

**Növekedési faktorok placentaris génexpressziójának kóroki szerepe a
méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Rab Attila Zoltán

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2015

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Dr. Kornya László

**Nővekedési faktorok placentaris génexpressziójának kóroki szerepe a
méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Rab Attila Zoltán

Pécs, 2015

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	8
2. Irodalmi áttekintés	9
2.1. Normál magzati növekedés és fejlődés élettani terhességben	9
2.1.1. Élettani magzati növekedés.....	9
2.1.2. A méhlepény szerepe a magzati növekedésben	9
2.1.3. Uteroplacentáris keringés változása élettani terhesség során.....	10
2.1.4. A méhlepény fejlődése és a magzati súlynövekedés.....	10
2.2. Magzati méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction, IUGR)	11
2.2.1. Definíció	11
2.2.2. Epidemiológia	12
2.2.3. Az IUGR patofiziológiája és megjelenési formái	12
2.2.4. A méhlepény patológiás változásai IUGR esetén	13
2.2.5. Perinatális mortalitás és morbiditás, hosszú távú kimenetel.....	13
2.2.6. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai	15
2.2.6.1 Anyai okok	15
2.2.6.2. Apai okok.....	18
2.2.6.3. Magzati okok	18
2.2.6.4. Lepényi-placentáris okok.....	21
2.2.6.5. Környezeti okok.....	21
2.2.6.6. Genetikai okok.....	22
2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája.....	34
2.2.7.1. Tapintás	34
2.2.7.2. Magzati kormeghatározás	35
2.2.7.3. Magzati súlybecslés.....	35
2.2.7.4. Ultrahang súlypercentilis táblázatok	36

2.2.7.5. A magzatvíz mennyiségének ultrahangos meghatározása	37
2.2.7.6. Doppler-flowmetria-áramlásmérés	38
2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás megelőzése	41
2.2.9. A méhen belüli növekedési visszamaradás kezelése, utánkövetés	42
3. Célkitűzések.....	43
4. Anyag és módszer.....	44
Beteganyag.....	44
RNS tisztítás és cDNS szintézis.....	45
Valósídejű PCR.....	45
Statistikai elemzés	45
5. Eredmények	47
5.1. Klinikai adatok	47
5.2. Génexpressziós eredmények.....	49
5.2.1. TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)	49
5.2.2. EGF (epidermal growth factor).....	51
6. Megbeszélés.....	53
7. Következtetések	57
8. Összefoglalás	59
9. Irodalomjegyzék	60
10. Saját publikációk jegyzéke.....	92
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke	92
Nem az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	93
Melléklet	95

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

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

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

ÁBRA- ÉS TÁBLÁZATJEGYZÉK

Ábra 1: Fiúk kiegyenlített születési súlypercentilis görbéi, Magyarországon	36
Ábra 2: Kiegyenlített súlypercentilis görbe, Amerikai Egyesült Államok	37
Ábra 3: Placentáris elégtelenség Doppler-flowmetriás jelei	39
Ábra 4: Reverz áramlás distole idején az arteria umbilicaliban.....	40
Ábra 5: A méhen belüli retardatiónban szenvedő magzatok nemi megoszlása.....	47
Ábra 6: IUGR-ban szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértékei	47
Táblázat 1: Az eutróf és IUGR-ben szenvedő magzatot viselő várandósok korcsoport szerinti megoszlása	48
Táblázat 2: Az eutróf és IUGR-ben szenvedő magzatot viselő várandósok terhesség alatti súlygyarapodásának és BMI-változásának az összevetése	48
Táblázat 3: A real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák	49
Táblázat 4: A TGF- β 1 gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő, illetve eutróf újszülöttektől származó lepényszöveti mintákon	49
Táblázat 5: A TGF- β 1 expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest.....	50
Táblázat 6: A TGF- β 1 gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis) a kevésbé súlyos esetekhez viszonyítva	50
Táblázat 7: A real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák	51
Táblázat 8: Az EGF gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő, illetve eutróf újszülöttektől származó lepényszöveti mintákon	51
Táblázat 9: Az EGF gén expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az intrauterin retardált lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest.....	52
Táblázat 10: Az EGF gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis; B) a kevésbé súlyos esetekhez (5-10 percentilis; A) viszonyítva	52

1. Bevezetés

A méhen belüli növekedési visszamaradás a szülészeti gyakorlat számára hosszú ideje komoly kihívást jelent, napjainkban is az egyike a legjelentősebb terhespatológiai kórképeknek. Az IUGR következtében az újszülöttkori morbiditási és mortalitási adatok számottevően meghaladják a szövődménymentes terhességekben megfigyelhető értékeket. A kórkép etiológiája összetett ugyan, ám leggyakrabban a méhlepény valamilyen működési zavarára vezethető vissza. Vizsgálatainkat és dolgozatomat a kórkép genetikai hátterének kutatásának szenteltem, mivel ennek kapcsán a leghiányosabbak a tudományos ismeretek.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Normál magzati növekedés és fejlődés élettani terhességben

2.1.1. Élettani magzati növekedés

A magzati növekedés sejtszintű történéseit három fő fázisra oszthatjuk (Lin és Santolaya-Forgas 1998). Az első mintegy 16 hétben, az ún. hyperplasiás fázisban a rohamos sejtszámemelkedés dominál, míg a második szakaszban mely, a 32. hétig tart, a hyperplasia mellett megjelenik a hyperthopia is. Ezt követően a sejtek hyperthopiaja a meghatározó, ebben a szakaszban töltődnek fel a magzati zsír és glikogén raktárak. Az egyes szakaszokhoz rendelve a magzati súlygyarapodás átlagosan és ideálisan az első 15 hétben mintegy 5g/nap, a 24. hétig 15-20g/nap, 34. hétre pedig eléri átlagosan a napi 30-35g-ot (Williams és mtsai 1982). Természetesen a fenti sémától való eltérés a terhesség utolsó harmadában a genetikai sokszínűség miatt számottevő lehet.

Habár a magzati növekedést befolyásoló összes sejtszintű és molekuláris tényező és folyamat minden részletében még nem ismert, megállapítható, hogy míg a terhesség korai szakaszában a növekedést döntő módon a magzat genetikai adottságai befolyásolják, addig a terhesség későbbi szakaszában mind nagyobb és meghatározóbb szerephez jutnak a hormonális, energetikai és környezeti tényezők.

2.1.2. A méhlepény szerepe a magzati növekedésben

A méhlepényen keresztül valósul meg egyrészt a magzat számára szükséges tápanyagok és oxigén, valamint a széndioxid és a keletkező metabolitok cseréje, másrészt a placenta, mint endokrin és reguláló szerv is fontos szerepet játszik a terhesség folyamán.

A méhlepény mérete és a magzati súly közötti összefüggést 1966-ban írta le Aherne és Dunnill. Terminusközelben a placenta funkcionális felülete átlagosan kb. 10-11 m². A kétirányú placentáris oxigén- és energiatranszportot a rendelkezésre álló felület nagyságán túl számos egyéb tényező befolyásolja, mint az anyai véráramlás mértéke az intervillózus térben, magzati véráramlás a kapillárisokban, a koncentrációkülönbségek, illetve az aktív transzporthoz szükséges receptorok megfelelő száma. A transzplacentáris anyagforgalom történhet egyszerű diffúzió útján, (oxigén/széndioxid, víz, elektrolitok), facilitált diffúzióval

(500D molekulaméret alatt) szelektív módon, transzportmolekulák segítségével (glükóz) vagy aktív transzporttal (aminosavak). A zsíroknak és fehérjéknek csupán előanyagaik jutnak át az anyai oldalról a magzati keringésbe, hiszen a nagy molekulású anyagokra nézve (az IgG kivételével) a méhlepény nem átjárható.

2.1.3. Uteroplacentáris keringés változása élettani terhesség során

A lepényi fejlődés korai szakaszában a trophoblastsejtek az átalakult deciduális rétegbe hatolva mintegy átszövik azt, ezzel párhuzamosan pedig a spirális artériák muscularis és endothel rétegében okozott változásokkal feloldják azt. Ezen folyamatoknak köszönhetően tág terminális öblök jönnek létre, falukat pedig cytotrophoblastok és fibrinoid mátrix alkotja. A terhesség második trimeszterében a folyamat tovább halad, a spirális artériák izomrétege egy trophoblast sejtekkel bélelt fibrinoidréteggé alakul át, hozzájárulva így a másod és harmadlagos bolyhok létrejöttéhez. A spirális artériák tehát a várandósság során a fokozott igényeknek megfelelően nagy, alacsony ellenállású erekké alakulnak (Lyall és mtsai 2001), miközben vazopresszor aktivitásukat elvesztik.

A méh ereinek ilyen típusú változása és a kialakuló lepényi keringés okozta érkeresztmetszet növekedés az arteria uterinák áramlásának és összátmérőjének látványos növekedésével jár. A 20. terhességi hétre az erek összesített átmérője, a nem terhes állapot kétszeresére, míg az áramlás sebessége mintegy nyolcszorosára nő (Palmer és mtsai 1992).

Számos vizsgálati eredmény alapján élettani terhességben során a gesztációs korrall fokozódó uteroplacentáris keringés a terminusközelben eléri a 650 ml/perc mértéket.

Az uteroplacentáris keringés romlásához vezető kórképekben, mint például preeclampsia esetén, a romló placentáris keringési viszonyok gyakran vezetnek méhen belüli növekedési elmaradáshoz.

2.1.4. A méhlepény fejlődése és a magzati súlynövekedés

A placentában a chorionbolyhok területén a cytotrophoblastok folyamatos proliferációja és differenciálódása zajlik. Az extravillosus cytotrophoblastok az anyai, deciduálisan átalakult endometriumban vesznek részt a spirális artériák képzésében, átalakításában, így biztosítva a lepény és a magzat számára a növekvő oxigén és tápanyagellátást. Ezzel párhuzamosan ezen sejtek a syncytiotrophoblastok alkotta felület létrehozásában is részt vesznek, mely az anyai immunválasztól óvja a magzatot miközben a gáz és tápanyagcsere fő felületét biztosítja. A

lepényi növekedést, elsősorban az első trimeszteri időszakban, döntően meghatározza a cytotrophoblastok proliferációja, mely a későbbi magzati súlygyarapodást is befolyásolja. A trophoblastok normál működésében bekövetkező bármilyen inzultus magzati növekedési zavarhoz vezethet, mely macrosomia illetve magzati növekedési elmaradás, IUGR (Jansson és Powell 2005) egyaránt lehet.

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

2.2.1. Definíció

A 60-as években az Egyesült Államokban az újszülöttek testméreteinek statisztikai vizsgálata vetette fel először a méhen belüli növekedés lassabb ütemének esetleges kórosi szerepét, a kissúlyú újszülöttek esetében (Gruenwald 1963). A klasszikus meghatározás szerint, méhen belüli növekedésben visszamaradott újszülötteknek tekintjük azon újszülötteket, akiknek súlya a nemre és terhességi korra vonatkoztatott, 10 percentilis érték alatt van (Battaglia és Lubchenco 1967). Ezen meghatározás ugyanakkor nem veszi figyelembe a magzatok egyedi növekedési potenciálját, az átlagnál nagyobb, de növekedésben elmaradó illetve az alkatilag kisebb súlyú, de egészséges magzatokat. Ez utóbbiak mintegy 25-60%-ban a normál növekedési határok közé sorolhatóvá válnak az egyedi szempontok – etnicitás, magzati méretek – figyelembe vételével (Manning és Hoher 1991, Gardosi és mtsai 1992), ráadásul újabb tanulmányok szerint a 10 percentilis alatti, növekedésben elmaradt magzatok mintegy 70%-nak esetében nem romlik lényegesen a perinatális kimenetel (Lees és mtsai 2013). A morbiditási és mortalitási statisztikákat figyelembe véve született a 3 percentiliszhez kötött definíció, mely klinikailag jóval sokatmondóbb, mivel jóval hatékonyabban emeli ki a kiemelkedő kockázattal rendelkező magzatokat (McIntire és mtsai 1999). Napjainkban, az érintett magzatoknál végzett Doppler-vizsgálat pontosíthatja a definíciót, egyrészt a fiziológiásan kissúlyú (small for gestational age, SGA) és a növekedésben kórosan elmaradt magzatok közötti differenciáldiagnózis révén (Barker és mtsai 2013), másrészt, a méhen belül növekedési elmaradásban szenvedő magzatok morbiditását és mortalitását döntően meghatározó kóros áramlási viszonyok fontosságának rögzítésével (Unterscheider és mtsai 2013). A fentiek figyelembevételével a legújabb ajánlások szerint: méhen belüli növekedésében visszamaradott (intrauterine growth restriction- IUGR) az a kórosan kissúlyú magzat, akinek becsült súlya 10 percentilis alatti, akinél kórosan kevés a magzatvíz mennyisége, kóros keringési paraméterek mérhetőek az arteria umbilicalisban és/vagy

kórosan lassú ütemű a súlygyarapodása és/vagy a becsült súlya 3 percentilis alatti (Fetal Growth Restriction, Clinical Practice Guideline, 2014).

2.2.2. Epidemiológia

A méhen belüli növekedési elmaradás prevalenciája világviszonylatban összességében mintegy 10%-ra becsült. A fejlődő országokban hatszor gyakoribb, mint a fejlett országokban, 6-30% illetve 2-5% előfordulással, ugyanakkor az előbbi csoportban látványos területi különbségek azonosíthatóak. Dél-kelet Ázsiában a legmagasabb a prevalencia, majd Afrika és Dél-Amerika következik (de Onis és mtsai 1998). Az Egyesült Államokban az évi mintegy 4 millió újszülöttből közel 40000-en mutatnak bizonyos fokú méhen belüli növekedési elmaradást (Frigoletto 1986), 8%-uk születési súlya 2500g alatti. Kínai tartományi adatok átlagosan 8,8%-ra teszik a méhen belüli növekedési elmaradásban érintett újszülöttek arányát (Liu és mtsai 2014).

2.2.3. Az IUGR patofiziológiája és megjelenési formái

A méhen belüli növekedési elmaradás formáinak megkülönböztetésére született 1977-ben, a *Campbell és Thoms* által leírt fej-has körfogat arány (HC/AC; head-to-abdomen circumference ratio) fogalma. Ennek alapján beszélünk szimmetrikus és aszimmetrikus IUGR-ról, illetve az általánosságban hozzárendelhető, a nekik megfelelő specifikus pathofiziológiai mechanizmusokról. A szimmetrikus megjelenési forma esetén vélhetően egy, a magzati sejtek számát és méretét negatívan befolyásoló korai inzultus okozhatja a növekedési elmaradást, melynek következtében a magzati fej- és haskörfogat arányosan kisebb, mint a statisztikai átlag. E hatások között említhetők a kémiai expozíció, fertőzések, a fejlődési rendellenességek valamint a krónikus anyai betegségek, mint például a vese és érbetegségek. Az aszimmetrikus formájú méhen belüli növekedési elmaradás eseteiben a közös ok feltehetően a magzati sejtek méretének növekedésének elmaradása, melynek oka a méhlepényi elégtelenség. Ilyenkor a has növekedése szignifikánsan elmarad a fej körfogat növekedéséhez képest, elsősorban a glükóz transzport és raktározás csökkenése, és így a máj, a bőr alatti zsírszövet és izomtömeg relatív méretelmaradása miatt. A legújabb kutatási eredmények ugyanakkor a fenti csoportosítást egészében cáfolni látszanak, hiszen egyes kórképekben, így például aneuploid magzatok esetén a fej asszimmetrikusan nagyobb, mint a haskörfogat. Korai preeclampsiaival társuló lepényi elégtelenségben a retardált magzatok szimmetrikus méreteket mutatnak (Nicolaidis és mtsai 1991, Salafia és mtsai 1995), noha a növekedési elmaradás hátterében méhlepényi elégtelenség áll.

2.2.4. A méhlepény patológiás változásai IUGR esetén

Számos, a méhen belüli növekedési elmaradással szövődött terhességekből származó méhlepények vizsgálatát célzó tanulmány eredményeit elemezve megállapítható, hogy a rutin patológiai és hisztológiai módszerek alapján nincs egyetlen, jól meghatározható, a méhen belüli növekedési elmaradásra nézve specifikus placentáris elváltozás, sőt az esetek mintegy negyedében egyáltalán nem azonosítható semmilyen kóros elváltozás (Mifsud és mtsai 2014).

A leginkább jellemző morfológiai elváltozások között a multiplex nem perifériás parenchimas infarktus jelenléte dominál, ez az összes eset mintegy 25%-ában figyelhető meg. Számos egyéb- nem IUGR-re specifikus mikroszkópikus elváltozás fordulhat még elő; legjellemzőbbek az úgynevezett hypoxias jelek, a spirális artériák lumenének átalakulása, mint a syncytioblast csomók, cytotrophoblast sejtek felhalmozódása, elvékonyodott trophoblast bazális membrán, boholy fibrózis, hypovascularizált terinális villusok, csökkent intervillózus tér, valamint nem specifikus gyulladásos jelek a bolyhokon. A spirális artériák nem megfelelő átalakulását jellemző szövettani eltérések is azonosíthatóak lehetnek, mint a fibrinoid necrosis és acut atherosclerosis, illetve a perivascularis lymphocita-infiltráció.

Korai kialakulású IUGR esetén megfigyelhető a hiányos vagy részleges extravillózus trophoblastinvaszió, illetve a spirális artériákban bekövetkező nem megfelelő endovascularis infiltráció okozta szabálytalan implantáció, valamint a következményesen kialakuló károsodott uteroplacentaris keringés és ennek konzekvenciái, mint a másodlagos krónikus magzati vasoconstrictio és distális villosus elváltozások.

A későbbi gesztációs korban kezdődő magzati növekedési elmaradáshoz nem köthetők ilyen placentáris morfológiai elváltozások a kórkép heterogenitása miatt (Mifsud és mtsai 2014).

2.2.5. Perinatális mortalitás és morbiditás, hosszú távú kimenetel

A magzati méhen belüli növekedési elmaradás bizonyítottan emeli a méhen belüli elhalás valószínűségét és fokozza a perinatális morbiditást és mortalitást (Resnik 2002). A méhen belüli elhalás esélye arányosan emelkedik a növekedésbeli elmaradás mértékével (Clausson 1999), mely 10 percentilis alatti méret esetén mintegy 1,5%-ra tehető. További látványos rizikófaktorozódás figyelhető meg azon magzatoknál, akiknek súlya a gesztációs kornak megfelelő 5 percentilis alatti; esetükben az intrauterin elhalás esélye 2,5%-körüli. (Clausson 1999, Getahun 2007). Bizonyítottan tűnik a kóros magzati keringési viszonyok és a magas

neonatális mortalitás és morbiditás összefüggése, miszerint minél rosszabb a méhlepény keringése annál rosszabb a terhesség perinatális prognózisa (Vergani 2005).

Intrauterin retardált újszülöttek esetén számítani kell számos potenciálisan komoly szövődmény megjelenésére, úgymint hypoglicaemia, hyperbilirubinaemia, hypothermia, meconiumaspiratio, intraventricularis vérzések, necrotizáló enterocolitis, sepsis, görcsös rohamok, RDS (respiratory distress sy.) vagy hirtelen csecsemőhalál SIDS (sudden infant death sy.) (McIntire 1999, Hartung 2005, Shand 2009, Jones 1984, Alkalay1998). Nagy esetszámú multicentrikus randomizált tanulmányok eredményei szerint, az IUGR kapcsán bekövetkezett 7% körüli neonatális veszteség hátterében 15 %-ban intraventricularis vérzést, 5%-ban cysticus periventriculáris leukomalatiát, 6,1%-ban necrtotizáló enterocolitist találtak (GRIT, Growth Restriction Intervention Trial 2003).

A méhen belüli növekedés számos esetében észlelhető magzati vérkeringés-redistributio (brain sparing process; BSP), gyakran vezet asszimmetrikus méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához, melyben az alulfejlett magzati törzs és végtagok mellett a terhességi kornak –nagyjából- megfelelő koponyaméretet detektálhatók. Fejldésneurológiai vizsgálatok eredményeinek tükrében ennek ellenére e kompenzációs mechanizmus nem minden esetben teszi lehetővé az intrauterin restrictio következtében kialakuló hosszú távú idegrendszeri szövődmények elkerülését (Handley-Derry 1997, Low 1992, Jacobsson és mtsai 2008, Roza és mtsai 2008). Hasonlóan számos tanulmány következtetése igazolja, hogy méhen belüli növekedési visszamaradással született újszülöttek postnatalis fejlődése során gyakrabban kell számítani kognitív zavarok, tanulási nehézségek, illetve minor neurológiai tünetek jelentkezésére (Janvier 2004, Jelliffe-Pawlowski 2004, Leitner 2000, O’Keeffe 2003, Strauss 1998). Egyes vizsgálatok szerint az újszülött fejkörfogata, illetve koponyaátmérői összefüggést mutatnak a postnatalis neurológiai szövődmények kialakulásának valószínűségével (Yanney 2004, Nyakas 1996).

Több vizsgálat is igazolta, hogy a hippocampus állományának megkevesbedése intrauterin növekedési retardációval járó esetekben megfigyelhető (Gimenez 2004, Geva 2006). Ugyanezen tanulmányok a hippocampalis régió érintettségét a rövidtávú memória romlásával is összefüggésbe hozták.

