

# **A placentáris eredetű növekedési faktor magas vérnyomással szövődött terhességben**

Doktori tézisek

**Dr. Gullai Nóra**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rigó János, az MTA doktora, egyetemi tanár  
Hivatalos bírálók: Dr. Sobel Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Telek Tamás, Ph.D., egyetemi tanársegéd  
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kulka Janina, Ph.D., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Végh György, Ph.D., osztályvezető főorvos  
Dr. Erdélyi Dániel, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest  
2018

# 1 Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Bevezetés .....</b>	<b>6</b>
1.1 A terhesség alatti hipertóniák epidemiológiája és jelentősége .....	6
1.2 A terhesség alatti hipertóniák előrejelzése .....	7
1.3 A terhesség alatti hipertóniák.....	8
1.3.1 <i>Krónikus hipertónia</i> .....	8
1.3.2 <i>Gesztációs hipertónia</i> .....	9
1.3.3 <i>Praeclampsia</i> .....	9
1.3.4 <i>Ráarakódásos praeclampsia</i> .....	14
1.3.5 <i>HELLP-szindróma</i> .....	14
1.4 A növekedési faktorok.....	15
1.4.1 <i>A növekedési faktorok általános jellemzői</i> .....	15
1.4.2 <i>Az angiogenezis faktorainak történeti áttekintése</i> .....	15
1.4.3 <i>A placentáris növekedési faktor és a szolubilis fms-like tirozin kináz-1 molekulák jellemzői</i> .....	20
1.5 A növekedési faktorok szerepe a terhesség alatt jelentkező hipertóniák etiológiájában .....	21
1.5.1 <i>PlGF és sFlt-1 praeclampsziában</i> .....	21
1.5.2 <i>Növekedési faktorok egyéb, terhesség alatt jelentkező hipertóniákban</i> ...	24
1.6 Növekedési faktorok és koraszülés.....	25
1.7 A magzati véráramlás ultrahangvizsgálatának szerepe a prenatális magzati diagnosztikában.....	26
1.8 A terhesség alatti hipertóniák terápiája .....	27
<b>2 Célkitűzések.....</b>	<b>29</b>
<b>3 Betegek és módszer.....</b>	<b>30</b>
3.1 Diagnosztikai kritériumok a betegek csoportokba történő besorolásához ...	30
3.1.1 <i>Krónikus hipertónia</i> .....	30
3.1.2 <i>Gesztációs hipertónia</i> .....	31
3.1.3 <i>Praeclampsia</i> .....	31
3.1.4 <i>Ráarakódásos praeclampsia</i> .....	31

3.1.5	<i>HELLP-szindróma</i> .....	32
3.1.6	<i>Kontroll csoport</i> .....	32
3.2	A terhesség befejezésének javallatai .....	32
3.3	Adatgyűjtés, mintavétel .....	33
3.4	Mérési technika .....	33
3.5	A magzati erek véráramlás-mérése .....	35
3.6	Oligohydramnion, IUGR, kóros CTG-görbe .....	36
3.7	Statisztikai számítások .....	37
<b>4</b>	<b>Eredmények</b> .....	<b>38</b>
4.1	PIGF plazmaszint terhesség alatti hipertóniákban és koraszülés esetén .....	38
4.1.1	<i>Klinikai jellemzők</i> .....	38
4.1.2	<i>A különböző terhesség alatti hipertóniákban szenvedő gravidák és az egészséges terhes nők vérkeringésében mérhető PIGF plazmaszintjei</i> ....	41
4.1.3	<i>Az anyai vérplazmában mért PIGF-szint és a szüléskor betöltött terhességi kor</i> .....	45
4.2	A PIGF plazmaszint mérése és a magzati véráramlás ultrahangvizsgálata a kedvezőtlen perinatális kimenetel előrejelzésére .....	50
4.2.1	<i>A vizsgálatban részt vevő patológiás terhességet viselő nők és az egészséges kontroll gravidák klinikai jellemzői</i> .....	50
4.2.2	<i>A PIGF plazmaszint és a magzati véráramlási lelet kapcsolata a kedvezőtlen perinatális kimenetellel</i> .....	54
<b>5</b>	<b>Megbeszélés</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Következtetések</b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Összefoglalás</b> .....	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b> .....	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>Függelék</b> .....	<b>65</b>
9.1	A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság protokollja a méhlepényi és magzati vérkeringés ultrahangvizsgálatára .....	65
<b>10</b>	<b>Irodalomjegyzék</b> .....	<b>67</b>
<b>12</b>	<b>Saját publikációk jegyzéke</b> .....	<b>80</b>
12.1	A témához kapcsolódó saját publikációk .....	80

