, De Luca A. Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J.* 2001; 33: 421-425
52. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Clinical review 89: Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2021-2026
53. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, Lindgren A, Sjöberg NO, Marsal K. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *BJOG.* 2000; 107: 89-100
54. Delpisheh A, Brabin L, Topping J, Reyad M, Tang AW, Brabin BJ. A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 143: 38-42
55. D'Ercole AJ, Hill DJ, Strain AJ, Underwood LE. Tissue and plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I concentrations in the human fetus during the first half of gestation. *Pediatr Res.* 1986; 20: 253-255
56. Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 158-161
57. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35: 119-125
58. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Merkatz IR, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. FASTER Trial Research Consortium. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 260-267
59. Economides DL, Crook D, Nicolaidis KH. Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 382-386

60. Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Bottoms S, Evans M. Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol.* 1989a; 161: 1004-1008
61. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989b; 160: 385-389
62. Economides DL, Proudler A, Nicolaides KH. Plasma insulin in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989c; 160: 1091-1094
63. Emanuel I, Filakti H, Alberman E, Evans SJ. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. 1. Evidence for a multigenerational effect. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 67-74
64. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, Savitz DA, Chanock SJ. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 1231.e1-11
65. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 39-43
66. 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
67. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2426-2430
68. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7: 351-363
69. Fowden AL. The insulin-like growth factors and fetoplacental growth. *Placenta.* 2003; 24: 803-812
70. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1113-1117
71. 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: 801-807
72. 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
73. Gainer J, Alexander J, McIntire D, Lenovo K. Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada, Feb 7-12, 2005
74. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(4):309-17
75. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 524-530

76. Garnica AD, Chan WY. The role of the placenta in fetal nutrition and growth. *J Am Coll Nutr.* 1996; 15: 206-222
77. Geary MP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC. Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3708-3714
78. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fatal-valevski A, Harel S. Memory functions of children born with asymmetric growth restriction. *Brain Res.* 2006b; 1117: 186–194
79. 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.* 2006a; 118: 91–100
80. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet.* 1998; 352: 707-708
81. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1548-1555
82. Giudice LC, Mark SP, Irwin JC. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidual-trophoblast interface. *J Reprod Immunol.* 1998; 39: 133-48
83. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9: 419-25
84. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ.* 1996; 312: 410-414
85. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res.* 2004; 114: 397-407
86. 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: 535–540
87. 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
88. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001; 60: 5-20
89. Halperin R, Peller S, Rotschild M, Bukovsky I, Schneider D. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 84-87
90. Hamilton GS, Lysiak JJ, Han VK, Lala PK. Autocrine-paracrine regulation of human trophoblast invasiveness by insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein (IGFBP)-1. *Exp Cell Res.* 1998; 244: 147-156

91. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2680-2693
92. Han VK, Hill DJ, Strain AJ, Towle AC, Lauder JM, Underwood LE, D'Ercole AJ. Identification of somatomedin/insulin-like growth factor immunoreactive cells in the human fetus. *Pediatr Res.* 1987; 22: 245-249
93. Hardy DB, Dixon SJ, Narayanan N, Yang K. Calcium inhibits human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283: 756-761
94. Hardy DB, Pereria LE, Yang K. Prostaglandins and leukotriene B4 are potent inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Biol Reprod.* 1999; 61: 40-45
95. Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 743-764
96. 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
97. Heazell AE, Sharp AN, Baker PN, Crocker IP. 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
98. 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
99. Hitschold TP. Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 540-543
100. Homan A, Guan H, Hardy DB, Gratton RJ, Yang K. Hypoxia blocks 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 induction in human trophoblast cells during differentiation by a time-dependent mechanism that involves both translation and transcription. *Placenta.* 2006; 27: 832-840
101. Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol.* 1998; 110: 495-508
102. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002; 360: 659-665
103. Hübinette A, Cnattingius S, Ekblom A, de Faire U, Kramer M, Lichtenstein P. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001; 357: 1997-2001
104. Hytten FE, Thomson AM. Maternal physiological adjustments. In: Assali NS (ed). *Biology of Gestation, Vol. I. The maternal organism.* New York, Academic Press, 1968, p 44