A méhen belüli növekedési elmaradással világra jött újszülöttek a születést követő –első 12 hónapban gyorsabb- kompenzáló növekedési tendenciát mutatnak, ezt a jelenséget „catch-up-growth”-nak nevezi az irodalom. Számos vizsgálat igazolta, hogy a „catch-up-growth”

elmaradása a gyermekkori intellektuális teljesítmény csökkenését valószínűsíti (Lundgren 2001, Peng 2005, Paz és mtsai 1995).

Barker elméletét, miszerint számos felnőttkori betegség eredete magzati korban keresendő, több statisztikai elemzés eredménye alátámasztja. A későbbi betegségekre való fokozott hajlamot eszerint, a genetikai lehetőségekhez mért méhen belüli növekedés elmaradása okozza, mégpedig ebben a kritikus és érzékeny időszakban elszenvedett inzultus által mintegy „programozva”. A „fetal programming” elmélet szerint, ezen kissúlyú újszülöttek felnőtt korukban nagyobb eséllyel szenvedhetnek szív-érrendszeri betegségekben így magas vérnyomásban, illetve ischaemiás szívbetegségben, ezenkívül gyakoribb közöttük az inzulin rezisztencia és II. típusú cukorbetegség, valamint a stroke (Barker 2006, Pallotto 2006, Huxley és mtsai 2002, Hübinette és mtsai 2001).

2.2.6. A méhen belüli növekedési visszamaradás rizikófaktorai

2.2.6.1 Anyai okok

Anyai alkat és életkor

Kis anyai testmagasság és testsúly esetén gyakoribb az alacsony születési súly; ennek esélye 45 kg-os anyai súly esetén az átlagnál mintegy kétszer nagyobb (Simpson és mtsai 1975). A statisztikák alapján az apa méretei ezen döntően nem változtatnak, a kisebb születési súly anyai vonalon öröklődik (Klebanoff és mtsai 1997). Az anyai életkor és a méhen belüli növekedési elmaradás kapcsolata csak ritkán figyelhető meg tetten érhető, önállóan csak a 16 év alatti és a 40 év fölötti anyáknál kimutatható, mérsékelt értékű rizikófaktor (Cunningham és mtsai 1995).

Anyai tápanyagbevitel, malnutrició

Simpson megfigyelései szerint, átlagos, vagy annál alacsonyabb BMI-el (body mass index) rendelkező anyák esetén, a terhesség során megfigyelhető mérsékelt anyai súlynövekedés a magzat növekedési elmaradásával társul, különösen azokban az esetekben, amikor az anyai súlynövekedés elmaradása a terhességi középídőtől datálható. Mindazonáltal a napi 1500 kcal-t meg nem haladó energiabevitelnek érdemi hatása nem mérhető (Lechtigim 1975), viszont a terhesség 26. hete előtt tartósan fennálló alacsony fehérjebevitel bizonyítottan IUGR-ben szenvedő újszülöttek születéséhez vezet. Anyai felszívódási betegségek, malabszorpciós szindrómák az IUGR rizikófaktorainak tekintendők; leggyakrabban

gyulladásos bélbetegségek, mint colitis ulcerosa, Chron-betegség vagy gastrointestinalis paraziták fordulnak elő a klinikai gyakorlatban. Ugyanakkor, a valódi anyai felszívódási zavar hiányában történő fokozott tápanyagbevitel érdemi jótékony hatására nézve nincs bizonyíték (Say 2003).

Szociális környezet, fizikai aktivitás

A rossz szociális környezet elsősorban közvetetten, a társuló életvitel és életforma miatt játszik fontos szerepet a növekedési elmaradás eseteiben, a dohányzás, a rendszeres alkohol- és drogfogyasztás, valamint a rossz minőségű és mennyiségű tápanyagbevitel játssza a döntő szerepet. A tanulmányok eredményei alapján a növekedési visszamaradás mértéke arányos a szociális környezet súlyosságával (Wilcox 1995).

Az anya fizikai aktivitásának hatása a magzati növekedésre statisztikai vizsgálatokkal nem mérhető, ugyanakkor új megfigyelések szerint a terhesség második és harmadik trimeszterében tartósan fennálló, átlagot meghaladó aerob fizikai terhelés mértéke arányos a magzati növekedési elmaradás súlyosságával.

Anyai betegségek

Anyai vérszegénység

Az esetek többségében az anya szerzett vérszegénysége nem okozza a magzat jelentős növekedési visszamaradását, ellenben a genetikai eredetű anaemiákkal, mint például a sarlós sejt anaemia, a thalassemiák különböző formái, illetve az egyes hemoglobinopathiák, gyakran vezetnek IUGR-hez (Duvekot és mtsai 1995). Paradox módon az átlagosnál magasabb haemoglobin értékek mellett szintén nő az IUGR esélye, mintegy másfélszeresére (Scanlon és mtsai 2000), ennek pontos magyarázata nem ismert.

Anyai vesebetegség

Krónikus veseelégtelenségben, illetve nephropathiában szenvedő várandósok esetén gyakori a társuló magas vérnyomás, valamint az érrendszer betegségei, amelyek növekedési visszamaradáshoz vezethetnek (Cunningham és mtsai 1990).

Diabetes mellitusban szenvedő terhesek között gyakoribb az IUGR, ennek mértéke összefüggést mutat a diabeteses nephropathia és retinopathia fokával (Haeri és mtsai 2008, Whincup és mtsai 2008).

Anyai szív- és érrendszeri betegségek, magas vérnyomás, preeclampsia

Az anya cianózissal járó szívbetegsége a magzati krónikus oxigénhiány miatt mindig méhen belüli növekedési elmaradással társul (Patton és mtsai 1990), míg az anyai érrendszert érintő krónikus betegségek önállóan is, de kifejezetten ráakódásos praeclampsia esetén méhen belüli növekedési elmaradást okoznak (Gainer és mtsai 2005).

A magas vérnyomásbetegség súlyossága döntően befolyásolja az IUGR mértékét és a legújabb cohort tanulmányok szerint ez a magzati kimenetel egyik legfontosabb prognosztikai faktora (TRUFFLE 2013).

Anyai autoimmun betegségek

Systemés lupus erythematosus (SLE) esetén, a méhen belüli sorvadás esélye a 20%-ot is eléri, döntően a magzati keringésbe jutó immunkomplexek hatására. Az antifoszfolipid-antitest szindróma a terhességet súlyosan veszélyeztető állapotnak tekintendő, döntően a lepényben létrejövő mikrotrombózisok által súlyos növekedési elmaradást is okoz. Két antitest, a lupus antikoaguláns és az antikardiolipin antitestek jelenléte esetén az ok-okozati kapcsolat bizonyítottan tekinthető (Levine és mtsai 2002, Lockwood és mtsai 2002).

Asszisztált reprodukciós technikák

Több új tanulmány is beszámolt arról, hogy általánosságban, a meddőségi kezelésen átesett terhesek esetén nagyobb a magzatok méhen belüli növekedési elmaradásának esélye (Zhu és mtsai 2007). Ez a hatás különösen kifejezett clomifén-citráttal történő stimuláció esetén (Malchau és mtsai 2015).

Paritas

Az anyai paritásnak mérsékelt hatása van ezen a területen, hiszen míg a második illetve harmadik gyermek születési súlya gyakran nagyobb az elsőszülött születési súlyánál, ugyanakkor ez a tendencia a harmadik terhességet követően már nem figyelhető meg.

Etnikai sajátosságok

Statisztikai elemzések vezettek ahhoz a megfigyeléshez, hogy az etnikai hovatartozásnak érdemi befolyása van a várható születési súlyra. Ennek mentén számos különböző etnikai csoportokhoz rendelt súlypercentilis görbe született, hiszen például a kaukázusi terhesekre kialakított görbét az afro-amerikai terhesekre alkalmazva látványosan több, 10 percentilis

alatti, vagyis növekedésben elmaradt magzatot találunk. Hazánkban hasonló okokból született a roma kisebbség magzati növekedési görbáját leíró súlyozott percentilisgörbe (Papp Z. (szerk.) A Szülészet-nőgyógyászat tankönyve 7. fejezet 240. o., 2007).

2.2.6.2. Apai okok

Statisztikai adatok szerint, az apai BMI önmagában nem, míg az apa alkata csak kismértékben befolyásolja a várható születési súlyt. A populációs átlagtól való 2 standard deviációnyi magasságbeli pozitív vagy negatív eltérés csak mintegy 125 g eltérést eredményez tisztán a várható magzati súlyban (Nahum és mtsai 2003).

2.2.6.3. Magzati okok

A magzat neme

Terminusban a fiú magzatok súlya átlagosan 5%-al, kb. 150 g-al nagyobb a leány magzatokénál, illetve hosszmereteik átlagosan 2%-al, 1 cm-el nagyobbak ellenkező nemű társaikénál (Nahum és mtsai 1999, Lee és mtsai 2010).

Genetikai rendellenességek, kromoszóma eltérések, strukturális anomáliák

Genetikai rendellenességek mintegy 10-15%-ban állnak a méhen belüli növekedési elmaradás mögött. A Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program adatai alapján a kromoszóma rendellenességben szenvedő magzatok 38%-a IUGR jeleit mutatja, ugyanakkor annak a valószínűsége, hogy egy IUGR jeleit mutató magzatnak súlyos fejlődési rendellenessége legyen, 8% körüli (Alan, Lauren 2003).

Az autoszomális triszómiák esetén a méhlepényben az egészségeshez viszonyítva csökkent számú artéria-arteriola működik a harmadlagos bolyhokban (Rochelson 1990). A 18-as és 13-as triszómiák mintegy 50%-ban észlelhető növekedési elmaradás (Eydoux és mtsai 1989).

A leggyakoribb triszómia, a Down szindróma esetén a növekedési elmaradás mérsékelt (Thelander és mtsai 1966). Az átlagpopulációhoz képest, a 21-es triszómia fennállása esetén mintegy négyszer nagyobb az IUGR esélye, terminusban az érintett újszülöttek átlagosan 350 g-al kisebb súllyal jönnek a világra az egészséges újszülöttekhez képest. A korai, első trimeszteri CRL-el (crown-rump length) mérhető méretbeli lemaradással kapcsolatban rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak (Golbus 1978), ugyanakkor a rövidebb femurhossz a második trimesztertől általában igazolható (Fitzsimmons 1990).

18-as triszómia esetén a növekedési elmaradás mértéke látványos, gyakran már az első trimeszterben megfigyelhető; a második trimeszterre a hosszú csöves csontok méretei, főleg a felső végtagon, típusosan 3 percentilis alattiak (Droste és mtsai 1992), a becsült súly mintegy 1000 g-mal az átlag alatti. A 21 és 13 triszómiás esetekkel szemben Edwards-syndroma esetén a méhlepény mérete és súlya is látványosan kisebb.

Patau-syndroma esetén a növekedésbeli lemaradás mértéke a 18-as triszómiás esetekével összehasonlítva mérsékeltőbb.

Más, ritka autoszomális kromoszóma eltérések kapcsán szintén magasabb az IUGR esélye csakúgy, mint a részleges lepényi mozaicizmus eseteiben (Wolstenholme és mtsai 1994, Wilkins-Haug és mtsai 1995), mely utóbbiak magyarázatul szolgálhatnak az ismeretlen eredetű IUGR eseteinek egy részére (Kalousek és mtsai 1993, Khoury és mtsai 1988).

A gyakoribb nemi kromoszómákat érintő rendellenességek- így a Turner (45,X) vagy a Klinefelter (47, XXY) szindrómák esetén a növekedési elmaradás általában mérsékelt (Droste 1992).

Számos ritka, autoszomális recesszív öröklésmenetet követő szindróma esetén igazolható változó mértékű növekedési lemaradás így például Meckel, Roberts, Smith-Lemli-Opitz, Donohue és Seckel szindrómák esetén (Alan H, Lauren N (szerk.) Current Obstetric and Gynecologia Diagnosis and Treatment 16. chapt., 2003).

Osteogenesis imperfectához valamint chondrodysplasiahoz társulóva mindig igazolható változó mértékű IUGR, csakúgy, mint magzati vesebetegségek esetén. A veseagenéziát, a vizeletelválasztó rendszer elfolyási akadályait mindig súlyos növekedési elmaradás kíséri. Velőcsőzáródási rendellenességek esetén is gyakran észlelhető IUGR, legkisebb mértékben spina bifidához társulva figyelhető meg.

Strukturális anomáliák esetén szintén fokozott az IUGR esélye (Khoury 1988). A hasfali rendellenességek általában növelik a növekedési lemaradás esélyét, ez gastroschisis esetén a legkifejezettebb, az esetek mintegy negyedében észlelhető (Raynor 1997). Duodenalis atresia és pancreas-agenesia fokozza a kockázatot, mely magzati szívrendellenesség esetén kifejezetten magas (Wallenstein és mtsai 2012, Malik és mtsai 2007).

A folsav anyagcserét érintő mutációk közvetve - mint a magzati homociszteinszintet befolyásoló SHMT1 (szerin-hydroximetil-transzferáz 1)- vagy az MTHFR C677T (metil-

tetrahidrofolát reduktáz) mutáció esetén növelik a méhen belüli növekedési elmaradás kockázatát, a velőcső záródási rendellenességek kockázatával együtt (Engel és mtsai 2006, Stonek és mtsai 2007).

Méhen belüli fertőzések

Az IUGR eseteinek mintegy 5-10%-a háttérben gyanítható elsődleges oki tényezőként méhen belüli fertőzés, melyet vírusok, baktériumok vagy protozoonok okozhatnak (Klein és mtsai 1995). A vírusok közül a cytomegalovírus és a rubeola a legfontosabbak, melyek hatásmechanizmusa azonban különböző ezen a területen. A cytomegalovírus közvetlen cytolysist okoz, így csökkentve a működőképes sejtek számát (Lin és mtsai 1984), míg rubeolafertőzés során a kiserek endotheliumának roncsolásával bekövetkező keringési zavar áll a folyamat mögött (Pollack és mtsai 1992, Varner és mtsai 1984).

A CMV-fertőzés jelei nem specifikusak: érintik a központi idegrendszert – microcephalia, periventricularis calcificatio, illetve chorioretinitis, valamint hepaetosplenomegalia és trombocytopenia kialakulásához vezethetnek. A korai, első trimeszterben létrejövő congenitalis rubeola fertőzés hatásai a legsúlyosabbak. Az érintett magzatok a növekedésben látványosan elmaradnak, gyakran észlelhető cardiovascularis strukturális defectusok valamint micropechalia, süketség, glaucoma és cataracta. A vírusinfekciók közül még a herpes, varicella-zoster, influenza és poliovírusfertőzések játszhatnak szerepet növekedési lemaradásban.

A protozoonok közül a *Toxoplasma gondii* és a *Plasmodium falciparum* kóroki szerepe igazolt. Primer anyai toxoplasma fertőzés esetén jelentősen nő a növekedési elmaradás esélye, a fertőzött magzatok mintegy 20%-a mutatja az IUGR jeleit. Hasonló arány érvényesül a malária fertőzések esetében is, napjainkra a malaria felelős a fertőzőes eredetű IUGR esetek többségéért világszerte (Desai és mtsai 2007).

A *Lysteria monocytogenes* okozta fertőzés, a tuberculosis és a syphilis esetén észlelhető növekedési elmaradás, ez utóbbi esetén a kifejezett oedemanak és a perivascularis gyulladásnak betudhatóan a méhlepény paradox módon az átlagosnál nagyobb súlyú és méretű.

Többes fogamzás

Bár az ikerterhességek az összes élveszülések csak mintegy 3%-át jelentik, ehhez a populációhoz köthető a súlyos újszülöttkori egészségügyi problémák mintegy 15%-a. Ikerterhesség esetén, a méhen belüli növekedésbeli elmaradás esélye 25%, míg hármas és négyes ikrek esetén kb. 60% (Mauldin és mtsai 1998). Ez nagyrészt a méhlepényi funkció elégtelenségéhez köthető, ugyanakkor monochoriális ikrek esetén az IUGR esélye az iker-iker transzfúziós szindróma miatt tovább nő (Denbow, 2000).

2.2.6.4. Lepényi-placentáris okok

A lepény és a köldökzsinór rendellenességei

A kóros méhlepényi keringés, a lepényi elégtelenség, a növekedési elmaradás leggyakoribb közös kóroki tényezőjének tekinthető (Salafia és mtsai 1995), így a placenta vagy a köldökzsinór bizonyos rendellenességei gyakran járnak növekedési elmaradással. Placenta praevia totalis esetén kifejezettebb, placenta praevia partialis esetén mérsékeltebb a funkcionálisan kieső lepényterület, így ez utóbbi esetén a társuló növekedési elmaradás esélye is alacsonyabb. Ugyanakkor a placenta accreta eseteihez hasonlóan a hatás nem érvényesül szükségszerűen (Harper és mtsai 2010). Placenta circumvallata, lepényi haemangioma vagy chorioangioma esetén vagy a részleges- a terhesség azonnal befejezését nem okozó –korai lepényleválás és lepényi infarktuszok esetén a növekedési elmaradás esélye jelentős. Hasonlóan növelik az IUGR esélyét a köldökzsinór tapadási rendellenességei, mint például az insertio velamentosa. Az önállóan – más fejlődési vagy kromoszóma rendellenességtől függetlenül- jelentkező arteria umbilicalis singularis–al (SUA; single umbilical artery) társuló esetekben a közlemények eredményei ellentmondásosak a növekedési elmaradásban játszott szerepének mértékét illetően (Thummala és mtsai 1998, Heifetz és mtsai 1984).

2.2.6.5. Környezeti okok

Gyógyszer- és vegyi anyag-expozíció

A várandósság idején mind az élvezeti szerek használata, mind bizonyos gyógyszerek szedése egyaránt okozhat növekedési visszamaradást. A fogamzóképes populációban a dohányzás okozta dispozió a legelterjedtebb. A nikotinabázus több szinten akadályozza a normál magzati fejlődést, egyrészt direkt vazokonstriktorként rontja a keringési viszonyokat, másrészt szöveti hypoxiát is okoz (Newnham és mtsai 1990), ezen kívül gátolja a C-, B₆-, illetve B₁₂-vitaminok felszívódását (Cogswell és mtsai 2003). A rendszeresen dohányzó nők magzatainál

mintegy négyszeres eséllyel alakul ki növekedési elmaradás, a nemdohányzó anyák magzataihoz képest (Ounsted és mtsai 1985, Bada és mtsai 2005, Simpson 1957). A növekedési elmaradás dózisfüggő, az érintett gyermekek születési súlya átlagosan 200 g-al kisebb (D'Sousa és mtsai 1981). A dohányzást a hetedik hónapban felfüggesztők magzatai kevésbé érintettek, mint a terhesség teljes időtartama alatt dohányzók esetén, sőt, a 16. hét előtt a dohányzást elhagyó terhesek magzatainál a növekedési elmaradás általában nem alakul ki (Cliver és mtsai 1995). Hasonlóan dózisfüggő az alkoholfogyasztás hatása a magzati növekedésre, ugyanakkor már napi egy alkoholtartalmú ital fogyasztása esetén érvényesül (Mills és mtsai 1984), gyakorlatilag minden magzati alkohol szindrómában szenvedő újszülöttnél van növekedési elmaradás. A kokain, az opioidok és származékaik használata hasonló módon növekedési visszamaradást okoz egyrészt elsődlegesen, másrészt közvetve az anyai tápanyagfelvétel csökkentése révén (Zuckerman és mtsai 1989).

A várandós gyógyszeres kezelése bizonyos esetekben közrejátszhat az IUGR kialakulásában, a hatás természetesen elsősorban a gyógyszer teratogenitásától, valamint a kitettség idejétől, hosszától, az alkalmazott dózistól és az egyéni hajlamtól függ. Ismert és jól dokumentált egyes folsav-antagonisták mint a cyclopyhosphamid, antiepileptikumok mint a valproátsav valamint a warfarin növekedési visszamaradást okozó hatása (Maulik és mtsai 2006, Battino és mtsai 1992, Mastroiacovo és mtsai 1988, Aviles és mtsai 1991, Hall és mtsai 1980).

Magaslatti hatás, hypoxia

A tengerszint feletti magasság növekedésével fordított arányban csökken a várható születési súly. Ez a hatás mintegy 110-150 g-ot jelent 1000 m-ként, így a tengerszint fölötti 3000m-es magasságban a korrigált várható születési súly csak 2900g, míg a tengerszinten mindez 3400g (Jensen és mtsai 1997, Krampl és mtsai 2000).

2.2.6.6. Genetikai okok

A méhlepény-működés számos tényezője alapvető jelentőségű a magzat normális méhen belüli fejlődésében; a megfelelő trophoblast-invázió, a fokozott oxigén- és energiaigényhez való alkalmazkodás, a biológiailag kiemelt fontosságú anyagok transzportja, illetve, ezen folyamatok koordinálása egyaránt nagy jelentőségű. IUGR esetén szinte mindig megfigyelhető a placenta tömegének, illetve aktív felületének a csökkenése. A növekedés szabályozásában szerepet játszó gének expressziója a méhlepény-szövetből reprezentatív

módon vizsgálható. E gének élettani folyamatok koordinálásában vesznek részt, melyek egyensúlyának a megbomlása vezet a kóros méhen belüli növekedés kialakulásához

Növekedési faktorok szerepe a lepény/magzati növekedésben

A terhesség igen korai szakaszától kimutathatóan emelkedik bizonyos növekedési faktorok mennyisége az anyai vérben és a placentaris szövetben és ez a terhesség során változó arányban és időintervallumban jellemzi az összetett élettani folyamatokat.