12.2	A témától független saját publikációk .....	80
<b>14</b>	<b>Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>82</b>

## Rövidítések jegyzéke

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring, ambuláns vérnyomás monitorizálás
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikai Szülészet-Nőgyógyászati Kollégium
BMI	body mass index, testtömegindex
BPD	bronchopulmonális diszplázia
CTG	kardiotokográfia
DIC	disszeminált intravaszkuláris koaguláció
Flk-1	fetal liver kinase-1, magzati máj kináz-1
Flt-1	fms-szerű tirozin kináz-1
Flt-4	fms-szerű tirozin kináz-4
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, hemolízis, emelkedett májenzim szintek, alacsony vérlemezke szám
IgG	immunglobulin G
IUGR	intrauterin growth restriction, méhen belüli növekedési elmaradás
KDR	kináz inzert domén receptor, VEGFR-2
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program, Nemzeti Hipertónia Oktatási Program (USA)
PLT	trombocita szám
PDGF	trombocita eredetű növekedési faktor
PE	praeclampsia
PGF	placentáris növekedési faktor (gén)
PGI <sub>2</sub>	prosztaciklin
PI	pulzatilitási index
PIGF	placentáris növekedési faktor

RI	rezisztencia index
ROP	retinopathy of prematurity (koraszülöttek retinakárosodása)
sEng	szolubilis endoglin
sFlt-1	szolubilis fms-szerű tirozin kináz-1
SGA	small for gestational age, terhességi korához képest kisebb (magzat)
SGOT	szérum glutamát-oxálacetát transzamináz
SGPT	szérum glutamát-piruvát transzamináz
SIPE	superimposed preeclampsia, ráakódásos preeclampsia
STBM	szinciotrofoblaszt mikrofragmentumok
TAF	tumor angiogenesis faktor
TGF $\beta$	transzformáló növekedési faktor- $\beta$
TXA	tromboxán-A
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor
VEGFR	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor
VPF	vaszkuláris permeabilitási faktor

# 1 Bevezetés

## 1.1 A terhesség alatti hipertóniák epidemiológiája és jelentősége

A fejlett országokban a vezető halálokok között szerepelnek a kardiovaszkuláris megbetegedések. A népbetegségnek számító magas vérnyomás a felnőtt populáció 30%-át érinti [1]. Reproductív korú nők között ugyan ennél kisebb arányban fordul elő a kórkép, a terhesség alatti hipertónia valamelyik formájában szenvedő terhes nők száma azonban az utóbbi időben mégis növekvő tendenciát mutat [2, 3]. Ennek hátterében a várandós nők átlagéletkorának emelkedése és az egyre több krónikus hipertóniás nő gyermekvállalása áll [4].

A terhesség alatti hipertóniák a leggyakoribb és legsúlyosabb terhespatológiai kórképek közé tartoznak. A magas vérnyomással járó betegségek egyaránt befolyásolják az anyai és magzati morbiditást, illetve mortalitást. A különböző kórképek szövődményei nehezen jelezhetők előre, nem ritkán számolni kell potenciálisan letális anyai és magzati szövődményekkel is, mint eclampsia, abruptio placentae, disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC), súlyos májkárosodás, akut veseelégtelenség vagy encephalopathia. A fejlett országokban megközelítőleg minden ötödik anyai haláleset a terhesség alatti hipertóniák valamilyen szövődményével áll kapcsolatban. A perinatális mortalitás és morbiditás is többszöröse az egészséges, normál vérnyomású anyák újszülöttjeiben tapasztaltnál képest [5].