105. 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
106. Jansson T, Scholtbach V, Powell TL. Placental transport of leucine and lysine is reduced in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 1998; 44: 532-537
107. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health*. 1997; 87: 1003-1007
108. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch JS. Clinical measures of gestational age in normal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1983; 61: 438-443
109. 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
110. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, Johnson MP, Giorgiutti E. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet*. 1993; 52: 8-16
111. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988; 82: 83-90
112. 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
113. Kingdom JC, McQueen J, Ryan G, Connell JM, Whittle MJ. Fetal vascular atrial natriuretic peptide receptors in human placenta: alteration in intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 142-147
114. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 521-526
115. Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1995, p 1
116. Kliegman RM: Intrauterine growth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine*, 6th ed. New York, Mosby, 1997, p 203
117. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol*. 2000; 157: 1759-1768
118. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med*. 1994; 39: 249-256
119. Knudson CM, Tung KS, Tourtellotte WG, Brown GA, Korsmeyer SJ. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science*. 1995; 270: 96-99

120. Kotini A, Avgidou K, Koutlaki N, Sigalas J, Anninos P, Anastasiadis P. Correlation between biomagnetic and Doppler findings of umbilical artery in fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 325-330
121. Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, Koukoura O, Spandidos DA. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res.* 2011; 21: 31-36
122. Krampfl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 9-18
123. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1452-1458
124. Kuo PL. Glucose gradients of maternal vein-umbilical artery in normally grown and growth-retarded fetuses. *J Perinatol Med.* 1991; 19: 421-425
125. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 646-653
126. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 469-474
127. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwein P, Stewart CL. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality. *Genes Dev.* 1994; 8: 2953-2963
128. Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, Klein RE, Engle PL, Yarbrough C, Habicht JP. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 434-437
129. Lee JJ. Birth weight for gestational age patterns by sex, plurality and parity in Korean populations. *Korean J Perinatol* 2007; 18: 1-11
130. Lee MH, Jeon YJ, Lee MS, Park MH, Jung SC, Kim YJ. Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2010; 86: 45-50
131. Lee PD, Conover CA, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993; 204: 4-29
132. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 752-763

133. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*. 1996; 64: 412-418
134. Lin CC, Evans MI: Introduction. In Lin CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation*. New York, McGraw-Hill, 1984
135. Lindor NM, Jalal SM, Thibodeau SN, Bonde D, Sauser KL, Karnes PS. Mosaic trisomy 16 in a thriving infant: maternal heterodisomy for chromosome 16. *Clin Genet*. 1993; 44: 185-189
136. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 258-264
137. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CR, Seckl JR. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension*. 1996; 27: 1200-1204
138. Liu YJ, Tsushima T, Onoda N, Minei S, Sanaka M, Nagashima T, Yanagisawa K, Omori Y. Expression of messenger RNA of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins (IGFBP1-6) in placenta of normal and diabetic pregnancy. *Endocr J*. 1996; 43: 89-91
139. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 333-341
140. Loy GL, Quick AN Jr, Hay WW Jr, Meschia G, Battaglia FC, Fennessey PV. Fetoplacental deamination and decarboxylation of leucine. *Am J Physiol*. 1990; 259: 492-497
141. Lumley J. Stopping smoking. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94: 289-292
142. Lunell NO, Nylund L. Uteroplacental blood flow. *Clin Obstet Gynecol*. 1992; 35: 108-118
143. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2001; 158: 1713-1721
144. Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J, More IA, Lyall F, Greer IA. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta*. 1996; 17: 37-48
145. Mahajan SD, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res*. 2004; 30: 189-203
146. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M; WAPM. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*. 2008; 36: 277-281