Növekedési faktorok alatt összefoglalóan olyan, döntően hírvivő funkcióval rendelkező fehérjecsaldokat értünk, melyek a sejtek proliferációjának és differenciációjának szabályozásában játszanak döntő szerepet. Jellemzően a célsejtek speciális receptoraihoz kötődve, kaszkádszereket beindítva, endocrin és paracrin hatásmechanizmusokon át érvényesülve fejtik ki hatásukat. A növekedési faktorok elnevezést általánosságban a sejtosztódásra csak pozitívan hatást gyakorló fehérjékre használjuk, ezzel szemben a cytokinek hatása nem korlátozódik erre a mechanizmusra.

TGF β (Transforming growth factor beta)

Szerkezet

A TGF β növekedési faktorcsalád tagjai a TGF β , aktivinek, és a bone morphogenic proteinek. (Jones és mtsai 2006) A TGF-beta növekedési faktor biológiailag aktív formája egy 25 kD tömegű homodimer. Három izoformájának génje három különböző kromoszómán helyezkedik el: a $\beta 1$ gén a 19. (19q13.1), a $\beta 2$ az 1. (1q41), míg a $\beta 3$ a 14. kromoszómán (14q24) található. E három izoforma szekvenciája közel 80%-ban megegyező (Roberts és mtsai 1986). A faktorcsalád tagjai hatásukat a II. típusú TGF β receptorhoz kötődve fejtik ki, úgy, hogy a receptor a kötődéskor dimerizálódik az I. típusú TGF β receptorral. Ez a dimerizáció indítja el azt a kaszkádfolyamatot, mely differenciálódást, proliferációt és migrációt indukál (Wrighton és mtsai 2009).

TGF β szerepe a terhességben

Az utóbbi évek kutatási eredményei TGF β növekedési faktorcsalád tagjait számos, a jól működő, egészséges terhesség létrejöttéhez és fejlődéséhez nélkülözhetetlen fontosságú folyamatban azonosították, mint a decidualisatióban, apoptosisban, trophoblast fejlődésben és növekedésben, a koraterhességi sejtinvázióban és differenciálódásban, az anya-magzat közötti immuntoleranciában, a cytokinek és hormonok termelésének szabályozásában, illetve

magában az embryogenezisben. A TGF- β 1 és TGF- β 3 az endometrium epithelialis és stromasejtjeiben, míg a TGF- β 2 elsősorban a stromában termelődik.

A petevezeték és a méh epitheliális sejtjei TGF β növekedési faktorokat termelnek és választanak ki, a TGF β és activinek hatására növekszik a leukemia inhibitor faktor (LIF) termelődése mely erős pro implantációs faktor. Preimplantációs korban az embryokon TGF β és activin receptorok jelennek meg, megteremtve a lehetőségét az endometrium termelte növekedési faktorokkal való kommunikációnak. In vitro gátolva a TGF β II típusú receptorát az embryo fejlődésének kétsejtes stádiumban történő felfüggesztését eredményezi (Roelen és mtsai 1998). A blastocysta által termelt TGF β apoptozist indukál a méh epithelialis sejtjeinél, jelentős szerepet játszva így az embryo-endometrium kommunikációban az implantáció során (Kamijo és mtsai 1998). A TGF β növekedési faktor szupercsalád receptorai azonosíthatóak a későbbi embryonális időszakban is, valószínűleg a gastrulatio és korai organogenezis kapcsán kifejtve moduláló szerepüket (Iannacone és mtsai 1992, Zwijsen és mtsai 2000).

Az endometrium decidualisatioja során számos cytokin és növekedési faktor termelődése és felszabadulása azonosítható, faktorok, amelyek a decidualisatio interakcióinak, mint az extracelluláris és immunológiai mikrokörnyezet átalakulása az ideális trophoblast invázió érdekében, vezénylésében vesznek részt.

Az activin β A és B alegységének drasztikusan emelkedő reprezentációja, valamint a TGF β több isoformájának fokozott jelenléte, mind in vitro mind in vivo bizonyított ebben az időszakban (Otani és mtsai 1998, Simpson és mtsai 2002). A deciduában a TGF- β 1 és -2 jelenléte a terhesség 5-6 napjára kimutathatóan fokozódik patkány embryóban (Shooner és mtsai 2005). Az activin hatásának kísérleti körülmények közötti gátlásával lényegesen romlik a deciduális válasz, míg a TGF- β 2-t neutralizáló antitestek hozzáadásával drasztikusan csökken a sikeres implantációs arány (Slager és mtsai 1993). A blastocysta megtapadásával az activin A expressziója polarizálódik az elsődleges deciduális zónára. Itt a TGF β 1-2 és 3-al együtt részt vesz az extravillozus cytotrophoblast inváziójának szabályozásában, ezáltal a lepényi proliferációban és differenciációban. A szabályozás döntően gátló jellegű, a TGF β inváziómoderáló hatása deciduális sejt kultúrákban anti-TGF β antiszérummal felfüggeszthető. Ezt támasztja alá a Dungy és mtsai által 1991-ben tett megfigyelés, miszerint a TGF- β 1-et kódoló mRNS expressziójának csúcsa a terhesség 17 és 34. hete között van, amely időszak egybeesik a trophoblast invázió és a trophoblast növekedés lassulásával majd megszűnésével. A TGF- β 1 gátolja a cytotrophoblastokban a helyi plasminogen aktivátor expresszióját,

közvetetten így gátolva a fibrinolyssist és vazoaktív fehérjék termelődését (Schatz és mtsai 1993), a cytotrophoblastok migrációját és invazívitását. Míg a korai tanulmányok a TGF β izoformák egyenletes megjelenését írták le a közös magzati-anyai felületen, addig friss közlemények sejtspecifikus megjelenésről számolnak be (Simpson és mtsai 2002). A cytotrophoblastok területén a TRF- β 1 és - β 2 típus egyaránt jelen van; a decíduális területen a β 2 jelenléte dominál, ugyanakkor a TGF β 3 főleg az immunsejtekhez köthető. A várandósság utolsó harmadában, különösen terminusközelben a TGF- β 1 a syncytiotrophoblast-sejtekben, a chorionlemez sejtjeiben, valamint az extravillosus trophoblastsejtekben egyaránt megtalálható (Wyss-Coray és mtsai 1995, Hernandez-Valencia és mtsai 2001). A TGF β növekedési faktorcsalád a cytotrophoblast növekedés és invázió regulálásán túl a lepényi hormontermelésben is szerepet játszik. A placenta hormontermelésére gyakorolt hatást illetően a TGF β faktorok és az activin egymással ellentétes hatásúak; míg az előbbi gátolja, addig az utóbbi serkenti a lepényi hormontermelést (Debieve és mtsai 2000, Simpson és mtsai 2002, Schilling és mtsai 2000).

Míg az activinA fokozza, addig a TGF β gátolja a hCG a progeszteron és az ösztrogén termelődését és kiválasztódását (Petraglia és mtsai 1989).

Az immuntolerancia modulálásával a TGF β növekedési faktorcsalád jelentős szerepet játszik a méh immunkörnyezetének kialakításában, lehetővé téve az implantációt, a placentációt, illetve a terhesség későbbi zavartalan növekedését. Egérkísérletek során igazolt hatásmechanizmust valószínűsítenek a legújabb közlemények humán területen is (Gutsche és mtsai 2003): eszerint a sperma egy mérsékelt acut gyulladásos reakciót indít el az endometriális mucosában, előkészítve az apai antigének toleranciáját (Robertson és mtsai 1997, Johansson és mtsai 2004). Ezen reakcióban vezető szerepet kap a TGF β növekedési faktor. A TGF β gátolja a T-helper sejtek I. típusú válaszreakcióját valamint befolyásolja a NK sejtek viselkedését. A TGF- β 2 halmozottan azonosítható a méh specifikus NK sejtekben, közrejátszva az alacsonyabb cytotoxicitás és csekélyebb immunszuppresszív potenciál megjelenésében (Saito és mtsai 1993).

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a kevés rendelkezésre álló tudományos adat alapján valószínűsíthető, hogy a TGF- β 1 csak koraterhességben segíti elő a méhen belüli növekedést, a várandósság későbbi időszakaiban ilyen hatással már nem rendelkezik (Shull és mtsai 1994, Briana és mtsai 2012). Azon magzatok esetén, akiknél a későbbiekben IUGR alakult ki, az első trimeszterben a TGF- β 1 anyai szérumszintje magasabbnak bizonyult (Kim és

mtsai 2010, Djurovic és mtsai 1997). Feltételezik, hogy a TGF- β 1 vérszintjének emelkedése egyfajta kompenzációs mechanizmus eredménye lehet, mellyel a várandós szervezete igyekszik kiegyenlíteni a más eredetű, növekedési visszamaradást eredményező hatást.

EGF (Epidermal growth factor)

EGF szerkezete és hatásai

Az EGF-t (epidermal growth factor) először *Cohen* (Cohen 1962) azonosította 1962-ben egerek nyálmirigyeiből, míg *Scott és munkatársai* által újszülött egerekbe juttatva epitheliális növekedést és differenciációt eredményezett (Scott és mtsai 1983). Azóta számos humán testfolyadékából kimutatták a fehérjét, úgymint, nyál, vizelet, plazma, bél, magzatvíz (Hofmann és mtsai 1990), anyatej. Ez az egyláncú, 53 aminosavból álló fehérje, melynek prekursora a nagyméretű prepro-EGF, egy nagy növekedési faktorcsaládhoz tartozik. Az EGF növekedési faktorcsaládba összesen 14 különböző ligandot tartalmazó protein sorolható: ismertebb és legtöbbet kutatott további tagjai a TGF-alfa (Transforming growth factor alfa), heparin binding EGF, illetve NRG1 (Neuregulin1), a neuregulin. Hatásukat azonos receptorokhoz kötődve fejtik ki, aktiválva egy tirozin-kináz rendszert. Az EGF az EGFR (Epidermal growth factor receptor) – más néven ErbB1 (erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog) –hez kötődve indít el egy pro-mitogén jelkaskádót, míg a faktorcsalád többi tagja a ErbB1-4 receptorok által indukál számos sejtfolyamatot és fejt ki élettani hatását (Harris et al). Az ErbB-2-4 receptorok a méhlepény-szövetben a villosus és extravillosus trophoblastsejtekben egyaránt megtalálhatók, míg az EGF megkötésére szolgáló EGFR (ErbB-1) csak a villosus trophoblastokban figyelhető meg (Tuncer és mtsai 2000, Tanamura és mtsai 2004).

Számos szövetben az EGF a szöveti őssejtek szabályozásában döntő szerepet tölt be, mint a brain tumor stem cells, multipotent stromal cells a szívben, neural stem cells. (Suzuki és mtsai 2010, Nelson és mtsai 2008) esetén. Kísérleti körülmények között a hatás dóziszfüggőnek bizonyult, az őssejtek szabályozásán túl paracrin úton az EGF más növekedési faktorok, mint VEGA (vascular endothelialis growth factor), hepatocyt growth factor, illetve saját növekedési faktorcsaládjának más tagjainak megjelenését fokozza.

Az EGF család tagjai számos epitheliális ioncsatorna működésének szabályozásában szerepelnek, ezek közül a Na és Mg-transzport hangsúlyos fiziológiai hatással bír. Az akut sebgyógyulásban magas EGF koncentráció segíti a gyógyulás folyamatát. Számos tumor,

mint glioblastoma, kissejtes tüdő tumor, fej és nyak rosszindulatú elváltozásai, illetve a petefészek- és prosztata-tumor esetében EGFR overexpresszió és mutáció mutatható ki (Gomez és mtsai 2013). Így a kísérleti támadáspontok a ligandképződést gátló anti-EGFR antitestek adagolása, kis molekulású tirozin-kináz gátló, anti-EGF vaccinák- immunválasz az EGFR mutató tumorsejtek ellen.

EGF szerepe a terhességben

A humán szervezetben a vese az EGF elsődleges forrása, ugyanakkor a legmagasabb koncentrációt a prosztata folyadékban azonosították. Nőkben az EGF-koncentráció általánosságban magasabb és ezt nem befolyásolja sem a menstruációs ciklus sem orális antikonceptív vagy posztmenopauzális hormonkezelés (Mattila 1986). Terhesség során a vizelet EGF koncentrációja folyamatosan növekszik, csúcsát a 19-22 héten éri el (Watanabe 1990).

Számos in vivo és in vitro kísérlet eredményei mutatnak arra, hogy más növekedési faktoral együtt az EGF-nek fontos szerepe van az embryo fejlődésében már a preimplantációs időszakban is (Wei és mtsai 2001, Dadi és mtsai 2007, Schultz és mtsai 1993). Valószínű, hogy az EGF a növekedés korai stimulálása mellett a korai trophoblast inváziót, valamint az embryo posztimplantációs időszakban zajló növekedését is támogatja (Nielsen és mtsai 1991, Haimovici és mtsai 1993). Disznóembriókon végzett kísérletek során a morula stádiumban adagolt EGF hatására a fejlődés látványosan felgyorsult, ugyanakkor a hatás csak többletfehérje hozzáadásával érvényesült (Wei és mtsai 2001). Egérkísérletek során hasonló eredményeket hozott az EGF többletadagolása, nőtt a blastocysta képzési arány, a blastocysták sejtjeinek száma, illetve az EGF receptorok megjelenése fokozódott. Ugyanekkor terhes egerek nyálmirigyét kiirtva az embriók növekedési elmaradása volt előidézhető (Kamei és mtsai 1999). A fentiek alapján feltételezhető, hogy az EGF szinergiában más növekedési faktorokkal fontos szereppel bír az embryonális fejlődésben. Az implantációra gyakorolt hatását a trophoblast növekedés serkentésén keresztül valósítja meg, mégpedig úgy, hogy fokozza az urokináz plasminogen activator és a matrix-metalloproteináz 9 expresszióját (Sappino és mtsai 1989). Ezen kívül az EGF receptor jelátvitelét fokozva hypermolaris EGFR allállal a lepény méretének jelentős növekedése mellett a fokozott boholyképződés is megfigyelhető (Dackor és mtsai 2009). Ezzel szemben az EGFR működésének gátlása mind állatokban mind humán kísérleti körülmények között csökkent lepény és embryonnövekedést eredményez (Fondacci és mtsai 1994, Kamei és mtsai 1999) az EGF receptorhiányos

állatokban jóval kisebb méretű lepény mellett súlyos magzati növekedési elmaradás volt észlelhető (Miettinen és mtsai 1995). Humán méhlepényi eredetű sejtek sejtkulturáin végzett vizsgálatok eredményei szerint, az EGF fokozza a trophoblast differenciálódást és proliferációt, serkenti a trophoblastinváziót és gátolja az apoptosist (Maruo és mtsai 1987, Johnstone és mtsai 2005, Han és mtsai 2010). Nyulakon végzett állatvizsgálatok alapján a magzatvízbe EGF-t juttatva az eredetileg fennálló magzati növekedési elmaradás mérséklődése volt követhető (Cellini és mtsai 2004).

Az intrauterin retardatio súlyosságának mértéke alapján a méhlepényi EGF-expresszió különbséget nem mutat, vagyis a kórkép súlyosságát döntően egyéb tényezők határozzák meg.

IGF tengely

Az insulin like growth factor 1 és 2 nagyon hasonló szerkezetű egyláncú polypeptid. Az IGF-1, melynek génje a 12. kromoszómán helyezkedik el (12q22-24.1), a magzati szövetekben kb. a 9. terhességi héttől mutatható ki; a 15. héttől már a magzati keringésben is megjelenik (Wang és mtsai 1992, Ashton és mtsai 1985). Az IGF-1 receptorok koraterhességben lényegesen nagyobb érzékenységet mutatnak az IGF-1-gyel szemben, mint a postnatalis élet későbbi időszakaiban (Gluckman és mtsai 1981). Az IGF-1 „hozzáférhetőségét” a magzat számára hat IGF-kötő fehérje (IGF-binding protein; IGFBP) szabályozza, melyek közül a terhesség utolsó harmadában az IGFBP-3 a legfontosabb. Az IGF-1 –a GH (growth hormone; növekedési hormon) hormonnal együtt-, a gyermek- és pubertáskori növekedésre is erőteljes hatást gyakorol.

Az IGF-2 génje a 11. kromoszómán helyezkedik el (11p15.5), közvetlenül az insulin (INS) és a tirozin-hidroxiláz (TH) génjeinek közelében. Az IGF-2 fő funkciója az intrauterin sejt differenciáció endocrin és autocrin stimulálása (Pahlman és mtsai 1991, Jones és mtsai 1995). Az első trimeszterben főleg a magzati tüdő termeli; a várandósság második harmadában a magzatvízben mérhető szintje kb. 3.2-szer magasabb, mint az IGF-1-é (Jones és mtsai 2005).

Hatásukat döntően az IGF 1. típusú receptorához kötődve fejtik ki, a kötődés pedig az IGF-binding protein család által szabályozott. Az IGF tengely összes szereplőjére jellemző, hogy bár eltérő mértékben és szövetspecifikusan, befolyásolja a szöveti metabolizmust, növekedést, differenciációt (Jones és mtsai 1995).

A magzati növekedéssel kapcsolatos összefüggéseket először Osorio és mtsai (Osorio és mtsai 1996) figyelték meg, eszerint a köldökzsinórvér IGF1-szintje korrelál a magzati születési súllyal, IUGR-ben szenvedő újszülötteknél alacsony, míg macrosom újszülöttek esetén magas. Újabb eredmények szerint az anyai vérben mérhető IGF-értékek szintén arányosak a magzati növekedéssel, előrejelítve annak lehetőségét, hogy az anyai IGF befolyással bír a terhesség kimenetelére (Grissa és mtsai 2010). Mind az IGF1, mind az IGF2 mitogén hatása a IGF1R által szabályozott, ez a receptor indítja el a jelátvivő kaszkádot. Ennek a hatásnak kulcsfontosságát demonstrálják állat és human kísérleti eredmények. Egerek esetén a receptort blokkolva a kísérleti állatok születési súlya mintegy 60%-al kisebb lett, mint egészséges társaiké, az IGF1R gént érintő mutáció embereknél súlyos növekedési elmaradást eredményezett, magas keringő IGF értékek mellett (Walenkamp és mtsai 2006).

Az IGF1 és 2 magzati növekedésre kifejtett hatása elsődlegesen a lepény fejlődésére és működésére gyakorolt hatásán keresztül érvényesül. A lepényi IGF2 elősegíti a trophoblastinváziót, míg az IGF1 paracrin módon stimulálja az extravillosus trophoblast migrációt (Lacey és mtsai 2002). Állatkísérletekben gátolva az IGF2 lepényi hatását a lepényi gáz- és anyagcsere-felület lényeges méretbeli csökkenését, csökkent áteresztőképességet írtak le (Silbey és mtsai 2004). Számos tanulmány számol be az anyai IGF lepényre gyakorolt hatásairól. Tengerimalacok esetén anyai IGF2-szupplementációval a lepény funkcionális területe mintegy 39%-al nőtt, IGF1 hozzáadással emelkedett az aminosavak transzportja (Sferruzzi-Perri és mtsai 2006). Sejttenyészetben az IGF1 és 2 növeli a cytotrophoblastok proliferációját, differenciálódását és élettartamát (Forbes és mtsai 2008).

A méhlepény-szöveti IGF-2 gén aktivitásának fokozódását méhen belüli növekedési visszamaradás esetén több tanulmány is igazolta (Wang és mtsai 1992, Guidice és mtsai 1995), igaz ennek az ellenkezőjére is van irodalmi adat (Street és mtsai 2006). Az insulin-like növekedési faktorok a magzat méhen belüli növekedésének metabolikus és nem-metabolikus tényezőire egyaránt hatással vannak. Az IGF-1 elsősorban a bevitt táplálék mennyiségére érzékeny, míg az IGF-2 főleg a sejtek növekedésének és szövetspecifikus proliferációjának a szabályozásában fontos (Fowden és mtsai 2003). Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén valószínű, hogy az IGF-2 gén fokozott működése a kevesebb rendelkezésre álló tápanyag és energia szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos; hasonlóan ahhoz az oxigént érintő redistribúciós mechanizmushoz, mely fenyegető intrauterin asphyxia esetén figyelhető meg (Hales és mtsai 2001). E mechanizmus kapcsán fogalmazódott meg az ún. „*Thrifty Fenotípus Hipotézis*”, melynek lényege, hogy az

intrauterin retardációban fellépő energia-redistribúció a postnatalis élet negyedik-ötödik évtizedétől kezdve krónikus betegségek, így szív- és érrendszeri kórképek, illetve diabetes mellitus kialakulására hajlamosít (Hales és mtsai 2001, de Zegher és mtsai 1997).