A koraszülés a neonatális halálozás egyik vezető oka, az újszülöttkori halálozás csaknem harmada a koraszülöttségre vezethető vissza, ezzel több mint egymillió halálesetet okozva évente a világon [6]. A koraszülés gyakorisága világszerte 10% körül mozog, melynek közel 85%-a a 32. terhességi hétnél később, kevesebb mint 5%-a pedig a 28. hétnél korábban zajlik le [7].

A koraszülöttek túlélési és gyógyulási esélye jelentős mértékben függ a szülést vezető intézmény koraszülött-ellátásban való jártasságától és felszereltségétől. A modern szülészet egyértelmű törekvése, hogy koraszülés kizárólag koraszülöttek ellátására alkalmas központban történjen, ahol a megszületés pillanatában megfelelően képzett neonatológus team veszi át a koraszülött kezelését.

Tekintettel arra, hogy a terhesség alatti hipertóniák gyakran teszik szükségessé a szülés 37. terhességi hét előtti befejezését, illetve az anyai állapot is nemritkán rapidan romlik ezekben a kórképekben, mind az anya, mind pedig a magzat érdekeit szem előtt tartva a gravidát stabil állapotban, a magzatot pedig még méhen belül javasolt megfelelő centrumba szállítani [8].

Az anyai és magzati kimenetel szempontjából tehát egyaránt kulcskérdés, hogy megfelelő időben kerüljön a grávida a terhesség további menedzselését biztosító központba. Ez akkor valósulhat meg, ha időben azonosítani tudjuk azon várandós nőket, akik esetében számítanunk kell a terhesség alatti hipertónia szövődményeire és a koraszülés fellépésére [9].

Az érintett családokat érő fizikai és pszichés terhelésen túl a terhesség alatti hipertóniák jelentős anyagi terhet rónak az ellátó egészségügyi rendszerre, következésképp az egész társadalomra. Egyrészt a terhesség befejezése többnyire császármetszés útján történik ezekben az esetekben, melynek költsége magasabb a hüvelyi szülésnél, másrészt az újszülött gyakran koraszülött intenzív osztályra kerül, ahol a gyakran hetekig tartó ápolás jelentős összeget emészt fel. Ezen túlmenően az alkalmazott gyógyszerek, a szorosabb monitorizálás miatti extra vizsgálatok, esetlegesen az anya intenzív osztályos kezelése ezt a költséget tovább növeli [10].

## 1.2 A terhesség alatti hipertóniák előrejelzése

A magas vérnyomással szövődött terhességek esetében életet veszélyeztető anyai és magzati kórkép fejlődhet ki, mely szükségessé teszi, hogy a várandós nő időben kerüljön a megfelelő ellátásra képes szülészeti centrumba. A fentiek alapján a terhesség alatti hipertóniák, különösen azok súlyos formáinak előrejelzése évtizedek óta foglalkoztatja a klinikusokat és kutatókat. Számos módszerrel próbálták megjósolni a különböző terhespatológiai állapotok kialakulásának kockázatát, ilyen például a roll-over teszt, az angiotenzin-II infúziós teszt, a második trimeszteri artériás középnyomás mérése, azonban megbízható információt egyik módszer sem adott a várható kockázatokról, ezért ezek használata a klinikai gyakorlatban nem jön szóba.

Az elmúlt időszakban a legtöbb adat a méhlepényi eredetű növekedési faktor (PIGF) és annak receptora, az sFlt-1 anyai vérkeringésben mérhető koncentrációi,



valamint a praeclampsia kapcsolatáról jelent meg. Ennek következtében a figyelem középpontjába olyan elérhető árú, könnyen alkalmazható és egyszerű tesztek kifejlesztése került, melyek hatékonyan emelik ki a várandós nők közül azon gravidákat, akik nagyobb valószínűséggel számíthatnak praeclampsia megjelenésére terhességük folyamán. A szűrőtesztek alkalmasak lehetnek akár krónikus hipertóniás várandós nők esetén annak megítélésére is, hogy mekkora az esély betegségük praeclampsziává történő progressziójára.