147. Manning FA, Hohler C: Intrauterine growth retardation: Diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA, et al (eds): *The Principles and Practices of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 331
148. Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine. Principles and Practice*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317
149. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 937-942
150. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, Osterman MJ. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep.* 2010; 58: 1-85
151. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V. Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 919-932
152. Matthews SG, Owen D, Kalabis G, Banjanin S, Setiawan EB, Dunn EA, Andrews MH. Fetal glucocorticoid exposure and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function after birth. *Endocr Res.* 2004; 30: 827-836
153. Mayhew TM, Manwani R, Ohadike C, Wijesekara J, Baker PN. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances. *Placenta.* 2007; 28: 233-238
154. McBurney RD. The undernourished full term infant; a case report. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1947; 55: 363-370
155. 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
156. McKenna DM, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low risk population. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 626-632
157. 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
158. McQueen J, Kingdom JC, Connell JM, Whittle MJ. Fetal endothelin levels and placental vascular endothelin receptors in intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 992-998
159. Mericq V, Medina P, Kakarieka E, Márquez L, Johnson MC, Iñiguez G. Differences in expression and activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birthweight and gender. *Eur J Endocrin.* 2009; 161: 419-425
160. Midgley PC, Holownia P, Smith J, Moore M, Russell K, Oates N, Shaw JC, Honour JW. Plasma cortisol, cortisone and urinary glucocorticoid metabolites in preterm infants. *Biol Neonate.* 2001; 79: 79-86

- 161.Minior VK, Divon MY. Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 57-60
- 162.Murphy BE. Ontogeny of cortisol-cortisone interconversion in human tissues: a role for cortisone in human fetal development. *J Steroid Biochem.* 1981; 14: 811-817
- 163.Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1660-1608
- 164.Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 545-553
- 165.Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Rigó J, Joó JG. Második trimeszterben nyert magzatvíz IGF-1 és IGF-2 tartalmának alakulása a magzat nemének függvényében. *Magyar Nőorvosok Lapja* 2011; 74: 26-30
- 166.Nazarian LN, Halpern EJ, Kurtz AB, Hauck WW, Needleman L. Normal interval fetal growth rates based on obstetrical ultrasonographic measurements. *J Ultrasound Med.* 1995; 14: 829–836
- 167.Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 1995; 22: 375-385
- 168.Nelson KB, Grether JK. Cerebral palsy in low-birthweight infants: Etiology and strategies for prevention. *Men Ret Dev Dis Res Rev.* 1997; 3: 112
- 169.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
- 170.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
- 171.Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 387-391
- 172.Orbak Z, Darcán S, Coker M, Gökşen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 1119-1127
- 173.Ostlund E, Bang P, Hagenäs L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod.* 1997; 12: 840-844
- 174.Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 499-504
- 175.Papp Z. A Szülészeti nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis kiadó, Budapest, 1999, p 341-348
- 176.Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1088-1099

177. Patton DE, Lee W, Cotton DB, Miller J, Carpenter RJ Jr, Huhta J, Hankins G. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45: 594-600
178. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 452-456
179. Pepe GJ, Albrecht ED. Comparison of cortisol-cortisone interconversion in vitro by the human and baboon placenta. *Steroids.* 1984; 44: 229-240
180. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 140-147
181. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35: 99-107
182. Ratts VS, Tao XJ, Webster CB, Swanson PE, Smith SD, Brownbill P, Krajewski S, Reed JC, Tilly JL, Nelson DM. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium. *Placenta.* 2000; 21: 361-366
183. Raven PW, Taylor NF. Sex differences in the human metabolism of cortisol. *Endocr Res.* 1996; 22: 751-755
184. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science.* 1978; 202: 436-438
185. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 59-63
186. Rockwell LC, Vargas E, Moore LG. Human physiological adaptation to pregnancy: inter- and intraspecific perspectives. *Am J Hum Biol.* 2003; 15: 330-341
187. Rode L, Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 1309-1315
188. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 1145-1152
189. 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
190. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997; 17: 155-159
191. Seckl JR, Benediktsson R, Lindsay RS, Brown RW. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 55: 447-455

192. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1984; 64: 303-310
193. Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA, Costa E, Calderon IM, Gonçalves CR, Bevilacqua E, Rudge MV. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 73: 143-149
194. Sharp AN, Heazell AE, Crocker IP, Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64: 159-169
195. Sheikh S, Satoskar P, Bhartiya D. Expression of insulin-like growth factor-I and placental growth hormone mRNA in placentae: a comparison between normal and intrauterine growth retardation pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 287-292
196. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142: 47-54
197. Sherer DM, Divon MY. Fetal growth in multifetal gestation. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 764-770
198. Shibata A, Harris DT, Billings PR. Concentrations of estrogens and IGFs in umbilical cord blood plasma: a comparison among Caucasian, Hispanic, and Asian-American females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 810-815
199. 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: 481-487
200. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957; 73: 807-815
201. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics.* 2008; 121: 570-574
202. Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, Østensen M. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 1196-1202
203. Smith GC, McNay MB, Fleming JE. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 186-190
204. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001; 357: 2002-2006
205. Smith ID, Shearman RP. Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974; 81: 11-15
206. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 1395-1401
207. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 57-65