Az insulin-like growth factorok biológiai hozzáférhetőségét szabályozó hat kötőfehérje közül elsősorban az IGFBP-3 és IGFBP-1 kapcsán állnak rendelkezésre tudományos eredmények; az IGFBP-3 génjének túlműködése IUGR esetén összefüggésben állhat az inzulin- és szénhidrát-anyagcsere megváltozásával (Börzsönyi és mtsai 2011). Más vizsgálatok az IGFBP-1 gén méhlepényi expressziójának fokozódását észlelték (de Zegher és mtsai 1997).

Érdekes jellegzetessége az insulin-like growth factor 2. típusának, hogy expresszióját tekintve különbséget mutathat az IUGR-ben szenvedő fiú és leánymagzatok között; előbbiek esetén szignifikáns túlműködés igazolható, ami a nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásával hozható összefüggésbe (Börzsönyi és mtsai 2011).

Apoptoticus gének - Bcl-2, Bax

Az apoptózis, a programozott sejthalál, a méhlepény várandósság alatti fejlődésében meghatározó szerepet játszik. A folyamat szabályozásában pro- és antiapoptitikus gének vesznek részt. Ebben az összetett szabályozó rendszerben a Bcl-2 (B cell lymphoma 2) fehérjecsald tagjai döntő fontosságúak (Daher és mtsai 2008, Agata és mtsai 2009, Heazell és mtsai 2011, Ray és mtsai 2009). Az antiapoptotikus gének között a Bcl-2, míg a proapoptotikus gének közül a Bax rendelkezik a legmarkánsabb biológiai hatással, ezért az apoptózis folyamata is elsősorban e két gén egyensúlyától függ (Ratts és mtsai 2000, De Falco és mtsai 2001). Egyes elméletek szerint az apoptózis jelentősége a terhességi kor előrehaladtával nő, s ez szorosan összefügg az apoptoticus gének működésével (Straszewski-Chavez és mtsai 2005, Smith és mtsai 1997, Halperin és mtsai 2000). A méhen belüli növekedési visszamaradás mellett a koraszülés, illetve a preeclampsia is összefüggésbe hozható a méhlepény-szövet trophoblasztsejteinek kóros apoptotikus aktivitásával (Endo és mtsai 2005, Diplas és mtsai 2009, Allaire és mtsai 2000). Új tudományos elméletek szerint az apoptózis egyensúlyának megbomlása a magzati oxigénellátás ingadozásával függ össze, ahol az oxigénellátás ingadozása elősegíti a szabad gyökök képződését, mely oxidatív stresszállapotot okozva vezet az apoptoticus gének egyensúlyának felborulásához (Hu és mtsai 2006, Hung és mtsai 2008).

Élettani ütemű intrauterin fejlődés esetén terminusközelben az antiapoptotikus hatású Bcl-2 gén expressziós értékeinek alakulása tekintetében a tudományos felfogás meglehetősen megosztott. Vannak a gén túl- és alulműködésére vonatkozó adatok egyaránt; utóbbi mellett több adat szól (Cirelli és mtsai 1999, McLaren és mtsai 1999, Barrio és mtsai 2004). Az apoptosist elősegítő hatású Bax-gén lepényi aktivitása élettani terhesség terminusa közelében feltehetően növekszik; ezt a hipotézist támasztja alá az a tény is, hogy a terminus közelében a placenta fiziológiás öregedésével kell számolni, s ez a trophoblastsejtek apoptotikus aktivitásának fokozódásával jár.

A *de Falco* által leírt (De Falco és mtsai 2001) modell kiemeli, hogy a programozott sejthalál szabályozásában a stimuláló és gátló gének működése egymással kölcsönhatásban van; különösen igaz ez kóros terhességekben (pl. IUGR esetén), mivel ezen esetekben nagy eséllyel várható a programozott sejthalál mechanizmusának egyensúlyzavara. Az e modell alapján végzett génexpressziós vizsgálatok a méhen belüli növekedési visszamaradás elsősorban az antiapoptotikus hatás csökkenését, s nem a programozott sejthalált elősegítő génaktivitás fokozódását igazolták (Börzsönyi és mtsai 2013).

Glükokortikoid anyagcserét szabályozó gének - 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz

A glükokortikoid anyagcsere egyik legfontosabb enzime a 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11 β -HSD), melynek mindkét izoenzime (11 β -HSD1; 11 β -HSD2) megtalálható a méhlepényben (Stewart 1999). Míg a chorionban, a syncytiotrophoblastokban, illetve a méhlepényi erek endothel rétegében található 11 β -HSD1 izoenzim a kortizol-kortizon átalakulást mindkét irányban katalizálja (Sun és mtsai 1997, Johnstone és mtsai 2005, Bujalska és mtsai 1997), addig a 11 β -HSD2 izoenzim csak az egyirányú kortizol-kortizon átalakulást segíti (Wächter és mtsai 2009). Emellett a várandósság során egy placentaris barriert alakít ki, mely így a magzat anyai eredetű kortizolhormonnal szembeni expozícióját limitálja (Tzschope és mtsai 2009). A terhességi korról az anyai szérumban glükokortikoid-koncentrációja nő, ezzel párhuzamosan a barrier is erősebbé válik, a 11 β -HSD2-enzim fokozódó aktivitásának következtében (Myatt és mtsai 2010, Struwe és mtsai 2007, Schoof és mtsai 2001).

A terminus közelében a csökkenő transzplacentaris glükokortikoid-forgalom elősegíti a magzat hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyének kifejlődését és működését (Challis és mtsai 2001). Mivel a méhen belüli növekedési visszamaradás esetén e placentaris

barrier működése nem megfelelő, így a retardált magzat anyai glükortikoid hormonokkal szembeni expozíciója kifejezettebb.

A kortizol a prosztaglandinok termelődésének fokozásával vezet a 11 β -HSD1 fokozott aktivitásához (Schoof és mtsai 2001). A terhességi korról párhuzamosan a méhlepényben a 11 β -HSD1-gén expressziója fokozódik (Giannopoulos és mtsai 1982).

Számos vizsgálat egybeeső eredményei szerint a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. génjének placentaris aktivitása méhen belüli magzati retardációban csökken (Tzschoppe és mtsai 2009) mely az anyai glükokortikoidokkal szemben védelmet nyújtó lepényi barrier hatékonyságának csökkenéséhez vezet, így a magzat anyai glükokortikoidokkal szembeni expozíciója nő. Ez ronthatja vagy akár meg is akadályozhatja a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely megfelelő aktiválódását. Feltételezhető, hogy a „fetal-programming” kialakulásában a terhesség alatti fetomaternalis glükortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként- a 11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak; így már a terhesség során kialakulhat bizonyos felnőttkori krónikus betegségekre (pl. cardiovascularis megbetegedések, metabolikus kórképek stb.) való fokozott hajlam (Seckl és mtsai 1995, Benediktsson és mtsai 1993, Stewart és mtsai 1999).

Új vizsgálatok eredményei szerint a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz gén aktivitásának csökkenése méhen belüli növekedési visszamaradás esetén általában a 33. terhességi hét körül kezdődik (Börzsönyi és mtsai 2012). E szerint, a felnőttkori betegségekre való hajlam kialakulása szempontjából a várandósság utolsó 7-8 hetének lehet meghatározó szerepe.

Angiogenezis és növekedési elmaradás

Az anyai uterinális keringés terhességgel kapcsolatos átalakulása megfelel egy „pseudovasculogenezisnek” (Damsky és mtsai 1998). A 6. gesztációs hétig a spirális artériákat magas ellenállás és alacsony áteresztő kapacitás jellemzi. A cytotrophoblastok inváziójával az anyai endothel sejtek átrendeződését okozza, átalakítva az ereket alacsony ellenállású és nagy áteresztő képességű erekké (Pijnenborg és mtsai 1991, Thaler és mtsai 1990). A vénák területén hasonló, de kevésbé kifejezett folyamatok mennek végbe. A fenti folyamat a terhesség 20. hetéig döntően befejeződik (Kaufmann és mtsai 2003). A sikeres terhességi kimenetelt tehát döntően meghatározza a megfelelő mélységű infiltráció és invázió valamint a spirális artériák ideális átalakulása (Huppertz és mtsai 2007, Mayhew és mtsai 2004). A korai vasculogenezisben, meghatározó a növekedési faktorok szabályozása.

Állatkísérletekben, a koraterhességben alacsony parciális oxigénnyomás a hypoxia indukálta jelzőrendszeren keresztül növeli az angiogenezisben döntő szerepet játszó szereplők génjeinek expresszióját. Az erek átalakulásában az implantáció idején a VEGF-A és PlGF növekedési faktorok valamint az angiopoietinek játszanak vezető szerepet.

Angiogeneticus gének – VEGF A, endoglin

A VEGF (vascular endothelial growth factor) fehérjecsaládhoz 7 fehérje sorolható: VEGF-A (szaknyelven: VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, illetve placental growth factor (PlGF) (Ferrara és mtsai 2003, Tammela és mtsai 2005). Meghatározó szerepük van mind az új erek kialakulásában mind ezek további differenciálódásában, vagyis mind a vasculogenezis mind az angiogenesis folyamatában (Demir és mtsai 2007, Mayhew és mtsai 2004). A VEGF-család tagjai serkentik az endothelsejtek proliferációját és migrációját illetve elősegítik a szöveti nitrogén-monoxid termelést, így az erekben vasodilatáción keresztül serkentik a véráramlást (Hood és mtsai 1998).

Az IUGR a magzat számára tartós hipoxiát jelent, mely mögött valószínűleg a lepénybolyhok rosszabb érellátása valószínűsíthető (Chen és mtsai 2002, Jackson és mtsai 1995, Teasdale 1984), továbbá vizsgálati eredmények szerint az angiogeneticus faktorok működése ezen esetekben megváltozik (Luttun és mtsai 2002, Odorisio és mtsai 2002, Rutland és mtsai 2005). Génexpressziós vizsgálatok tanúsága szerint méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben a placentaris VEGF-A génaktivitása fokozódik (Barut és mtsai 2010, Szentpéteri és mtsai 2013). Valószínű, hogy a lepényszövet fokozott VEGF-A aktivitása az angiogenezist serkentve a tartós hypoxia kompenzációját szolgálja, ezen túlmenően azonban még a trophoblast-működésre is hatást gyakorol. Fentiek alapján tehát, intrauterin retardációban a VEGF-A placentaris aktivitásának fokozódása feltételezhetően a méhlepény oxigénhiányra adott válasza és a következményes érképződés a kórkép következménye s nem annak oka.

Az angiogenezist gátló egyik legfontosabb faktor az endoglin (CD 105). A 658 aminosavból álló fehérje egy membrán glikoprotein, egy intra- és extracellularis, illetve egy transzmembrán domaintból áll (Demir és mtsai 2007, Mayhew és mtsai 2004, Gougos és mtsai 1990). Génje döntően az érendothel-sejtekben expresszálódik, de azonosítható a csontvelői és syncytiotrophoblast-sejtekben is (Van Laake és mtsai 2006).

Új tudományos eredmények szerint az endoglin mind a preeclampsia, mind a méhen belüli növekedési visszamaradás eseteinek kialakulásában fontos szerepet játszik (Yinon és mtsai 2010, Wallner és mtsai 2007, Asvold és mtsai 2011, Laskowska és mtsai 2012, Ramsay és mtsai 2004, Stepan és mtsai 2007). IUGR esetén az endoglin anti-angiogeneticus hatása révén gátolja a VEGF és a PlGF (placental growth factor) angiogeneticus hatását, így súlyosbítva az endothelfunkciózavart (Stepan és mtsai 2007, Yinon és mtsai 2008).

Méhen belüli növekedési visszamaradás esetén, a méhlepény területén és az anyai szérumban is fokozódik az endoglin génaktivitás (Szentpéteri és mtsai 2014, Stephan és mtsai 2007). Mivel a méhen belüli retardatio hátterében az esetek döntő többségében a placenta keringési elégtelenségével összefüggésbe hozható funkciózavar áll, a méhlepény endoglin génexpresszió-fokozódás ezen esetekben egy szignifikánsan megjelenő antiangiogeneticus hatásra utal.

2.2.7. A méhen belüli növekedési visszamaradás diagnosztikája

2.2.7.1. Tapintás

Világviszonylatban a növekedésbeli elmaradással szövődött terhességeknek csak mintegy 1/3-a kerül felismerésre szülés előtt (Chauhan és mtsai, 2013, McCowan és mtsai 2010), ugyanakkor a fel nem ismert méhen belüli visszamaradott terhességek esetében a méhen belüli elhalás esélye mintegy nyolcszoros az egészséges normál terhességekhez viszonyítva (Gardosi és mtsai 2009).

Napjainkban erre a célra egyedüli fizikális vizsgálatként alkalmazható, a terhesség 32-34. hete között végzett egyszeri tapintásos méhfundus magasság mérés megközelítőleg 65-85%-os érzékenységgel, 96%-os specificitással képes detektálni a növekedésben elmaradott magzatot (Leeson és mtsai 1998, Jahn és mtsai 1998, Kean és mtsai 1996, Sparks és mtsai 2011, Goetzinger és mtsai 2012). A gondosan kivitelezett sorozatos fundusmagasság-mérés a terhesség 24-38 hetei között hatékony szűrővizsgálatként használható a retardált magzatok szűrésére (Gardosi és mtsai 1999). A módszer vitathatatlan előnye egyszerűsége, biztonságossága és olcsósága, ugyanakkor hátránya a pontatlansága (Walraven, és mtsai 1995). A becslést döntően befolyásolja az anyai obesitas illetve az esetleges myomák jelenléte. 2500 g-nál kisebb magzatok esetén a tapintásos becslés sokkal pontatlanabb az ultrahang-vizsgálatnál, használhatósága csak a 2500-4000 g magzatoknál mutat elfogadható pontosságot.

2.2.7.2. Magzati kormeghatározás

A méhen belüli növekedési eltérések diagnózisának felállításához elengedhetetlen és megkerülhetetlen alapinformáció a terhességi kor pontos ismerete, hiszen, míg a növekedési elmaradás gyanúja először általában a terhesség második felében merül fel a gesztációs korhoz rendelt súlypercentilisek viszonyában, ekkor már a terhességi kor egyetlen vizsgálattal biztosan nem meghatározható. Erre a célra az elfogadott és elvárt legmegbízhatóbb vizsgálat a koraterhességi ultrahang-vizsgálat, melynek terhességi korra vonatkozó szórása a 12. hétig nem haladja meg az egy hetet (Tóth-Papp (szerk.), Szülészet-nőgy. UH diagn.). Az utolsó menses első napjának ismeretében jól használható a *Naegle*-számítás a várható terminus számítására: az utolsó vérzés első napjához hét napot hozzáadva, majd ebből három naptári hónapot levonva kapjuk meg a valószínű terminus napját. A módszer előnye, hogy szabályos 28 naptól eltérő ciklushossz esetén is alkalmazhatjuk. A fogamzás pontos idejének ismeretében, az ettől számított 266. napra tehető a várható terminus ideje. Kevésbé pontos módszer az első magzatmozgás idejével számoló: eszerint a primiparák esetén kb. a 20. míg a többedszer szülők esetén a 18. terhességi héten jelentkező első magzatmozgáshoz 20 illetve 22 hetet hozzáadva kapjuk a becsült terminusidőt.

2.2.7.3. Magzati súlybecslés

A terhesség második trimeszterétől a magzati súlybecslés legelterjedtebb és elfogadottabb módszere a magzati méretek ultrahang-vizsgálattal történő meghatározásán alapul. Ezen méreteket felhasználva, számos képlet született a súlybecslésre, ugyanakkor a leggyakrabban a fej, has és femur méréseit felhasználó Hadlock és mtsai által 1985-ben leírt képletet használjuk (Hadlock és mtsai 1985):
$$[\text{Hadlock C}; \log_{10} \text{BW} = 1.335 - 0.0034(\text{abdominal circumference [AC]})(\text{femur length [FL]}) + 0.0316(\text{biparietal diameter}) + 0.0457(\text{AC}) + 0.1623(\text{FL})$$

Mintegy 27 tudományosan elfogadott képlet született a minél pontosabb magzati súlybecslés érdekében, ugyanakkor összehasonlító tanulmányok szerint az esetek mintegy 95%-ban a becsült és a valós magzati súly közötti eltérés eléri a 20%-ot, míg az esetek mintegy 5%-ban ezt meghaladó a különbség (Sparks és mtsai 1998, Hadlock és mtsai 1984, Chien és mtsai 2000, Dudley és mtsai 2005, Ethridge és mtsai 2013, Barel és mtsai 2013).

Bár az ultrahangos magzati súlybecslés pontosságát döntően a méréshez használt készülék paraméterei befolyásolják a vizsgálatot végző személy képzettségével és tapasztalatával

együtt, az UH-készülékek rohamos fejlődése mellett ez a pontossági arány érdemben nem változott, ami a használt képletek korlátait és rugalmatlanságát veti fel elsődlegesen (Nahum és mtsai 2007).

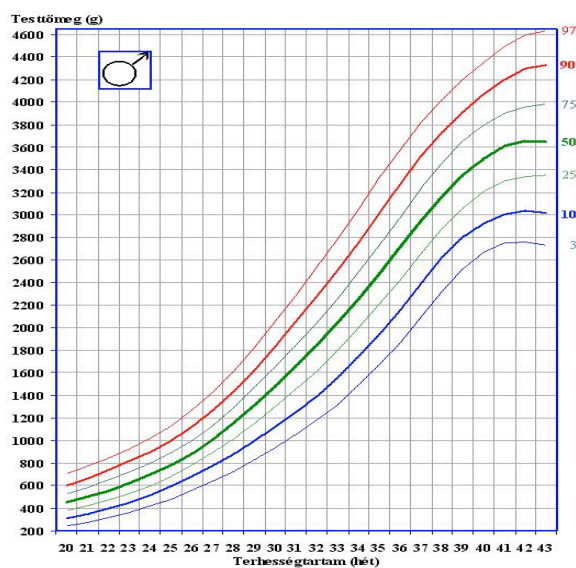
A magzati haskörfogat fokozott súlyozásával érhetőek el a legpontosabb súlybecslések, melyek hibahatára 10 percentilisen belüli (Manning és mtsai 1995, Smith és mtsai 1997, Snijder és Nicolaides 1994, Nahum és mtsai 2003).

Önmagában a súlybecslésnek, illetve a haskörfogat-mérésnek is jelentős prediktív értéke van, hiszen az 5 percentilis alatti haskörfogathoz alacsony magzati pH és pO₂ társul (Sneijder és Nickolaides 1994).

A korábbi ellentmondásos ajánlásokkal szemben, miszerint a 3-4 hetes biometriai követés hatékonyabb, a gyakorlatban a kéthetente történő súlybecslés honosodott meg. Két héten belüli magzati biometria mérés, a mérési hibák összeadódása miatt nem ad érdemi információt a köztes magzati növekedési ütemre, ezért nem javasolt (Divon és mtsai 1986, Mongelli és mtsai 1998).

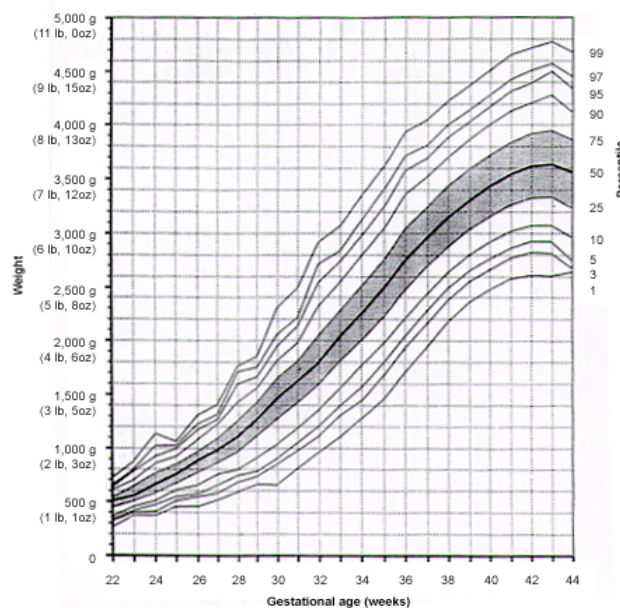
2.2.7.4. Ultrahang súlypercentilis táblázatok

A magzati méretek illetve az ezekből számított magzati súlybecslés terhességi kornak való megfelelésére számos országos (1. ábra, 2 ábra) és régiós percentilisgörbe született világszerte:



Ábra 1: Fiúk kiegyenlített születési súlypercentilis görbéi, Magyarországon¹

¹ Forrás: Papp Zoltán: A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve, Semmelweis Kiadó, Bp, 2007., 239. old.



Ábra 2: Kiegyenlített súlypercentilis görbe, Amerikai Egyesült Államok²

Ezen percentilis görbék azonban sem a területi különbségeket sem az utóbbi három évtizedben bekövetkezett átlagos születési súlynövekedést nem veszik figyelembe. Az ebből adódó hibalehetőség kiküszöbölésére javasolta Gardosi és mtsai 1992-ben, az anyai méretek, az etnicitás és paritás figyelembevételét, és így a görbék egyénre szabását. Magyarországon pontos, a roma etnikumú magzatokra vonatkoztatott percentilisgörbék kerültek közlésre ((Papp Z.(szerk) A szülészet nőgyógyászat tankönyve 2007). Bár globális képlet is született, napi gyakorlatban nem nyert teret (Mikolajczyk és mtsai 2011).