Noha a rutin klinikai gyakorlatba még nem került bevezetésre, néhány egészségügyi szolgáltató már alkalmazza a praeclampsia szűrést az angiogenetikus faktorok koncentrációjának anyai keringésben történő mérésével. A jövőben várhatóan egyre több információt szerzünk majd arra vonatkozóan, hogy milyen ezeknek a szűrőteszteknek a detekciós rátája és prediktív értéke.

### 1.3 A terhesség alatti hipertóniák<sup>1</sup>

#### 1.3.1 Krónikus hipertónia

A krónikus magas vérnyomás prevalenciája a felnőtt lakosság körében folyamatos növekedést mutat, a fejlett világban a felnőttek csaknem egyharmada szenved a betegségben [11]. A diagnózis felállítható, ha a 24 órás vérnyomás monitorizálás (ABPM, Ambulatory Blood Pressure Monitoring) eredménye 135/85 Hgmm értékkel megegyező, vagy annál nagyobb napi átlagértéket mutat. Ha az ABPM vizsgálat nem érhető el, nyugalomban mérve legalább négy különböző alkalommal 140/90 Hgmm vagy afeletti, rendelőben mért vérnyomás érték esetén [12]. Megkülönböztetünk primer (esszenciális) és szekunder hipertóniát, mely esetben valamilyen organikus eltérés, például vesebetegség talaján alakul ki a magas vérnyomás. Az esszenciális hipertónia patogenezeise ismeretlen, a szekunder hipertónia oka lehet a vesebetegség, különböző endokrin megbetegedések, például Cushing-szindróma vagy pheochromocytoma, illetve vaszkuláris eltérések: coarctatio aortae, az arteria renalisok szűkülete [13].

---

<sup>1</sup> A vizsgálatomban is alkalmazott pontos diagnosztikai kritériumok részletesen a 3.1. fejezetben található.

Terhesség alatti hipertónia áll fenn, amennyiben a vérnyomás legalább hat óra elteltével, legalább két alkalommal mérve meghaladja a 140/90 Hgmm értéket. Krónikus hipertónia esetén már a fogamzás előtt ismert a magas vérnyomás, vagy a terhesség első 20 hetében kerül felismerésre. Krónikus hipertóniát véleményezünk abban az esetben is, ha a szülést követő 12. héten túl is fennmarad a magas vérnyomás.

### *1.3.2 Gestációs hipertónia*

Gesztációs hipertónia esetén a magas vérnyomás a betöltött 20. terhességi héten túl alakul ki és nem társul hozzá sem proteinuria, sem laboratóriumi eltérések (csökkent PLT, emelkedett transzaminációk, emelkedett kreatinin). Tüdőödéma, központi idegrendszeri (fejfájás, szikralátás) vagy gasztrointesztinális jellegű (jobb bordaív alatti vagy epigasztriális fájdalom) tünetek sem kísérik. A gesztációs hipertónia jellemzően a szülés követő 10 napon belül spontán rendeződik.

A gesztációs hipertónia a terhességi magas vérnyomás leggyakoribb oka, előfordulási gyakorisága 6-17%-ra tehető egészséges, először szülő várandós nők esetén [14]. Pontos etiológiája nem ismert, előfordulása családi halmozódást mutat. Terhességi magas vérnyomással szövődött várandósságot követően ezen anyák esetében magasabb rizikóval kell számolnunk kardiovaszkuláris betegségek kialakulására, a fentiek ismeretében tehát a gesztációs magas vérnyomás multifaktoriális kóreredetűnek tekinthető [15].