208. Smulian JC, Anauth CV, Martins ME. 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: 68
209. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Colonna L, Iasci A, Zara C. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171: 1273-1277
210. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1977; 296: 1254-1258
211. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm*. 1999; 57: 249-324
212. Stonek F, Hafner E, Philipp K, Hefler LA, Bentz EK, Tempfer CB. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 363-368
213. Street ME, Seghini P, Fieni S, Ziveri MA, Volta C, Martorana D, Viani I, Gramellini D, Bernasconi S. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 567-574
214. Struwe E, Berzl G, Schild R, Blessing H, Drexel L, Hauck B, Tzschope A, Weidinger M, Sachs M, Scheler C, Schleussner E, Dötsch J. Microarray analysis of placental tissue in intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 241-247
215. Struwe E, Berzl GM, Schild RL, Beckmann MW, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J. 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
216. Sun K, Yang K, Challis JR. Differential expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 300-305
217. Sun K, Yang K, Challis JR. Regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by progesterone, estrogen, and the cyclic adenosine 5'-monophosphate pathway in cultured human placental and chorionic trophoblasts. *Biol Reprod*. 1998; 58: 1379-1384
218. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med*. 2004; 350: 777-785
219. Tamimi RM, Ligiou P, Mucci LA, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D. Average energy intake among pregnant women carrying a boy compared with a girl. *BMJ*. 2003; 326: 1245-1246
220. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 121-125

221. 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
222. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104: 206-208
223. Towner DR, Shaffer LG, Yang SP, Walgenbach DD. Confined placental mosaicism for trisomy 14 and maternal uniparental disomy in association with elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and third trimester fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2001; 21: 395-398
224. Tzschoppe A, Struwe E, Blessing H, Fahlbusch F, Liebhaber G, Dörr HG, Rauh M, Rascher W, Goecke TW, Schild RL, Schleussner E, Scheler C, Hübler A, Dahlem P, Dötsch J. Placental 11beta-HSD2 gene expression at birth is inversely correlated with growth velocity in the first year of life after intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2009; 65: 647-653
225. Tzschoppe AA, Struwe E, Dörr HG, Goecke TW, Beckmann MW, Schild RL, Dötsch J. Differences in gene expression dependent on sampling site in placental tissue of fetuses with intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2010; 31: 178-185
226. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 903-909
227. Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T, Tsubokawa M, Collins C, Henzel W, Le Bon T, Kathuria S, Chen E. 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
228. Varner MW, Dildy GA, Hunter C, Dudley DJ, Clark SL, Mitchell MD. Amniotic fluid epidermal growth factor levels in normal and abnormal pregnancies. *J Soc Gynecol Investig*. 1996; 3: 17-19
229. Varner MW, Galask RP. Infectious causes. In Linc CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation*. New York, McGraw-Hill, 1984
230. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol*. 2008; 25: 385-397
231. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003; 17: 324-331
232. Wächter R, Masarik L, Bürzle M, Mallik A, von Mandach U. Differential expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 25: 328-335
233. 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

234. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. *Br Med J*. 1979; 2: 564-566
235. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008; 300: 2886-2897
236. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102: 918-924
237. 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
238. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 1326-1334
239. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE, Cabral H, Timperi R, Bauchner H. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med*. 1989; 320: 762-768

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF:14.772)

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE:

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Pajor A, Rigó J, Joó JG
Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction.

Journal of Perinatal Medicine 2011; 39: 701-707

IF: 1.871

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Végh V, Pajor A, Rigó J, Joó JG
Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2012; 161: 12-17

IF: 1.764

NEM AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Rigó J, Pajor A, Joó JG
Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors.

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2012; 160: 40-44

IF: 1.764

Joó JG, Demendi C, Börzsönyi B, Csanád M, Rigó J, Pajor A, Joó JG, Nagy ZB
A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere egyensúlyzavarának kóroki szerepe a koraszülés hátterében; a lepényi 11 β -hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 enzim génjének expressziós mintázata

Magyar Nőorvosok Lapja 2012; 75: 14-21

Joó JG, Csatlós É, Börzsönyi B, Demendi C, Csaba Á, Rigó J
Non-syndromic malformations of the central nervous system in twin pregnancies: diagnostic and other clinical features of importance.