2.2.7.5. A magzatvíz mennyiségének ultrahangos meghatározása

A magzatvíz mennyiségének ultrahang vizsgálattal történő szemikvantitatív módszerei közül napjainkban a *Phelan* és munkatársai által 1987-ben bevezetett AFI (amnionic fluid index) mérés a legelfogadottabb (*Phelan* és mtsai 1987). Ennek alapján a méhür négy quadransában mért echomentes területek vertikális átmérőjének összege által megadott érték kórosan alacsony - vagyis a látott kép megfelel olygohydramnionnak, ha az AFI összértéke 8 cm alatti, vagy a legnagyobb echomentes terület vertikális átmérője 2 cm alatti. A kórosan kevés magzatvíz, oligohydramnion és a méhen belüli növekedési elmaradás kapcsolata régről ismert, IUGR esetén mintegy 80-90%-ban áll fent átlagnál kevesebb, illetve kórosan kevés

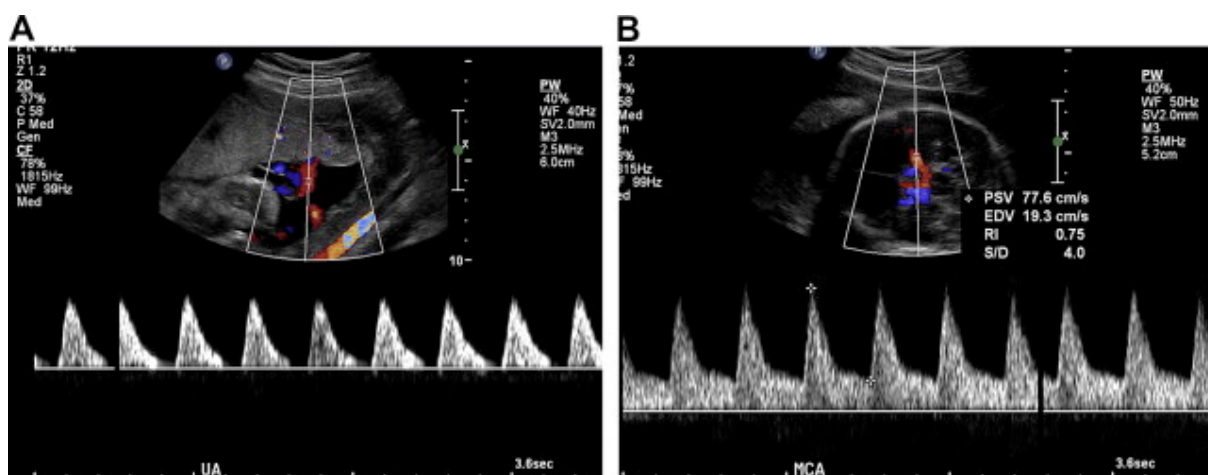
² Forrás: David P és mtsai, Am Fam Physician. 1998 Aug 1;58(2):453-460.

magzatvíz. Az esetleges magyarázatok között szerepel a csökkenő tüdőkeringés miatt kevésbé termelődő magzatvíz, illetve a károsodó magzati vesekeringés és hypoxia okán csökkenő magzati GFR és a következményes további magzatvíz mennyiség csökkenés (Nicolaides és mtsai 1990). Az oligohydramnion mértéke párhuzamosan változik a perinatális mortalitási mutatókkal, így bizonyos prediktív értékkel is bír (Manning és mtsai 1995).

2.2.7.6. Doppler-flowmetria-áramlásmérés

Az ultrahangos keringésvizsgálatok lényege, hogy a magzati vérkeringésben bekövetkező változások és a magzati állapotot alapvetően jellemző sav-bázis értékek között szoros összefüggés mutatható ki. A magzati állapotdiagnosztika más vizsgálati módszereinek hatékonyságához viszonyítva, mint a biofizikális profil, nonstress teszt vagy ezek együttes alkalmazása, a Doppler keringésvizsgálat egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult (Alfirevic és mtsai 2010). Különösen igaz ez az IUGR eseteiben, ahol a szokásos antepartum vizsgálati protokoll arteria umbilicalis Doppler-vizsgálattal kiegészítve a perinatális mortalitás 29%-kal csökkenthető (Giles és mtsai 1993, Alfirevic és mtsai 2010) így napjainkra jogosan vált ez a vizsgálat az intrauterin retardatióban szenvedő magzatok állapotának megítélésében „golden standard”-á. (Alfirevic és mtsai 2010).

A Doppler-vizsgálat a kórokra is magyarázatot ad, hiszen az umbilicalis arteria növekvő ellenállása a kóros Doppler-hullámforma lepényi elégtelenséget, illetve következményes magzati gáz- és anyagcserezavart vetít elő. A vérben mérhető parciális oxigénnyomás csökkenésével és a szén-dioxid nyomás emelkedésével egy kompenzációs mechanizmus indul, mely a keringés teljes átrendeződésében nyilvánul meg. Elsődlegesen az agy, a szív és a mellékvesék keringésének változatlanságára törekszik a szervezet, a splanchnikus és perifériás területek rovására (3. ábra). Ezt nevezzük „brain-sparing effect”-nek, agyi keringésvédő hatásnak (Linqvist és mtsai 2005).



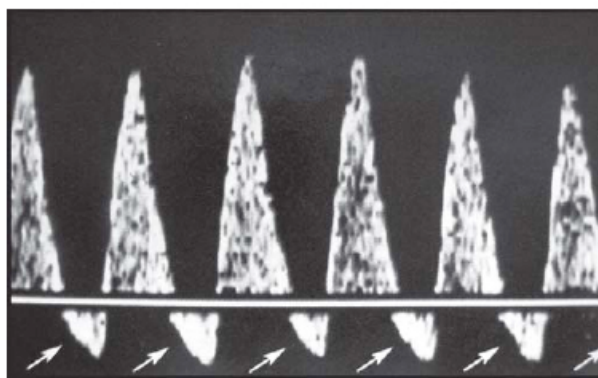
Ábra 3: Placentáris elégtelenség Doppler-flowmetriás jelei

Magyarázat: (A) Diastolés blokk az arteria umbilicalisban (B) kompenzatórikus fokozott áramlás az arteria cerebri mediában³

A szuboptimális méhen belüli környezethez való alkalmazkodás mértéke jellemezhető az úgynevezett cerebroplacentáris aránnyal- (cerebroplacental ratio (CPR)), mely az arteria cerebri media és az arteria umbilicalis pulsatilitási indexeinek aránya és 87%-os specificitással, illetve 61%-os szenzitivitással bír a kóros perinatális kimenetelre nézve (Institute of Obstetricians and Gynecologists, RCPI, Clinical Practice Guideline 2014).

A splanchnikus területeken bekövetkező kompenzációs erősszehúzódnak olyan mértéket is elérhet, hogy a jobb szívfél többletterhelése miatt, a kardiális kompenzációs mechanizmus kimerül és diasztolé alatt a vizsgált érben az áramlás megszűnik. Még súlyosabb esetben „reverse flow” jelenik meg, vagyis a véráramlás iránya megfordul (4. ábra). Az arteria umbilicalisban detektálható hiányzó véráramlás vagy reverse flow egyértelműen emelkedett perinatális mortalitással társul (Pardi és mtsai 1993, Nicolaides és mtsai 1988, Bilardo és mtsai 1990).

³ Forrás: Lulla C és mtsai, J Obstet Gynecol India Vol. 60, No. 4 : July / August 2010 pg 301 - 311



Ábra 4: Reverz áramlás distole idején az arteria umbilicaliban⁴

Számos tanulmány egyetért abban, hogy az arteria umbilicalis keringésének vizsgálatával idejében azonosíthatóak a magas kockázatú méhen belüli növekedésben elmaradott magzatok, ugyanakkor a korai kezdetű IUGR eseteiben a vénás rendszerben, elsősorban a ductus venosusban bekövetkező típusos hullámforma elváltozások pontosabban előrejelzői a magzati mortalitásnak (Baschat és mtsai 2007, Hecher és mtsai 2001, Ferrazzi és mtsai 2002, Hecher és mtsai 1995). A vizsgált paraméterek közül a ductus venosus áramlási paraméterei korreláltak leginkább a keringés eltéréseivel akár már a biofizikális profil eltérései előtt egy héttel jelezve a kóros keringést. Ugyanakkor ezek az eltérések nem minden retardált magzatra jellemzőek (Rizzo és mtsai 1995, Hecher és mtsai 1995, Baschat és mtsai 2004, Ghidini 2007, Arabin és mtsai 1987, Veille és mtsai 1989, Gramellini és mtsai 1992, Bahado-Singh és mtsai 1999) így általánosságban a klinikai protokollok nem javasolják szélekörű szűrésre (ACOG PB 2013).

Az anyai arteria uterinák terhesség alatti vizsgálata az uteroplacentáris keringés viszonyainak szűrésére alkalmas. Élettani terhességekben a 20. hét körül az arteria uterinák ellenállása fokozatosan és progresszíven csökken, ennek hullámformán jelentkező megnyilvánulása az úgynevezett korai diasztolés kimélyülés eltűnése. Ennek perzisztálása így az uteroplacentáris keringés beszűkülését jelzi, mely ugyanakkor elsősorban preeclampsia esetében bír értékkel, méhen belüli növekedési elmaradás eseteiben kevésbé (Cnossen és mtsai 2008, Lunell és mtsai 1992).

⁴ Forrás: saját anyag

2.2.8. A méhen belüli növekedési visszamaradás megelőzése

Mivel a méhen belüli növekedési visszamaradás ismétlődési kockázata 23%-ra tehető (Ananth és mtsai 2009, Surkan és mtsai 2004), az elsődleges feladatot az ismert, felderített anyai, környezeti okok megszüntetése, kezelése jelenti. A gyógyszeres kezelés beállítása, a környezeti hatások, mint dohányzás kiküszöbölése alapvető fontosságú. Ugyancsak hangsúlyozandó az érintett várandósok fokozott gondozása, vizsgálataikban kiemelve a gyakori és Doppler áramlásvizsgálattal kiegészített ultrahang vizsgálatok jelentőségét.

Számos kísérlet történt olyan speciális étrend kidolgozására, mely segíthet a magzat méhen belüli növekedési elmaradásának megelőzésében. Így vizsgálták az alacsony sóbevitel szerepét, a halban gazdag zöldség-gyümölcs diétát, a vas, a cink, a magnézium, és a D-vitamin szupplementációt, azonban egyikük sem váltotta be a hozzáfűzött reményeket ezen a téren.

Egészen új metaanalízisek szerint, melyek a terhesség idején szedett kiegészítő folsav hatásait vizsgálták, szignifikánsan csökkenthető az IUGR előfordulása már a fogantatás előtt elkezdett folsav szupplementációval (Hodgetts és mtsai 2015).

Az uteroplacentáris keringés szempontjából az anyai fekvés, ágynyugalom ideális körülményeket teremt a fokozott fizikai aktivitással együtt járó, csökkenő magzati oxigén és tápanyagellátást okozó állapottal szemben. Ezért, bár az anyai fektetéssel kapcsolatosan korábban számos ellentmondó vélemény látott napvilágot, és napjainkban sincs egyértelműen elfogadott bizonyíték arra nézve, hogy a terhesek otthoni vagy az intézeti fektetése segítene a növekedési elmaradás megelőzésében (Say és mtsai, 1996), a méhen belüli növekedési elmaradással szövődött terhességekben az anyai fektetés uteroplacentáris keringésre gyakorolt pozitív hatása mindenképpen kihasználható a klinikai gyakorlatban. Hasonlóan jótékony hatású lehet az infúziós glukózpótlás, mely az IUGR-el obligát módon társuló magzati hypoinsulinaemiát és alacsony vércukorszintet kezeli, elősegítve a fokozott magzati súlynövekedést, ugyanakkor csökkentve a retardatio mértékét és így javítva a perinatális kimenetelt. A korábban retardált újszülötteknek életet adó anyák esetében, akiknél méhlepényi ok volt sejthető, preventíven alkalmazott alacsony dóziszú aspirin-kezelés, a lepényi elégtelenséget megelőzésében hatékony lehet (Leitich és mtsai 1997). A hatékonyság akkor igazán látványos, ha a kezelés a 16. hét előtt kezdődött. (Roberge és mtsai 2013). A hiányzó újszülöttekre vonatkozó adatokra tekintettel, a lepényi diszfunkció esetén egyébként

hatékony LMWH rutinszerű alkalmazására nem született protokolláris javaslat (Dodd és mtsai 2013).

2.2.9. A méhen belüli növekedési visszamaradás kezelése, utánkövetés

A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő magzat világra segítésének optimális időpontja tekintetében egységes, elfogadott protokoll nem áll rendelkezésre. A koraszülöttségből adódó morbiditás, valamint az esetleges várakozással fokozódó, kritikus hypoxiával összefüggő magzati veszélyállapot viszonyában az ideális születési időpontot egyénileg kell meghatározni a rendelkezésre álló összes magzati állapotdiagnosztikai lehetőség, a nonstress tesztek, biofizikális profil és a magzati keringés ultrahangos Doppler vizsgálatának eredményei alapján (Baschat és mtsai 2007).

Új, még részben le nem zárult nagy randomizált, multicentrikus tanulmányok első eredményei szerint az újszülöttkori morbiditási és mortalitási mutatók szignifikáns különbséget nem mutattak a terhesség azonnali és (szoros követés mellett) halasztott befejezése esetén (TRUFFLE, GRIT, Baschat és mtsai 2007). Ennek ellenére nem zárható ki, hogy a vizsgálatok lezárása után e megállapítással ellentétes konklúzió lesz levonható.

A fentiek fényében a klinikai ajánlások mentén, izolált méhen belüli növekedési elmaradás esetén a terhesség akár a 39. betöltött gesztációs hétig viselhető, míg a 34. hét kezdete és a 37. hét vége között befejezendő, amennyiben a magzati súlyelmaradás mellett egyéb, a korai posztnatális időszakot döntően befolyásoló tényező vagy tényezők is jelen vannak; így oligohydramnion, az arteria umbilicalison kóros keringés, anyai rizikófaktorok, betegségek állnak fenn. Természetesen a 34. hét előtti szülés ideálisan erre felkészült centrumban, a protokollok szerint szteroid profilaxist követően javasolt (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG PB 2013).

Tekintettel arra, hogy a méhen belüli növekedési elmaradás mögött végső kórokként az esetek döntő többségében a csökkent lepényi perfúzió, beszűkült uteroplacentáris keringés áll, ezen magzatok jóval sérülékenyebbek, a limitált kompenzációs tartalékuk miatt a változó körülményekkel szemben jóval kiszolgáltatottabbak, számukra jóval kedvezőbb és kíméletesebb az esetek döntő többségében a császármetszés útján való világrajövetel. Ezt a szemléletet tükrözik a nagy európai tanulmányok adatai, miszerint súlyos, keringési eltérésekkel kísért növekedési elmaradás esetén a császármetszés preferálandó. (TRUFFLE 97%, Baschat 98% illetve GRIT 85% császármetszés arány).

3. Célkitűzések

Vizsgálataim célja volt, hogy összehasonlítsam a méhen belüli retardatioval járó terhességekből származó méhlepények TGF- β 1- és EGF-génexpressziós mintázatát eutróf terhességekből származó szövetminták hasonló értékeivel és ezzel hozzájáruljak a TGF- β 1 és az EGF gén méhen belüli növekedési visszamaradásban játszott kóroki szerepének tisztázásához. A génexpressziós vizsgálatok eredményeit a rendelkezésre álló klinikai információk viszonyában értékeltük. Az anyai életkor, a született magzatok nemi megoszlása, a várandósság alatti anyai súly- és Body Mass Index-változás adatai lehetőséget adtak a génexpressziós eredmények gyakorlat-orientált értelmezéséhez.

Vizsgálataim céljául a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Hogyan alakult a placentaris TGF- β 1 gén expressziós aktivitása intrauterin retardáció esetén az eutróf növekedésű terhességekből származó méhlepény-minták TGF- β 1 génexpressziós aktivitásához viszonyítva?
2. Mutatott-e összefüggést a TGF- β 1 gén méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
3. Mutatott-e összefüggést a TGF- β 1 gén expressziós aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?
4. Hogyan alakult a placentaris EGF gén expressziós aktivitása intrauterin retardáció esetén az eutróf növekedésű terhességekből származó méhlepény-minták EGF génexpressziós aktivitásához viszonyítva?
5. Mutatott-e összefüggést az EGF-gén méhlepényi aktivitása a magzat nemével?
6. Mutatott-e összefüggést a EGF-gén expressziós aktivitása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokával?
7. Hogyan alakult a méhen belüli retardációban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?
8. Volt-e szignifikáns különbség a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében? Az anyai életkort korcsoportok szerint vizsgálva azonosítható-e szignifikáns különbség?
9. Hogyan alakult a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés intrauterin retardatio és eutróf magzati növekedés esetén?

4. Anyag és módszer

Beteganyag

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetemen kezelt 101, méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzat születésekor nyert lepényszöveti minta EGF- és TGF- β 1-génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születése során nyert lepényminta génexpressziós eredményeihez. (Mint hogy a dolgozatomban alapjául szolgáló kutatás egy nagyobb, a méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai hátterét vizsgáló kutatássorozat része, így a beteganyag más placentaris génexpressziós aktivitást vizsgáló kutatások és tudományos dolgozatok tárgyául is szolgált. Ennek megfelelően a klinikai adatok /életkor, nemi megoszlás, testsúly- és Body Mass Index-változás stb./ e különböző tudományos munkákban észlelhető azonossága, e tény következménye.) Az anyai életkor, a terhesség alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás (Body Mass Index) is elemzésre kerültek. Az intrauterin retardáció diagnosztikus kritériumának a magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A kórképet súlyossága alapján két csoportba osztottuk; a magzati súly nemnek és terhességnek megfelelő 0-5 percentilis közti eseteiben súlyos, 5-10 percentilis közötti eseteiben pedig enyhébb növekedési visszamaradást definiáltunk. A kórisme felállításakor az ultrahang-vizsgálattal mért magzati haskörfogát (abdominal circumference; AC) hasonló terhességi korú eutróf magzatok haskörfogatához történő viszonyítása lényeges diagnosztikus szempontot jelentett. A méhen belüli retardáció okaként a placenta funkciózavarát feltételeztük; erre a méhen belüli fertőzések, kromoszóma-rendellenességek, egyéb magzati fejlődési rendellenességek, anyai alultápláltság, többes terhesség, illetve lepényi rendellenességek kizárását követően került sor.

A minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció. A terhességek befejezésére a klinikai adatok mérlegelését követően per vias naturales, illetve császármetszés révén –vegyesen- került sor.

A lepényből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont terhesek következő demográfiai és terhességre, szülésre vonatkozó klinikai adatait gyűjtöttük össze: 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 a terhesek írásos beleegyezése alapján került sor.

RNS tisztítás és cDNS szintézis

A méhlepény mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Research) segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük; koncentrációját NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop) határoztuk meg. A reverz transzkripciót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, majd az enzimet 70°C -on 15 percig inaktívtuk.

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 primerek szekvenciáit a *1. táblázat* tartalmazza). A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol, gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl végtérfogatban végeztük el. Minden valósídejű PCR reakcióra MX3000 Real-time PCR (Stratagen) készülék segítségével a következő program szerint került sor: 40 ciklus, 95°C-on denaturálás 15 másodpercig, 60 °C-on primer-bekapcsolódás, láncosszabbítás és detektálás 60 másodpercig. A vizsgált gén relatív expresszióját a humán *β-actin* génhez normalizáltuk.

Statisztikai elemzés

A lepenymintákon az EGF és a TGFβ gén expressziós értékeinek kiszámításához kétmintás t próbát alkalmaztunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok meghatározására Welch-Satterhwaite korrekció segítségével került sor. A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük: (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke >1, p<0,05; (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke <-1, p<0,05; (3) működésében nem változott:

ha a számított adat Ln értéke $<1, >-1$, $p < 0,05$. Minden statisztikai kiértékelésre GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtunk.

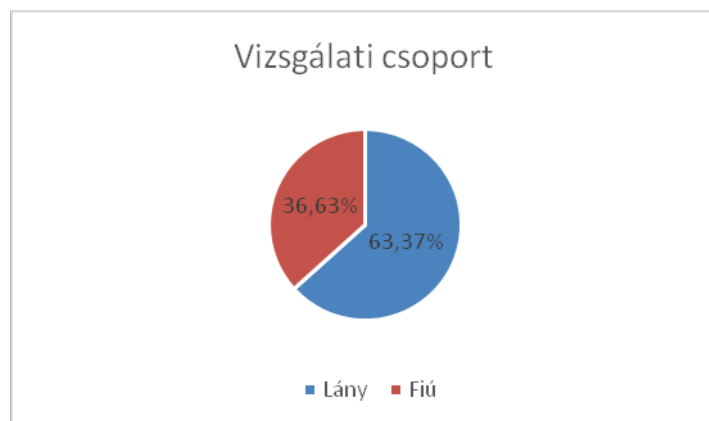
A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez szükséges matematikai modelleket az Spss-program csomag felhasználásával alakítottuk ki. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót - dichotóm függő változóink miatt -, variancia analízist és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p < 0,05$ érték esetén láttunk igazoltnak.

A logisztikus regressziót azt tette lehetővé, hogy az egyéneket egymástól függetlenül, random módon választottuk a mintába, illetve hogy legalább tíz esemény jutott minden vizsgált változóra. Az SPSS görbeillesztési (curve estimation) és a lineáris regresszió (linear regression) eljárásai közül azért választottuk az utóbbit, mert az előbbi csak egy független változót enged meg, míg a második több független változót is kezelhet (megjegyzés: a görbeillesztés nemlineáris viszonyokat is kezelhet, míg a lineáris regresszió csak lineárisokat). Az ANOVA elemzés (varianciánaalízis) segítségével az átlagra gyakorolt hatást tudtuk vizsgálni.

5. Eredmények

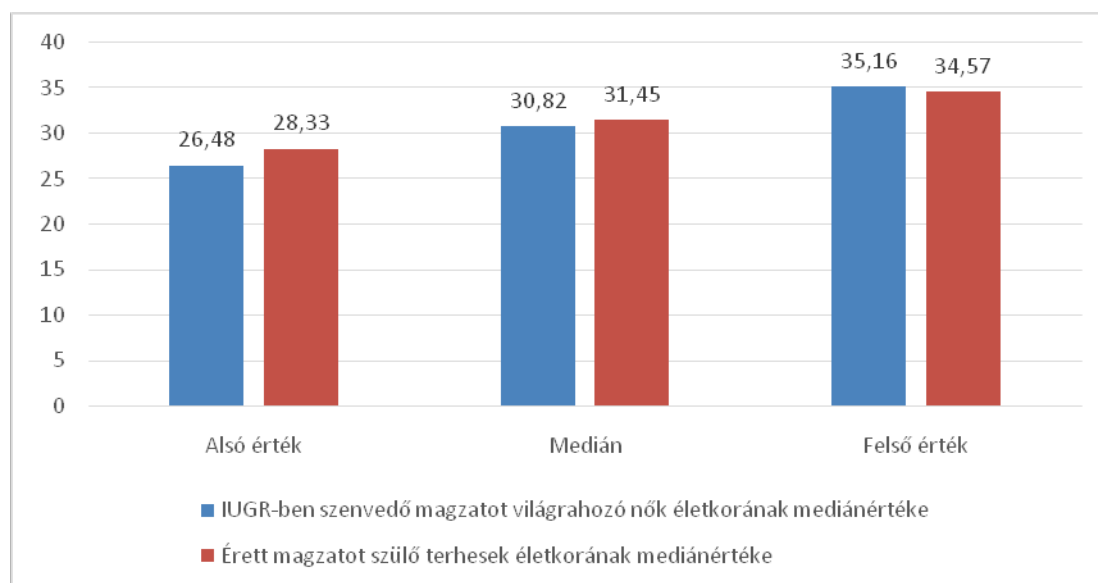
5.1. Klinikai adatok

A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzattól a fiú-leány arány 0.58-nak (5. ábra) (leány: 64; fiú: 37), míg a kontrollcsoportban 1.09-nek adódott (fiú: 73 leány 67); ez szignifikáns különbségnek felel meg ($p < 0.05$).



Ábra 5: A méhen belüli retardációban szenvedő magzatok nemi megoszlása

Az IUGR-ben szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.82 ± 4.34 évnek (6. ábra), míg az érett magzatot szülő terhesek esetén 31.45 ± 3.12 évnek bizonyult ($p > 0.05$).



Ábra 6: IUGR-ban szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértékei

Amennyiben az anyai életkort korcsoportokra bontva vizsgáltuk, szignifikáns különbség igazolódott. A 35-44 év közötti életkorú terhesek terhességeiben szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a méhen belüli magzati retardáció előfordulása, mint a fiatalabb korcsoportba tartozó terhesek körében (1. táblázat).

		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

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

A vizsgálat során összehasonlított érett és intrauterin retardált magzatokat viselő terhesek terhesség alatti súlygyarapodása, illetve Body Mass Index-ük (BMI) változása szignifikáns különbséget mutatott (2. táblázat) ($p < 0.05$).

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

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

Érett magzatot viselő terhesek esetén az átlagos terhesség alatti súlygyarapodás 14,8 kg-nak, míg retardált magzatokat viselő várandósoknál 10,9 kg-nak bizonyult. Ugyanakkor a Body Mass Index változása az eutróf magzatot viselő gravidákl 5,3-as értékével szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők körében 4,1-nek bizonyult.

5.2. Génexpressziós eredmények

5.2.1. TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)

A real-time PCR kísérletekben használt TGF- β 1 és β -Aktin primerek és szekvenciák (3. táblázat).

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
TGF-β1 (NM_000660)	5'-CCCAGCATCTGCAAAGCTC-3'	5'-GTCAATGTACAGCTGCCGCA-3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

Táblázat 3: A real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák

A TGF- β 1 gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli növekedési visszamaradással járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (4. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm$ SE(α)	Ln 2 ^{α}	p	Génexpressziós változás
TGF-β1	0,24 $\pm$ 1,02	0,16	0,07	Működésében nem változott

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

Táblázat 4: A TGF- β 1 gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő, illetve eutróf újszülöttektől származó lepényszöveti mintákon

Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest a TGF- β 1 működésváltozása nem volt megfigyelhető (Ln2 α : 0.16; $p=0.07$).

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi TGF- β 1 gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott ($\text{Ln}2\alpha$: -0.11; $p=0.05$) (5. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^a$	p	Génexpressziós változás
TGF- β 1	-0,17 $\pm$ 0,93	-0,11	0,05	Működésében nem változott

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

Táblázat 5: A TGF- β 1 expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban a lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságát illetően a génexpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényszövetek TGF- β 1-génaktivitása az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paraméteréhez képest nem mutatott szignifikáns különbséget ($\text{Ln}2\alpha$: 0.32; $p=0.06$) (6. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)$	$\text{Ln } 2^a$	p	Génexpressziós változás
TGF- β 1	0,47 $\pm$ 0,88	0,32	0,06	Működésében nem változott

$\alpha = \Delta C_{t_A} - \Delta C_{t_B}$; $\Delta C_{t_A} = C_{t_{\text{VEGF}}} - C_{t_{\text{kontroll gén}}}$ (5-10 percentilis IUGR méhlepény minta);

$\Delta C_{t_B} = C_{t_{\text{VEGF}}} - C_{t_{\text{kontroll gén}}}$ (0-5 percentilis IUGR méhlepény minta);

($n_A = 61$, $n_B = 40$), Kontroll gén β -aktin;

Táblázat 6: A TGF- β 1 gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis) a kevésbé súlyos esetekhez viszonyítva

5.2.2. EGF (epidermal growth factor)

A real-time PCR kísérletekben használt EGF és β -Aktin primerek és szekvenciák

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
EGF (NM_001963)	5'-AATACCGTTAAGATACAGTGTAGGCACTTTA-3'	5'-ATCACAACATCATTTGGCAAAATC-3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

Táblázat 7: A real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák

Az EGF gén expressziójának összehasonlítására 101 méhen belüli növekedési visszamaradással járó és 140 eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (8. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm$ SE(α)	$\ln 2^{\alpha}$	p	Génexpressziós változás
EGF	-1,54 $\pm$ 0,86	-1,06	0,04	Alulműködött

$n_{\text{eutróf}} = 140$; $n_{\text{IUGR}} = 101$; $\alpha = \Delta C_{t_{\text{eutróf}}} - \Delta C_{t_{\text{IUGR}}}$, Kontroll gén β -aktin;

Táblázat 8: Az EGF gén expressziós mintázatának alakulása IUGR-ben szenvedő, illetve eutróf újszülöttektől származó lepényszöveti mintákon

Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest az EGF alulműködése ($\ln 2^{\alpha}$: -1.54; $p=0.04$) volt megfigyelhető.

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi EGF gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott ($\ln 2^{\alpha}$: 0.44; $p=0.06$) (9. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)^{(C)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	p	Génexpressziós változás
EGF	$0,64 \pm 0,79$	0,44	0,06	Nem változott

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

Táblázat 9: Az EGF gén expressziós mintázatának alakulása intrauterin retardált fiú-újszülöttektől származó lepényszöveti mintákban az intrauterin retardált lány-újszülöttektől származó lepényszöveti minták génexpressziós aktivitásához képest

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságát illetően a génexpressziós vizsgálatok a 0-5 percentilis-tartományba eső magzatoktól származó lepényszövetek EGF-génaktivitása az 5-10 percentilis-tartományba eső magzatok hasonló paraméteréhez képest nem mutatott szignifikáns különbséget ($\text{Ln}2^{\alpha}$: -0.08; $p=0.05$) (10. táblázat).

Gén neve	α érték $\pm \text{SE}(\alpha)$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	p	Génexpressziós változás
EGF	$-0,12 \pm 0,65$	-0,08	0,05	Nem változott

$\alpha = \Delta C_{t_A} - \Delta C_{t_B}$; $\Delta C_{t_A} = C_{t_{\text{VEGF}}} - C_{t_{\text{kontroll gén}}}$ (5-10 percentilis IUGR méhlepény minta);

$\Delta C_{t_B} = C_{t_{\text{VEGF}}} - C_{t_{\text{kontroll gén}}}$ (0-5 percentilis IUGR méhlepény minta); ($n_A = 61$, $n_B = 40$),

Kontroll gén β -aktin;

Táblázat 10: Az EGF gén expressziós aktivitásának alakulása a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyos eseteiben (0-5 percentilis; B) a kevésbé súlyos esetekhez (5-10 percentilis; A) viszonyítva

6. Megbeszélés

Tudományos szempontból elfogadott álláspont, hogy a beágyazódás folyamata, majd később a méhen belüli magzati és lepényszöveti növekedés számos molekuláris és sejtszintű folyamat dinamikus összehangoltságának az eredménye (Knöfler és mtsai 2010). E folyamatsorozatban hormonon, citokinek és növekedési faktorok egyaránt részt vesznek. A növekedési faktorok közül az epidermal growth factor elsősorban a beágyazódás, illetve a lepényszövet terhesség alatti növekedésében játszik fontos szerepet. Az implantatio elősegítésében az endometrialis mirigysejtek által termelt EGF, VEGF, illetve LIF egyaránt részt vesznek (Calvo és mtsai 2004). A cytotrophoblast sejtek által termelt növekedési faktorok, különösen az EGF a lepény sejtjeinek adhaesióját, proliferációját segíti elő (Calvo és mtsai 2004). Korábbi vizsgálatok azt is igazolták, hogy az EGF a lepény hormontermelését is stimulálja (Bamea és mtsai 1990, Fondacci és mtsai 1994).

A vizsgálataink tárgyát képező, növekedési visszamaradással járó terhességekben a kórkép lepényi funkciózavarra volt visszavezethető. Ezekben az esetekben a működészavar pontos mibenléte nem volt azonosítható, ugyanakkor valószínű, hogy általában a lepényszövet méretének terhességi korhoz képesti visszamaradása vezet a magzat lassabb méhen belüli fejlődéséhez (Cellini és mtsai 2005). Az EGF génjének lepényszöveti alulműködése megfelel ennek a gondolatmenetnek, vagyis a lepényszövet lassabb gyarapodása összefüggésben állhat az epidermal growth factor csökkent termelődésével. Ennek alapján úgy tűnik, e gén a méhen belüli növekedési visszamaradás egyik lehetséges génszintű kóroki tényezőjének tekinthető.

Nyúlkísérletekben az EGF magzati fejlődésre gyakorolt stimuláló hatását is igazolták. E vizsgálatokban az amnialis folyadékba juttatott EGF igazoltan meggyorsította a nyúlembryo méhen belüli fejlődési ütemét (Buchmiller és mtsai 1993, Cunningham és Leveno 1995).

A méhen belüli retardációban szenvedő fiúmagzatok lepényszöveti EGF-gén a leánymagzatokéhoz képest működéskülönbséget nem mutatott, vagyis feltételezhető, az epidermal growth factor génjének lepényszöveti expresszióját a magzat neme nem befolyásolja. Érdekes e tényt szembeállítani a placentaris IGF-2 gén működésével melynek túlműködése méhen belül retardált fiúmagzatok esetén megfigyelhető volt (Börzsönyi és mtsai 2011).

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében az EGF expressziós mintázata különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága nem elsősorban az EGF-gén lepényi expressziójához, hanem sokkal inkább egyéb szempontokhoz köthető.

A vizsgált méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok főbb klinikai jellemzőit illetően kiemelésre érdemes a leánymagzatok szignifikáns túlsúlya, miként a kórkép 35 év feletti magasabb előfordulási gyakorisága is. Utóbbi eredményhez kapcsolható az a tény is, hogy más terhspathológiai kórképek (pl. koraszülés, terhességi cukorbetegség) gyakrabban fordulnak elő idősebb terhesek között (Hyttén és mtsai). Ugyancsak hangsúlyozandó, hogy a növekedési visszamaradásban szenvedő magzatot viselő várandósok terhesség alatti súly- és BMI-növekedése szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontrollesekben (Börzsönyi és mtsai 2011).

A méhen belüli növekedési visszamaradással világra jövő újszülöttek morbiditási és mortalitási mutatói lényegesen meghaladják az eutróf újszülöttek hasonló paramétereit. Ebből fakadóan az időben történő kórismézésen túl a kórkép előrejelzése, esetleges megelőzése érdemben járulna hozzá a kedvezőbb postnatalis kilátásokhoz. A méhen belüli növekedési visszamaradás összetett kóreredete gyakran megnehezíti a kórképet kiváltó ok(ok) azonosítását.

A TGF-beta családba tartozó növekedési faktorok, így a TGF- β 1 is fontos szerepet játszanak az endometrium beágyazódásra történő előkészítésében, vagyis a várandósság szempontjából már a terhesség előtt nagy élettani jelentőséggel bírnak. Minthogy kiemelten jelentős az endothelialis sejtek differenciálódásában játszott szerepük, ezért a méhfal megfelelő vérellátásának kialakításával lehetőséget teremtenek mind az embryo, mind a méh, mind a lepényszövet megfelelő növekedésére. Terminusközelben a lepényszöveti TGF β -1 a magzati növekedést már kevésbé stimulálja, ugyanakkor az extracelluláris matrix elemeinek termelését serkenti, amely a magzat számára szükséges élettani lepényfunkció kialakulásához nélkülözhetetlen (Schilling és mtsai 2000, Wyss-Coray és mtsai 1995).

Vizsgálataink a méhen belüli növekedési retardációban szenvedő magzatoktól nyert lepényszöveti mintákon a TGF- β 1 vonatkozásában génexpressziós funkcióváltozást nem igazoltak. Ezzel egybehangzó –igaz kisebb esetszám alapján nyert- kutatási eredményekről számol be több kutatócsoport kiemelve, hogy a TGF- β 1 feltehetően a koraterhességben játszik fontos szerepet, mind a magzati, mind a lepényi növekedésben (Lysiak és mtsai 1993, Vuckovic és mtsai 1992, Ando és mtsai 1998, Lyall és mtsai 1998, Simpson és mtsai 2002).

Todros és munkacsoportja eredményeinkkel ellentétben a méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességek teljes hosszában a TGF- β 1 fokozott expressziós aktivitását állapította meg, valószínűsítve, hogy a jelenség egy kompenzációs mechanizmus részeként értelmezhető, minthogy a TGF- β 1 az érfa simaizom-szövet proliferációját segíti elő, ami a lepényi keringés javításában játszhat szerepet (Todros és mtsai 2007).

Függetlenül a méhen belüli növekedési visszamaradás fennállásától, egyes vizsgálatok élettani terhességben is igazolták a TGF- β 1 aktivitásváltozásait; Dungy és mtsai élettani várandósságban a 17. és 34. terhességi héten észlelték a növekedési faktor expressziós maximumértékét (Dungy és mtsai 1991)

A vizsgálataink tárgyát képező, növekedési visszamaradással járó terhességekben a kórkép lepényi funkciózavarra volt visszavezethető. Ezekben az esetekben a működészavar pontos mibenléte nem volt azonosítható, ugyanakkor a lepényi keringés romlása biztosra vehető volt ezen terhességekben. A TGF- β 1 –egyéb hatásai mellett- az endothelsejtek stimulálása révén az érhalózat gyarapodását, s ezzel a keringési viszonyok javítását segíti elő. E hatása –miként azt irodalmi adatok is alátámasztják-, a terhesség korai szakaszában megfigyelhetők, ugyanakkor a méhen belüli növekedési visszamaradás szempontjából kitüntetett jelentőségű utolsó trimeszterben –ahogy azt vizsgálati eredményeink is alátámasztják- ez a mechanizmus már nem érvényesül. Valószínűsíthető tehát, hogy a TGF- β 1-ben rejlő, a lepényi keringést elősegítő kompenzációs mechanizmus az IUGR-rel járó terhességekben nem jelenik meg, vagyis az érproliferációt elősegítő hatás élettani terhességek első harmadában érvényesül, ám patológiás állapotokban, a várandósság későbbi időszakában már nem jelenik meg. Ugyanakkor az is megállapítható, hogy a TGF- β 1 aktív etiológiai szereppel a kórkép hátterében nem rendelkezik, hiszen erről csak esetleges placentaris alulműködése esetén beszélhetnénk.

A méhen belüli retardációban szenvedő fűmagzatok lepényszöveti TGF- β 1-gén a leánymagzatokéhoz képest működéskülönbséget –ahogy az várható volt- nem mutatott, vagyis feltételezhető, a transforming growth factor beta 1 génjének lepényszöveti expresszióját a magzat neme nem befolyásolja.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a TGF- β 1 expressziós aktivitása különbséget nem mutatott, vagyis az IUGR súlyossága nem elsősorban az TGF- β 1-gén lepényi expressziójához, hanem sokkal inkább egyéb szempontokhoz köthető.

A vizsgált méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő magzatok főbb klinikai jellemzőit illetően kiemelendő a leánymagzatok szignifikáns túlsúlya, miként a kórkép 35 év feletti magasabb előfordulási gyakorisága is. Utóbbi ténnyel párhuzamba állítható, hogy más terhespathológiai kórképek (pl. koraszülés, terhességi cukorbetegség) is gyakrabban fordulnak elő idősebb terhesek között (Cunningham és mtsai 1995). Ugyancsak hangsúlyozandó, hogy a növekedési visszamaradásban szenvedő magzatot viselő várandósok terhesség alatti súly- és BMI-növekedése szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a kontrollesetekben.

7. Következtetések

1. A TRF- β 1 gén placentáris aktivitása intrauterin növekedési retardáció esetén az eutróf méhen belüli növekedéshez képest szignifikáns változást nem mutatott. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 koraterhességben érvényesülő endothelsejt-proliferációt elősegítő hatása méhen belüli növekedési visszamaradással járó (pathológiás) terhességekben kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni.
2. A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi TGF- β 1 gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott. A magzati nem a TGF- β 1-aktivitás tekintetében nem bizonyult meghatározó jelentőségűnek.
3. Az intrauterin retardáció súlyossági foka tekintetében a TRF- β 1 gén méhlepényi génexpressziója szignifikáns különbséget ugyancsak nem igazolt, a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták TGF- β 1 génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott.
4. Anyagunkban a méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó lepényszövetekben az EGF génaktivitása szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az eutróf magzatok méhlepényi EGF-expressziós aktivitása. Az EGF génjének placentaris alulműködése megfelel annak a feltételezésnek, hogy a méhlepény-szövet lassabb gyarapodása összefüggésben állhat az epidermal growth factor csökkent termelődésével. Ennek alapján e gén a méhen belüli növekedési visszamaradás egyik lehetséges génszintű kóroki tényezőjének tekinthető.
5. A méhen belüli növekedési visszamaradással járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi EGF gén expressziója nemtől függő szignifikáns különbséget nem mutatott. A magzati nem az EGF-aktivitás tekintetében nem bizonyult meghatározó jelentőségűnek.
6. A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossági fokát illetően a 0-5 percentilis-tartományba eső újszülöttektől származó lepényszöveti minták EGF génexpressziós aktivitása szignifikáns különbséget az 5-10 percentilis-tartományba eső újszülöttekhez képest nem mutatott. Ez azt valószínűsíti, hogy a növekedési elmaradása mértéke a placentaris génexpresszió tekintetében nem bír érdemi jelentőséggel.

7. Vizsgálatainkban a méhen belüli növekedési visszamaradás leányokban szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint fiúkban. Ez feltételezhetően az esetszám következménye, nem vezethető vissza kórélettani-epidemiológiai összefüggésekre.
8. A méhen belüli növekedési retardációban szenvedő újszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke és az eutróf újszülöttet szülő gravidák életkori mediánértéke között szignifikáns különbséget nem mutatkozott, ugyanakkor az anyai életkort korcsoportok szerint vizsgálva 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.
9. A méhen belüli növekedési visszamaradás gyakrabban fordult elő a kismértékű (3-9 kg), illetve az átlagost meghaladó fokú (14-17 kg) várandósság alatti súlygyarapodás esetén, 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.