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2011; 54: 27-30

IF: 1.764

Joó JG, Csatlós É, Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J
Fetopathological investigations after induced abortions performed in mid-term gemini pregnancies.
Pathology Research and Practice 2011; 207: 443-447
IF: 1.258

Demendi C, Langmár Z, Bánhidly F, Börzsönyi B, Csatlós É, Joó JG
Successful operative management of an intact second trimester abdominal pregnancy with additional preoperative selective catheter embolisation and postoperative methotrexate therapy after a positive review.
Medical Science Monitor - International Medical Journal for Experimental and Clinical Research 2011, 17: 53-55
IF: 1.699

Nagy ZB, Csanád M, Tóth K, Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J, Joó JG
Current concepts in the genetic diagnostics of rheumatoid arthritis.
Expert Review of Molecular Diagnostics 2010; 10: 603-618
IF: 4.652

Joó JG, Csatlós É, Csaba Á, Beke A, Tóth-Pál E, Börzsönyi B, Rigó J
Spina bifida a genetikai tanácsadás gyakorlatában.
Magyar Nőorvosok Lapja 2010; 73: 287-292

Joó JG, Beke A, Csaba Á, Börzsönyi B, Csatlós É, Rigó J
Izolált és hydrocephalushoz társuló spina bifida a genetikai tanácsadás gyakorlatában.
Magyar Nőorvosok Lapja 2010; 73: 229-235

Szabó I, Börzsönyi B, Demendi C, Langmár Z
Successful laparoscopic management of a non-communicating rudimentary horn pregnancy.
Orvosi Hetilap 2009; 150: 513-515

Langmár Z, Börzsönyi B, Németh M
A női vizelettartási zavarok diagnosztikája és kezelése.
Hippocrates 2009; 11: 50-51

Gimes G, Börzsönyi B
Hormonpótlás és inkontinencia.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 2-3

Gimes G, Börzsönyi B
A női inkontinencia jelentősége, okai.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 3-5

Börzsönyi B, Gimes G, Majoros A
Hiperaktív hólyag szindróma.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 5-9

Bánhidy F, Börzsönyi B

Onkológiai szűrővizsgálatok a nőgyógyászat területén.

Csaláadorvosi Fórum 2002; 6: 18-22

Siklósi G, Ács N, Demendi C, Börzsönyi B, Bakos L, Gimes G, Olajos F, Marcsek F

Luteal function as the main determinant of pregnancy outcome: succesful prevention of spontaneous abortion, prematurity and IUGR.

Early Pregnancy - Biology and Medicine 2001; 5: 22-23

Csömör S, Börzsönyi B, Kazy Z, Lukácsi L

Emergency contraception: Experiences with Fertilan.

International Journal of Gynecology & Obstetrics 2000; 70: (Supplement 2) B-116

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Paulin Ferenc professzor emeritusnak, klinikám volt igazgatójának, aki elindított pályámon és felkeltette érdeklődésemet a terhespatológiai kórképek jelentősége iránt.

Hálásan köszönöm Dr. Pajor Attila professzor úr támogatását és segítségét, aki klinikaigazgatóként mindenben támogatta szakmai előmeneteletemet.

Nagy hálával gondolok témavezetőmre, volt csoporttársamra, Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunktusra, aki bevezetett a klinikai genetika izgalmas világába.

Külön köszönettel tartozom Dr. Demendi Csaba barátomnak, aki mindig támogatott munkámban, és aki nélkül ez a tudományos értekezés nem jött volna létre.

Köszönettel tartozom kollégáimnak, akik számos alkalommal segítettek hasznos tanácsaikkal, ötleteikkel munkám létrejöttét.

Szeretném megköszönni munkatársaimnak az önzetlen segítséget a minták összegyűjtésében. Köszönöm a szülésznők, mütősnők, mütőssegédek és aneszteziológiai asszisztensek áldozatos munkáját.

Külön köszönettel tartozom a családomnak, hogy mindig és mindenben támogatták szakmai munkámat és minden nehézségen átsegítettek.