8. Összefoglalás

A méhen belül retardált újszülöttektől származó lepényszövetekben a TGF- β 1 gén aktivitása az eutróf magzatokéhoz képest nem változik meg. Ennek feltehető magyarázata, hogy a TGF- β 1 által koraterhességben élettani módon érvényesülő endothelsejt-proliferációt elősegítő hatása (Lash és mtsai 2012), IUGR-rel járó (pathológiás) terhességekben kompenzációs mechanizmusként nem tud érvényre jutni. Ebből fakadóan kijelenthető, hogy a TGF- β 1 a méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásában közvetlen módon nem játszik szerepet. A méhen belül retardált fiú és leánymagzatok lepényszöveti TGF- β 1 génaktivitása között szignifikáns különbség nem igazolódott. A retardáció súlyossági foka tekintetében a TRG- β 1 gén méhlepényi génexpressziója szignifikáns különbséget ugyancsak nem igazolt.

IUGR-ben szenvedő újszülöttektől származó lepényszövetekben az EGF génaktivitása alacsonyabb, mint az eutróf magzatok hasonló génjeinek lepényszöveti aktivitása. Ennek feltehető következménye, hogy méhen belüli növekedési visszamaradás esetén a méhlepény mérete gyakran elmarad az adott terhességi korra jellemző placenta-mérettől, s ez funkciózavar kialakulásához vezethet. A méhen belül retardált fiú és leánymagzatok lepényszöveti EGF génaktivitása között szignifikáns különbség nem igazolódott. A retardáció súlyossági foka tekintetében a vizsgált gén placentáris génexpressziója szignifikáns különbséget ugyancsak nem igazolt.

Magzati méhen belüli növekedési visszamaradás 35 év feletti anyai életkor esetén gyakrabban fordul elő. Kialakulásának valószínűsége összefüggést mutat a gravida terhesség alatti testsúly- és BMI-növekedésével, illetve az anyai születési súly nagyságával.

9. Irodalomjegyzék

1. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ* 1988;297:1026–7.
2. Agata KB, Anita S, Urszula KK et al. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol.* 2009; 80: 652-656
3. Aherne W, Dunnill MS: Morphometry of human placenta. *Br Med Bull* 22:1, 1966
4. Alan H, Lauren N, (eds): *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 9th edition, Lange, 16. chapt., 2003
5. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007529.
6. Alfrevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001450. DOI: 10.1002/14651858.CD001450.pub3.(Meta-analysis)
7. Alkalay AL, Graham JM Jr, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol* 1998;18:142–51.
8. Allaire DC, Ballenger KA, Pocos SR et al. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96: 271-276
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013
10. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev* 2009;85:653–8.
11. Ando N, Hirahara F, Fukushima J, et al. Differential gene expression of TGF-beta isoforms and TGF-beta receptors during the first trimester of pregnancy at the human maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40: 48-56.

12. Arabin B, Bergmann PL, Saling E. Simultaneous assessment of blood flow velocity waveforms in uteroplacental vessels, the umbilical artery, the fetal aorta and the fetal common carotid artery. *Fetal Ther* 1987;2:17–26.
13. Arthur HM, Ure J, Smith AJ et al. Endoglin, an ancillary TGF-beta receptor, is rerquired for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000; 217: 42-53
14. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I et al. Insulin-like growth factors (IGF) I and II in humanfetal plasma and relationship to gestational age and fetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 558-563
15. Asvold BO, Vatten LJ, Romundstad PR et al. Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 630-639
16. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R,Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36:243–8.
17. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM,Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births:etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol* 2005;25:631–7.
18. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:750–6.
19. Barel O, Maymon R, Vaknin Z, Tovbin J, Smorgick N. Sonographic fetal weight estimation - is there more to it than just fetal measurements?. *Prenat Diagn.* Oct 4 2013;[
20. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:270–83.
21. Barker ED, McAuliffe FM, Alderice F, UnterscheiderJ, Daly S, Geary MP et al. The Role of growth trajectories to identify fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 122:248-54, 2013

22. Barnea ER, Feldman D, Kaplan M et al. The dual effect of epidermal growth factor upon chorionic gonadotropin secretion by the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 71: 923-928
23. Barrio E, Calvo MT, Romo A et al. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 3: 451-456
24. Barut F, Barut A, Gun BD et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol*. 2010; 5: 24-26
25. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253–261
26. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:111–8.
27. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 71:159, 1967
28. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand* 1992;86:555–7.
29. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341: 339-341
30. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:115–20.
31. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy Z et al. 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. *J Perinat Med* 2011; 39: 701-707
32. Börzsönyi B, Demendi C, Pajor A et al. Gene expression patterns of the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth

- restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 12-17
33. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr et al. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 347-350
 34. Briana DD, Liosi S, Gourgiotis D et al. Fetal concentrations of the growth factors TGF- α and TGF- β 1 in relation to normal and restricted fetal growth at term. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):157-61. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.005
 35. Buchmiller T, Shaw K, Choupourian H et al. Effect of transamnionic administration of epidermal growth factor on fetal rabbit small intestinal nutrient transport and disaccharidase development. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1239-1244
 36. Budd R. Activation induced cell death. *Curr Opin Immunol*. 2001; 13: 356-362
 37. Bujalska I, Shimojo M, Howie A, Stewart PM. Human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue. *Steroids* 1997; 62: 77-82
 38. Calvo MT, Romo A, Gutierrez JJ et al. Study of genetic expression of intrauterine growth factors IGF-I and EGFR in placental tissue from pregnancies with intrauterine growth retardation. *J Pediatr Endocrinol metab* 2004; 17: 445-450
 39. Campbell S, Thoms A: Ultrasound measurement of fetal head to abdomen circumference ratio in the assesment of growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 84:165, 1977
 40. Cellini C, Xu J, Arriaga A & Buchmiller-Crair TL 2004 Effect of epidermal growth factor infusion on fetal rabbit intrauterine growth retardation and small intestinal development. *Journal of Pediatric Surgery* 39 891–897
 41. Cellini C, Xu J., Buchmiller-Crair T. Effect of epidermal growth factor on small intestinal sodium/glucose cotransporter expression in a rabbit model of intrauterine growth retardation. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1892-1897
 42. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 135-144

43. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, et al. Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity. *Am J Perinatol* Apr 16 2013.
44. Chen CP, Bajoria R, Aplin JD. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 764-769
45. Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol* 2000;95:856–60.
46. Cirelli N, Moens A, Lebrun P et al. Apoptosis in human term is not increased during labour but can be massively induced in vitro. *Biol Reprod* 1999; 61: 458-463
47. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of postterm births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758–62.
48. Cliver SP, Goldenberg RL, Lutter R, et al: The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* 85:625, 1995
49. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(6):701-11.
50. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1722S-1731S
51. Cohen S 1962 Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *Journal of Biological Chemistry* 237 1555–1562.
52. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453-9
53. Cunningham FG, Leveno KJ. Childbearing among older women--the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 1995; 333: 1002-1004
54. D'Souza SW, Black P, Richards B: Smoking in pregnancy: Associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. *BMJ* 282:1661, 1981

55. Dackor J, Li M, Threadgill DW. Placental overgrowth and fertility defects in mice with a hypermorphic allele of epidermal growth factor receptor. *Mamm Genome*. 2009; 20:339–349.
56. Dadi TD, Li MW, Lloyd KC. EGF and TGF- α supplementation enhances development of cloned mouse embryos. *Cloning Stem Cells*. 2007; 9:315–326.
57. Daher S, Guimarães AJ, Mattar R et al. Bcl-2 and Bax expressions in pre-term, term and post-term placentas. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 172-178
58. Damsky CH and Fisher SJ: Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol* 10: 660-666, 1998.
59. De Falco M, De Luca L, Acanfora F et al. Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J*. 2001; 33: 421-425
60. de Onis M, Blossner M, Villar J: Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr*, 52(Suppl 1):S5-15., 1998
61. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M et al. Clinical review 89: Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*.1997; 82: 2021-2026
62. Debieve F, Pampfer S, Thomas K. Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2000; 6: 743-749
63. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem*. 2007; 109: 257-265
64. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:417–26.
65. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93–104
66. Diplas AI, Lambertini L, Lee MJ et al. Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas. *Epigenetics* 2009; 4: 235-240

67. Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, Manning FA, Platt LD. Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1197–201.
68. Djurovic S, Schjetlein R, Wisløff F et al. Plasma concentrations of Lp(a) lipoprotein and TGF-beta1 are altered in preeclampsia. *Clin Genet.* 1997; 52: 371-376
69. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 24;7:
70. Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH. Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jul;163(1 Pt 1):158-61
71. Droste S. Fetal growth in aneuploid conditions. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):119-25
72. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80–9.
73. Dungy LJ, Siddiqui TA and Kahn S (1991) Transforming growth factor- β expression during placental development *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165 853–857
74. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, et al: Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 85:361, 1995
75. Economides DL, Crook D, Nicolaides KH: Hypertriglyceridemia and hypoxemia in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 162:387, 1990
76. Economides DL, Nicolaides KH. Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989b; 160: 385-389
77. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1042–9.
78. Elhawary TM, El-Bandary AS, Demerdash H. Maternal serum endoglin as an early marker of preeclampsia in high risk patients. *Int J Women Health* 2012; 4: 521-525

79. Endo H, Okamoto A, Yamada K et al. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med*. 2005; 16: 79-84
80. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, Savitz DA, Chanock SJ. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1231.e1-11
81. Ethridge JK Jr, Louis JM, Mercer BM. Accuracy of fetal weight estimation by ultrasound in periviable deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Sep 19 2013;
82. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn* 1989;9:255–69
83. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9: 669-676
84. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 795-803
85. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140–146.
86. Fitzsimmons J, Droste S, Shepard T, et al: Growth failure in second trimester fetuses with trisomy 21. *Teratology* 42:337, 1990
87. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R et al. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth restriction. *J Clin Invest* 1994; 93: 1149-1155
88. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot P, Nessmann C & Evain-Brion D 1994 Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Investigation* 93:1149–1155
89. Forbes K & Westwood M 2008 The IGF axis and placental function: a mini review. *Hormone Research* 69 129–137
90. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-12

91. Frigoletto F: Diagnostic Ultrasound Imaging in Pregnancy. Pub No.84667. Washington, DC, US Dep. of Health and Human Service, National Institutes of Health, 1986
92. Gainer J, Alexander J, McIntire D, et al: Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Presented at the 25th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, Reno, Nevada, February 7–12, 2005
93. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts, *Lancet* 339:283, 1992
94. Gardosi J, Francis A: Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol* 106:309, 1999
95. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):28.e1-8.
96. Getahun D, Ananth CV, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:499–507
97. Geva R., Eshel R., Leitner Y. Memory functions of children born with assymetric intrauterine growth restriction. *Brain Res* 2006; 1117: 186-194
98. Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction: a test in search of a purpose? *Obstet Gynecol* 2007;109:250–2.
99. Giannopoulos G, Jackson K, Tulchinsky D. Glucocorticoid metabolism in human placenta, decidua, myometrium and fetal membranes. *J Steroid Biochem* 1982; 17: 371-374
100. Giles W, Bisits A. Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy: information from six randomised trials. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:247–55.
101. Gimenez M., Jungne C., Narberhaus A et al. Hippocampal grey matter reduction associates with memory deficits in adolescents with history a prematurity. *Neuroimaging* 2004; 23: 869-877
102. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1548-1555

103. Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in mammalian fetus. *Endocr Rev* 1981; 2: 363-395
104. Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *J Perinatol* 2012; DOI: 10.1038/jp.2012.130; 10.1038/jp.2012.130
105. Golbus MS: Development in the first half of gestation of genetically abnormal fetuses. *Teratology* 18:333, 1978
106. Gomez GG, Wykosky J, Zanca C, Furnari FB, Cavenee WK. Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks. *Cancer Biol Med.* 2013; 10:192–205
107. Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin; an RDG-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 8361-8364
108. Goyen TA, Veddovi M, Lui K et al. Developmental outcome of discordant premature twins at 3 years. *Early Hum Dev* 2003; 73: 27-37
109. Graham CH, Connelly I, MacDougall JR, Kerbel RS, Stetler-Stevenson WG & Lala PK 1994 Resistance of malignant trophoblast cells to both the anti-proliferative and anti-invasive effects of transforming growth factor-beta. *Experimental Cell Research* 214 93–99.
110. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:416–20.
111. Grissa O, Yessoufou A, Misak I, Hichami A, Amoussou-Guenou D, Grissa A, Djrolo F, Moutairou K, Miled A, Khairi H et al. 2010 Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy and Childbirth* 10 7.
112. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27–32
113. Gruewald P: Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate* 5:215, 1963

114. Gutsche S, von Wolff M, Strowitzki T & Thaler CJ 2003 Seminal plasma induces mRNA expression of IL-1beta, IL-6 and LIF in endometrial epithelial cells in vitro. *Molecular Human Reproduction* 9 785–791.
115. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535–40.
116. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333–7.
117. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):278.e1-5
118. Haimovici F, Anderson DJ. Effects of growth factors and growth factor-extracellular matrix interactions on mouse trophoblast outgrowth in vitro. *Biology of reproduction*. 1993; 49:124–130.
119. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20
120. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122–40.
121. Halperin R, Peller S, Rotschild M et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 84-87
122. Han J, Li L, Hu J, Yu L, Zheng Y, Guo J, Zheng X, Yi P & Zhou Y 2010 Epidermal growth factor stimulates human trophoblast cell migration through Rho A and Rho C activation. *Endocrinology* 151 1732–1742
123. Handley-Derry M, Low JA et al. Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to 8-year-old children. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39: 508-14
124. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:330.e1,330.e5.
125. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group

- of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:566–72.
126. Heazell AE, Sharp AN, Baker PN et al. Intra-uterine growth restriction is associated with increased apoptosis and altered expression of proteins in the p53 pathway in villous trophoblast. *Apoptosis*. 2011; 16: 135-144
 127. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.
 128. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. *Circulation* 1995; 91: 129–138
 129. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:10–5.
 130. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:345–78.
 131. Hernandez-Valencia M, Zarate A, Ochoa R et al. Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor beta expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2001; 3: 457-462
 132. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM: Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis *BJOG*. 2015 Mar;122(4):478-90
 133. Hofmann GE, Abramowicz JS. Epidermal growth factor (EGF) concentrations in amniotic fluid and maternal urine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990; 69:217–221
 134. Homan A, Guan H, Hardy DB et al. Hypoxia blocks 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 induction in human trophoblast cells during differentiation by a time-dependent mechanism that involves both translation and trnascrption. *Placenta* 2006; 27: 832-840

135. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol.* 1998; 274:H1054-H1058
136. Hu R, Zhou S, Li X. Altered Bcl-2 and Bax expression is associated with cultured first trimester human cytotrophoblasts apoptosis induced by hypoxia. *Life Sci.* 2006; 79: 351-355
137. Hung TH, Chen SF, Liou JD et al. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenization-induced apoptosis in human placenta. *Placenta* 2008; 29: 565-583
138. Huppertz B, Abe E, Murthi P, Nagamatsu T, Szukiewicz D and Salafia C: Placental angiogenesis, maternal and fetal vessels - a workshop report. *Placenta* 28 (Suppl A): S94-S96, 2007.
139. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002 Aug 31;360(9334):659-65
140. Hübinette A, Cnattingius S, Ekbom A, de Faire U, Kramer M, Lichtenstein P. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001 Jun 23;357(9273):1997-2001
141. Hytten FE, Thomson AM. Maternal physiological adjustments. In: Assali NS (ed). *Biology of Gestation, Vol. I. The maternal organism.* New York, Academic Press, 1968
142. Iannaccone PM, Zhou X, Khokha M, Boucher D & Kuehn MR 1992 Insertional mutation of a gene involved in growth regulation of the early mouse embryo. *Developmental Dynamics* 194 198–208
143. Institute of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive, FETAL GROWTH RESTRICTION – RECOGNITION, DIAGNOSIS & MANAGEMENT CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, Guideline No. 28, 2014
144. Isihara N, Matsuo H, Murakoshi H et al. Changes in proliferative potential, apoptosis and Bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Endocr J* 2000; 47: 317-327

145. Jackson MR, Walsh AJ, Morrow RJ et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies:relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 518-525
146. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* 2008 Sep;115(10):1250-5
147. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:643–8.
148. Jansson T, Powell TL: Human Placental transport in altered fetal growth:does the placenta function as a nutrient sensor? review *Placenta* 27:91-87, 2005
149. Janvier A,. Khairy M, Kokkotis A et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birthweight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 763-768
150. Jelliffe-Pawlowski LL, Hansen RL. Neurodevelopmental outcome at 8 months and 4 years among infants born full-term small-for-gestational age. *J Perinatol* 2004; 24: 505-514
151. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health.* 1997 Jun;87(6):1003-7
152. Johansson M, Bromfield JJ, Jasper MJ & Robertson SA 2004 Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice. *Immunology* 112 290–300.
153. Johnstone ED, Mackova M, Das S, Payne SG, Lowen B, Sibley CP, Chan G & Guilbert LJ 2005a Multiple anti-apoptotic pathways stimulated by EGF in cytotrophoblasts. *Placenta* 26: 548–555
154. Johnstone JF, Bocking AD, Unlagedik 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
155. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34

156. Jones RA, Roberton NR. Problems of the small-for-dates baby. *Clin Obstet Gynaecol* 1984;11:499–524.
157. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK & Salamonsen LA: TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction* 132:217–232, 2006
158. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, Johnson MP, Giorgiutti E. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet.* 1993 Jan;52(1):8-16
159. Kamei Y, Tsutsumi O, Yamakawa A, Oka Y, Taketani Y & Imaki J 1999 Maternal epidermal growth factor deficiency causes fetal hypoglycemia and intrauterine growth retardation in mice: possible involvement of placental glucose transporter GLUT3 expression. *Endocrinology* 140:4236–4243.
160. Kamei Y, Tsutsumi O, Yamakawa A, Oka Y, Taketani Y, Imaki J. Maternal epidermal growth factor deficiency causes fetal hypoglycemia and intrauterine growth retardation in mice: possible involvement of placental glucose transporter GLUT3 expression. *Endocrinology.* 1999; 140:4236–4243.
161. Kamijo T, Rajabi MR, Mizunuma H & Ibuki Y 1998 Biochemical evidence for utocrine/paracrine regulation of apoptosis in cultured uterine epithelial cells during mouse embryo implantation in vitro. *Molecular Human Reproduction* 4 990–998.
162. Kaufmann P, Black S and Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 69: 1-7, 2003.
163. Kean LH, Liu DT. Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. *J Obstet Gynaecol* 1996;16:77–82.
164. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988 Jul;82(1):83-90
165. Kim SY, Lim JH, Park SY et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms in Korean patients with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 291-298
166. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Mar;176(3):521-6

167. 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
168. KliegmanRM: Intrauterine growth retardation. In Fanroff AA, Martin RJ (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine*, 6th ed. New York, Mosby, 1997, p203
169. Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol*. 2010; 54: 269-280
170. Krampfl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Jul;16(1):9-18
171. Lacey H, Haigh T, Westwood M & Aplin JD 2002 Mesenchymally-derived insulin-like growth factor 1 provides a paracrine stimulus for trophoblast migration. *BMC Developmental Biology* 2:5.
172. Lash GE, Innes BA, Drury JA et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27: 183-195
173. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Endoglin in pregnancy complicated by fetal intrauterine growth restriction in normotensive and preeclamptic pregnant women: a comparison between preeclamptic patients with appropriate-for-gestational-age weight infants and healthy pregnant women. *J Mat Fet Neonat Med* 2012; 25: 806-81
174. Lechtig A, Delgado H, Lasky RE, Klein RE, Engle PL, Yarbrough C, Habicht JP. Maternal nutrition and fetal growth in developing societies. Socioeconomic factors. *Am J Dis Child*. 1975 Apr;129(4):434-7
175. Lee JJ. Birth weight for gestational age patterns by sex, plurality and parity in Korean populations. *Korean J Perinatol* 2007; 18: 1-11
176. Lees C et al. Perinatal morbidity and mortality in early onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomised umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:400-4008, 2013
177. Leeson S, Aziz N. Customised fetal growth assessment *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:648-51.

178. Leitich, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450–9. (Meta-analysis)
179. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R et al. Six-year follow-up of children with intrauterine growth restriction, long-term prospective study. *J Child Neurol* 2000; 15: 781-786
180. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):752-63
181. Li RH & Zhuang LZ 1997 The effects of growth factors on human normal placental cytotrophoblast cell proliferation. *Human Reproduction* 12 830–834.
182. Lin CC, Evans MI: Introduction. In Lin CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation*. New York, McGraw-Hill, 1984
183. Lin CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 92:1044, 1998
184. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:258–64.
185. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y: The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)*, 93(27):e210, 2014
186. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):333-41
187. Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 1499-50
188. Lundgren EM, Jonsson B., Cnattingius S. Intellectual and psychological performance in males born from SGA with and without catch-up-growth. *Pediatr Res* 2001; 50: 91-96
189. Lunell NO, Nylund L. Uteroplacental blood flow. *Clin Obstet Gynecol*. 1992 Mar;35(1):108-18

190. Luttun A, Brusselmans K, Fukao H et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295: 428-434
191. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001 May;158(5):1713-21
192. Lyall F, Simpson H, Bulmer JN et al. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1827-1838
193. Lysiak JJ, Han VK, Lala PK. Localization of transforming growth factor alpha in the human placenta and decidua: role in trophoblast growth. *Biol Reprod.* 1993; 49: 885-894
194. Malchau SS, Loft A, Henningsen AK, Nyboe Andersen A, Pinborg A: Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation. *BJOG.* 2015 Mar;122(4):478-90
195. Malik S, Cleves MA, Zhao W, Correa A, Hobbs CA. Association between congenital heart defects and small for gestational age. National Birth Defects Prevention Study. *Pediatrics* 2007;119:e976–82.
196. 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
197. Manning FA: Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine. Principles and Practice.* Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 317
198. Marsit CJ, Maccani MA, Padbury JF et al. 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioural outcome. *PloS One* 2012; 7: e33794
199. Maruo T, Matsuo H, Oishi T, Hayashi M, Nishino R & Mochizuki M 1987 Induction of differentiated trophoblast function by epidermal growth factor: relation of immunohistochemically detected cellular epidermal growth factor receptor levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64:744–750.

200. Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand* 1988;78:110–4.
201. Mattila AL. Human urinary epidermal growth factor: effects of age, sex and female endocrine status. *Life Sci.* 1986; 39:1879–1884.
202. Mauldin JG, Newman RB. Neurologic morbidity associated with multiple gestation. *Female Patient* 1998;23(4):27–46.
203. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:228–35.
204. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta.* 2004; 25: 127-139
205. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW: Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; **112**:1026-1033.
206. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al: Birthweight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 340:1234, 1999
207. 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
208. Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z & Derynck R 1995 Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 376:337–341
209. Mifsud W, Sebire NJ: Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction, review, *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-28.
210. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet.* May 28 2011;377(9780):1855-61.
211. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252:1875–9.

212. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998;92:908–12.
213. Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol* 2010; 54: 545-553
214. Nahum GG, Stanislaw H, Huffaker BJ. Accurate prediction of term birth weight from prospectively measurable maternal characteristics. *J Reprod Med.* Aug 1999;44(8):705-12
215. Nahum GG, Stanislaw H. Relationship of paternal factors to birth weight. *J Reprod Med.* Dec 2003;48(12):963-8.
216. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2003;188(2):566-74.
217. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasound alone is inferior to combination methods for predicting fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Nov 2007;30(6):913-4
218. Nelson AD, Suzuki M, Svendsen CN. A high concentration of epidermal growth factor increases the growth and survival of neurogenic radial glial cells within human neurosphere cultures. *Stem Cells.* 2008; 26:348–355. [PubMed: 18032704]
219. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev.* 1990 Oct;24(1):23-36
220. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S: Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988, 297:1026-1027
221. 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 Feb;162(2):387-91
222. Nielsen LL, Werb Z, Pedersen RA. Induction of c-fos transcripts in early postimplantation mouse embryos by TGF- α , EGF, PDGF, and FGF. *Mol Reprod Dev.* 1991; 29:227–237.

223. Nicolaides KH, Snijder RJM, Noble P: Cordocentesis in the study of growth-retarded fetuses. in Divon M Y(ed): Abnormal fetal growth, New York, Elsevier, 1991
224. Nyakas C, Buwalda B, Luiten PG. Hypoxia and brain development. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 1-51
225. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM et al. Learning, cognitive and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 112: 301-307
226. Odorisio T, Schietroma C, Zaccaria ML et al. Mice overexpressing placenta growth factor exhibit increased vascularization and vessel permeability. *J Cell Sci.* 2002; 115: 2559-2567
227. Osorio M, Torres J, Moya F, Pezzullo J, Salafia C, Baxter R, Schwander J & Fant M 1996 Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2, and -3 in newborn serum: relationships to fetoplacental growth at term. *Early Human Development* 46 15–26.
228. Otani T, Minami S, Kokawa K, Shikone T, Yamoto M & Nakano R 1998 Immunohistochemical localization of activin A in human endometrial tissues during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 91 685–692.
229. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007; 38: 258-268
230. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:226–32.
231. Pahlman S, Meyerson G, Lindgren E et al. Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 9994-9998
232. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:257–69
233. Palmer SK, Zamudio S, Coffin C, et al: Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 80:1000, 1992
234. Papp Z. A Szülészeti nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis kiadó, Budapest, 2007

235. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *N Engl J Med* 1993;328:692–6.
236. Patton DE, Lee W, Cotton DB, Miller J, Carpenter RJ Jr, Huhta J, Hankins G. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1990 Sep;45(9):594-600
237. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995 Mar;85(3):452-6
238. Peng Y, Huang B, B  r   F. et al. Outcome of low birthweight in China: a 16 year longitudinal study. *Acta Pediatr* 2005; 94: 843-849
239. Petraglia F, Vaughan J & Vale W 1989 Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *PNAS* 86 5114–5117.
240. Phelan JP, Smith CV, et al: Amniotic fluid volume assesment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation. *J Reprod Med* 32:540, 1987
241. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L and van Assche A: Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 648-655, 1991.
242. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):99-107
243. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L et al. Divergent metabolic and vascular phenotypes in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Hypertens* 2004; 22: 2177-2183
244. Ratts VS, Tao XJ, Webster CB et al. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium. *Placenta.* 2000; 21: 361-366
245. Ray J, Jurisicova A, Caniggia I. IFPA Trophoblast Research Award Lecture: the dynamic role of Bcl-2 family members in trophoblast cell fate. *Placenta.* 2009; 30 Suppl A:S96-100

246. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med* 1997;16:13–6.
247. Resnik R: Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490–6.
248. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:963–9.
249. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2013 Mar 25.
250. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83: 4167-4171
251. Robertson SA, Mau VJ, Hudson SN & Tremellen KP 1997 Cytokineleukocyte networks and the establishment of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* 37 438–442.
252. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol*. 1990 Jan;75(1):59-63
253. Roelen BA, Lin HY, Knezevic V, Freund E and Mummery CL (1998) Expression of TGF-beta and their receptors during implantation and organogenesis of the mouse embryo *Developmental Biology* 166 716–728
254. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol*. 2008 Nov 15;168(10):1145-52
255. Rutland CS, Mukhopadhyay M, Underwood S et al. Induction of intrauterine growth restriction by reducing placental vascular growth with the angioinhibin TNP-470. *Biol Reprod*. 2005; 73: 1164-1173
256. Saito S, Morii T, Enomoto M, Sakakura S, Nishikawa K, Narita N & Ichijo M 1993 The effect of interleukin 2 and transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2) on the

- proliferation and natural killer activity of decidual CD16- CD56bright natural killer cells. *Cellular Immunology* 152 605–613.
257. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049–57.
 258. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, et al: Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 173:1049, 1995
 259. Sappino AP, Huarte J, Belin D, Vassalli JD. Plasminogen activators in tissue remodeling and invasion: mRNA localization in mouse ovaries and implanting embryos. *J Cell Biol.* 1989; 109:2471–2479.
 260. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996, Issue 1. Art. No.: CD000034. DOI: 10.1002/14651858.CD000034. (Metaanalysis)
 261. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003
 262. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, et al: High and low hemoglobin levels during pregnancy: Differential risk for preterm and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 96:741, 2000
 263. Schatz F and Lockwood CJ (1993) Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 in primary cultures of endometrial stromal and decidual cells *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77 621–625
 264. Schilling B, Yeh J. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3) and their type I and II receptors in human term placenta. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 19-23
 265. Schilling B, Yeh J. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3) and their type I and II receptors in human term placenta. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50: 19-23
 266. Schoof E, Girstl M, Frobenius W et al. Course of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mRNA expression during human gestation. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 187-192

267. Schoof E, Girstl M, Frobenius W et al. Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1313-1317
268. Schultz GA, Heyner S. Growth factors in preimplantation mammalian embryos. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1993; 15:43–81.
269. Scott J, Urdea M, Quiroga M, Sanchez-Pescador R, Fong N, Selby M, Rutter WJ & Bell GI 1983 Structure of a mouse submaxillary messenger RNA encoding epidermal growth factor and seven related proteins. *Science* 221 236–240.
270. Seckl JR, Benediktsson R, Lindsay RS et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55: 447-455
271. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, Robinson JS & Roberts CT 2006 Maternal insulin-like growth factors-I and -II act via different pathways to promote fetal growth. *Endocrinology* 147:3344–3355
272. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:52–8.
273. Shooner C, Caron PL, Frechette-Frigon G, Leblanc V, Dery MC & Asselin E 2005 TGF-beta expression during rat pregnancy and activity on decidual cell survival. *Reproductive Biology and Endocrinology* 3 20.
274. Shore VH, Wang TH, Wang CL et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptor sin isolated human trophoblast. *Placenta*. 1997; 18: 657-665
275. Shull MM, Doetschman T. Transforming growth factor-beta 1 in reproduction and development. *Mol Reprod Dev*. 1994; 39: 239-246.
276. Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC, DeanW, Hughes J, Smith P, Reik W, Burton GJ, Fowden AL & Constancia M 2004 Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta. *PNAS* 101 8204–8208.

277. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN et al. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta*. 2002; 21: 44-58
278. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A & Lyall F 2002 Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta* 23 44–58.
279. 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 May;45(5):481-482
280. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 1957 Apr;73(4):807-15
281. Slager HG, Van Inzen W, Freund E, Van den Eijnden-Van Raaij AJM and Mummery CL (1993) Transforming growth factor- β in the early mouse embryo: implications for regulation of muscle formation and implantation *Developmental Genetics* 14 212–224
282. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec;177(6):1395-401
283. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 57-65
284. Snijder RJM, Nicolaides KJ: Fetal biometry at 14 to 40 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 4:34, 1994
285. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:708–12.
286. Stepan H, Kramer, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92: 2831-2834
287. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm* 1999; 57: 249-324
288. Stonek F, Hafner E, Philipp K, Hefler LA, Bentz EK, Tempfer CB. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):363-368

289. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev* 2005; 7: 877-897
290. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birthweight, effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133: 67-72
291. Street ME, Seghini P, Fieni S et al. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 567-574
292. Struwe E, Berzl GM, Schild RL et al. Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 43.e1-6
293. 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
294. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med.* 2004 Feb 19;350(8):777-785
295. Suzuki Y, Yanagisawa M, Yagi H, Nakatani Y, Yu RK. Involvement of beta1-integrin upregulation in basic fibroblast growth factor- and epidermal growth factor-induced proliferation of mouse neuroepithelial cells. *J Biol Chem.* 2010; 285:18443–18451.
296. Szentpéteri I, Rab A, Kornya L et al. Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 984-989
297. Szentpéteri I, Rab A, Kornya L et al. Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 350-354
298. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res.* 2005; 65: 550-563
299. Tanamura K, Nakago S, Murakoshi H et al. Changes in the expression and cytological localization of beta-cellulin and its receptors (ErbB-1 and ErbB-4) in the trophoblasts in human placenta over the course of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 93-101

300. Teasdale F. Idiopathic intrauterine growth retardation: histomorphometry of the human placenta. *Placenta*. 1984; 5: 83-92
301. Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGF-beta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 857-869
302. Ten Dijke P, Goumans M, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11:79-89
303. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):121-125
304. Thelander HE, Pryor HB: Abnormal patterns of growth and development in mongolism. *Clin Pediatr* 5:493, 1966
305. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 1998;33:580–5. (Meta Analysis)
306. Todros T, Marzioni D, Lorenzi T et al. Evidence for a role of TGF-beta1 in the expression and regulation of alpha-SMA in fetal growth restricted placentae. *Placenta*. 2007; 28: 1123-1132
307. Tóth Z, Papp Z. szerk: Szülészet-Nőgyógyászati Ultrahang-Diagnosztika, II. kiadás, 2006
308. TRUFFLE -C. Lees, N. Marlow, B. Arabin, C. M. Bilardo, C. Brezinka, J. B. Derks, J. Duvekot, T. Frusca, A. Diemert, E. Ferrazzi, W. Ganzevoort, K. Hecher, P. Martinelli, E. Ostermayer, A. T. Papageorgiou, D. Schlembach, K. T. M. Schneider, B. Thilaganathan, T. Todros, A. van Wassenae-Leemhuis, A. Valcamonico, G. H. A. Visser and H. Wolf, the TRUFFLE Group Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013, 42: 400–408
309. Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V et al. Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 389-393

310. Tzschoppe A, Struwe E, Blessing H et al. Placental 11beta-HSD2 gene expression at birth is inversely correlated with growth velocity in the first year of life after intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2009; 65: 647-653
311. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction-results of the multicenterprospective PORTO study. *Am Obstet Gynecol* 208(4):290e1-6, 2013
312. Van Laake LW, van den Driesche S, Post S et al. Endoglin has a crucial role in blood cell-mediated vascular repair. *Circulation* 2006; 114: 2288-2297
313. Varner MW, Galask RP: Infectious causes. In Linc CC, Evans MI (eds): *Intrauterine Growth Retardation*. New York, McGraw-Hill, 1984
314. Veille JC, Kanaan C. Duplex Doppler ultrasonographic evaluation of the fetal renal artery in normal and abnormal fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1502–7.
315. Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1213–8.
316. Vuckovic M, Genbacev O, Kumar S. Immunohistochemical localisation of transforming growth factor-beta in first and third trimester human placenta. *Pathobiology*. 1992; 60: 149-151
317. Wächter R, Masarik L, Bürzle M et al. Differential expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 328-335
318. Walenkamp MJ, van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M & Wit JM 2006 A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the insulin-like growth factor I receptor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 3062–3070
319. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:662–5.

320. Walraven GEL, Mkanje RJB, et al: Single pre-delivery symphysis –fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102:525, 1995
321. Wang HS, Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the controll of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-19
322. Wang HS, Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the controll of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992; 132: 11-19
323. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 1994; 21: 523-542
324. Watanabe H. Epidermal growth factor in urine of pregnant women and in amniotic fluid throughout pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 1990; 4:43–50.
325. Wei Z, Park KW, Day BN, Prather RS. Effect of epidermal growth factor on preimplantation development and its receptor expression in porcine embryos. *Mol Reprod Dev.* 2001; 60:457–462.
326. Wei Z, Park KW, Day BN, Prather RS. Effect of epidermal growth factor on preimplantation development and its receptor expression in porcine embryos. *Mol Reprod Dev.* 2001; 60:457–462.
327. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008 Dec 24;300(24):2886-97
328. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of socialdeprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Nov;102(11):918-24

329. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation:a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:44–50.
330. Williams RL, CreasyRK, Cunningham GC, et al: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624, 1982
331. Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome:a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenat Diagn* 1994;14:345–61.
332. Wrighton KH, Lin X & Feng X-H 2009 Phospho-control of TGF-[b] superfamily signaling. *Cell Research* 19 8–20.
333. Wyss-Coray T, Feng L, Masliah E et al. Increased central nervous system production of extracellular matrix components and development of hydrocephalus in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-beta 1. *Am J Pathol.* 1995 Jul;147(1):53-67.
334. Yanney M, Marlow N. Pediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 411-418
335. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A. et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Circulation* 2010; 122: 1846- 1853
336. Yinon Y, Nevo O, Xu J et al. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels. *Am J Path* 2008; 172: 77-85
337. Zhang Y, Yang Y, Hong H. Multimodality molecular imaging of CD105 (endoglin) expression. *Int J Clin Exp Med* 2011; 4: 32-42
338. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007 Dec;110(6):1326-34
339. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989 Mar 23;320(12):762-8
340. Zwijsen A, van Rooijen MA, Goumans MJ, Dewulf N, Bosman EA, ten Dijke P, Mummery CL & Huylebroeck D 2000 Expression of the inhibitory Smad7 in early

mouse development and upregulation during embryonic vasculogenesis.
Developmental Dynamics 218:663–670.

10. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

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

Placental gene expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in small for gestational age newborns

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL AND NEONATAL MEDICINE 2015: (IF 1.3)

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

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

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 170:(1) pp. 96-99. (2013) (IF 1.9)

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

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

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL AND NEONATAL MEDICINE 27:(4) pp. 350-354. (2014) (IF 1.3)

Börzsönyi B , Demendi C , Rigó J , Szentpéteri I , Rab A, Joó JG

The Regulation of Apoptosis in Intrauterine Growth Restriction: A Study of Bcl-2 and Bax Gene Expression in Human Placenta

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26:(4) pp. 347-350. (2013) (IF 1.3)

Szentpéteri I , Rab A, Kornya L , Kovács P , Joó JG

Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL AND NEONATAL MEDICINE 26:(10) pp. 984-989. (2013) (IF 1.3)

Csanád M , Marosi K , Ágota A , Szentpéteri I , Rab A, Langmár Z , Börzsönyi B , Demendi C , Bódis J , Joó JG , Nagy ZB

Koraszülött és méhen belüli növekedési visszamaradás (IUGR) méhlepény biobank létrehozása

EGÉSZSÉG-AKADÉMIA 2:(4) pp. 295-301. (2011)

Nem az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Joó JG , Csatlós É , Rab A , Beke A , Rigó J jr
Központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek ikerterhességben: diagnosztikai és egyéb klinikai súlypontok
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 73:(1) pp. 55-60. (2010)
- Joó JG , Rab A , Csaba Á , Csatlós Éva , Rigó J Jr
Többes terhességben bekövetkező spontán vetélések a fethopathológiai vizsgálatok tükrében
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 72:(4) pp. 167-172. (2009)
- Joó JG , Rab A , Csaba Á , Rigó J Jr
Gemini terhességben történt középidoős terhesség-megszakítások kapcsán végzett fetopathológiai vizsgálatok
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 72:(5) pp. 229-236. (2009)
- Joó JG , Beke A , Papp Z , Tóth-Pál E , Csaba Á , Szigeti Zs , Rab A , Papp Cs
A jelentősebb craniospinalis malformációkhoz társuló nem központi idegrendszeri rendellenességek
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 59:(2) pp. 78-84. (2008)
- Joó JG , Beke A , Szigeti Zs , Csaba Á , Rab A , Berkes E , Papp Z , Böze T , Papp Cs
Az arteria umbilicalis singularis a fetopatológiai vizsgálatok anyagában
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:(1) pp. 29-36. (2008)
- Joó JG , Tóth Z , Beke A , Papp Cs , Tóth-Pál E , Csaba Á , Szigeti Zs , Rab A , Papp Z
Etiology, prenatal diagnostics and outcome of ventriculomegaly in 230 cases
FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY 24:(3) pp. 254-263. (2008) (IF 2.3)
- Joó JG , Beke A , Szigeti Zs , Csaba Á , Rab A , Berkes E , Böze T , Papp Z , Papp Cs
Spontán vetélések a fetopatológiai vizsgálatok anyagában
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:(2) pp. 71-77. (2008)
- Joó JG , Beke A , Rab A , Berkes E , Papp Z , Papp Cs , Rigó J Jr
Hasfali, mellkasfali rendellenességek ultrahang-diagnosztikája a foetopathológiai vizsgálat tükrében
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:(3) pp. 113-119. (2008)
- Joó JG , Beke A , Rab A , Csaba Á , Berkes E , Papp Z , Papp Cs , Rigó J Jr
Gyakoribb fejlődési rendellenességek a fetopatológiai vizsgálatok anyagában 1995-2006 között. Az ultrahang-diagnosztika hatékonysága a post mortem vizsgálatok tükrében
ORVOSI HETILAP 149:(35) pp. 1645-1652. (2008)
- Görbe É , Jeager J , Nagy B , Harmath Á , Hauzman E , Hruby E , Kőhalmi B , Perlaki M , Sassi L , Rab A
Szérum-interleukin-meghatározás gyorsesztt segítségével. Az újszülöttkori szepszis korai diagnózisa, kizárása

ORVOSI HETILAP 148:(34) pp. 1609-1614. (2007)

Joó JG , Beke A , Papp Z , Csaba Á , Rab A , Papp Cs
Risk of recurrence in major central nervous system malformations between 1976 and 2005
PRENATAL DIAGNOSIS 27:(11) pp. 1028-1032. (2007) (IF 3.2)

Joó JG , Beke A , Szigeti Zs , Csaba Á , Mezei G , Tóth-Pál E , Rab A , Papp Z , Papp Cs
A fetopathológiai vizsgálat szerepe a húgyúti rendszer rendellenességeinek klinikai
megítélésében
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 70:(6) pp. 355-362. (2007)

Konrád S , Rab A , Belics Z , Csapó Zs , Hupuczi P , Papp Z
Laparotomiát igénylő adnextályogok klinikánk 15 éves anyagában
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 70:(2) pp. 109-118. (2007)

Somos P , Rab A , Fekete T , Belics Z , Szabó I
A hydrosalpingographia és a 2D/3D ultrahangvizsgálat értéke a méh kettőződési
rendellenességeinek diagnosztikájában
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 70:(5) pp. 295-303. (2007)

Ujházy A , Csaba Á , Rab A , Kovács E , Balogh B , Papp Z
Vajon a mucopurulens cervicitis mikroszkópos képe alkalmas-e a Chlamydia trachomatis-
fertőzés előrejelzésére?
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 70:(4) pp. 241-245. (2007)

Melléklet

7. sz. melléklet

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: Dr. Rab Attila Zoltán

anyja neve: Brassai Julianna

születési hely, idő: Csíkszereda, 1973.10.15

„Növekedési faktorok placentaris génexpressziójának kóroki szerepe a méhen belüli növekedési visszamaradás hátterében” című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Doktori Iskola Reprodukciós Egészségtudomány, Krónikus betegségek, veleszületett fejlődési rendellenességek és szülészeti kórképek kóreredetének genetikai tényezői Programjához/témacsoportjához.

Témavezető neve: Dr. Kornya László.

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

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

Dátum: 2015.07.27

.....

doktorjelölt aláírása