### *1.3.3 Praeclampsia*

Praeclampsia esetén a terhesség második felében először jelentkező magas vérnyomáshoz szignifikáns proteinuria (>300 mg/24 óra fehérjeürítés vagy gyorseszttel legalább egy kereszt fehérje a vizeletben), illetve ennek hiányában vagy emellett laboratóriumi eltérések (csökkent PLT, emelkedett transzaminációk, emelkedett kreatinin) is társulnak. Súlyosnak minősül a praeclampsia amennyiben a szisztolés anyai vérnyomás eléri vagy meghaladja a 160 Hgmm-t és/vagy a diasztolés vérnyomás érték eléri vagy meghaladja a 110 Hgmm-t, továbbá ha a napi fehérjeürítés meghaladja az 5 grammot, illetve, ha anyai végszerv károsodásra utaló jeleket észlelünk. A 34. hét előtt

kezdődő praeclampsziát korai, a 34. hét után kezdődő praeclampsziát késői kezdetű praeclampsziának nevezzük.

Súlyossága, gyakran rapid lefolyása és máig nem megoldott terápiája következtében a terhesség alatt jelentkező magas vérnyomás betegségeken belül is különös jelentőséggel bíró és legtöbbször vizsgált praeclampszia a várandósok 2-8%-ánál fordul elő [16].

A kórkép számos rizikófaktorát azonosították különböző epidemiológiai vizsgálatok során. Negyvenéves anyai életkor felett megközelítőleg duplázódik a praeclampszia kialakulásának valószínűsége, függetlenül attól, hogy primiparitásról vagy multiparitásról van szó [17].

Nemcsak a magas, az alacsony anyai életkor is fokozott kockázatot jelent. Több kohort vizsgálat eredménye szerint a nulliparitás megháromszorozza a kórkép kialakulásának rizikóját [17]. Nagyobb kockázattal kell számolni afroamerikai etnikum, alacsony anyai születési súly, új apától származó terhesség esetén, illetve, ha az anya előző terhességében vagy a családi anamnézisben (anya és/vagy leánytestvér) szerepel praeclampszia. Növelik a kockázatot egyes terhesség előtt fennálló kórképek, illetve állapotok, például az obezitás, a diabetes mellitus, a krónikus hipertónia, a vesebetegség, autoimmun betegségek, trombofiliák (antifoszfolipid-szindróma, az V. véralvadási faktor Leiden-mutációja, protein S-deficiencia, hiperhomociszteinémia), húgyúti infekciók (aszimptomatikus bakteriúria), illetve a többes terhesség, a mola hydatidosa, a hydrops fetalis és egyes struktúrális kongenitális anomáliák [17-21].

A praeclampszia legsúlyosabb szövődménye a HELLP-szindróma, az eclampsia, a méhlepényleválás (abruptio placentae), a DIC és a tüdőödéma. Az esetek egy részében nemcsak akut szövődményekről beszélhetünk, hanem az anya és az újszülött esetében is akár élethosszig tartó neurológiai, szemészeti, mentális károsodásról, mely jelentős terhet ró pszichésen és anyagilag egyaránt a családra, tágabb értelemben pedig a társadalom egészére [22].

Tekintettel a praeclampsziát jellemző nemritkán rossz prognózisra, a betegség viszonylag magas előfordulási gyakoriságára és az előforduló szövődményekre, intenzív kutatómunkák irányultak a praeclampszia kórereditének tisztázására. Az elmúlt évtizedek kiterjedt kutatásai ellenére a kórkép pontos etiológiája továbbra is tisztázatlan

maradt. Ezzel párhuzamosan számos különböző tényező szerepe vetődött fel a kórkép kialakulásában, mely alapján a praeclampsia-t a teóriák betegségének is nevezik [23, 24].

A praeclampsia patogenezisében alapvető szerepe van a méhlepényi erek kóros fejlődésének. Erre utal, hogy praeclampsia kizárólag terhességben jelentkezik és kifejlődéséhez a méhlepényi szövet jelenléte feltétlenül, míg magzati szövet jelenléte nem feltétlenül szükséges. Ismert, hogy komplett mola hydatidosa mellett kialakult extrém korai kezdetű, súlyos praeclampsia is [25]. A méhlepény patológiai jelentőségét tovább erősíti, hogy definitív terápia jelenleg egyedül a terhesség befejezésével, a méhlepény eltávolításával érhető el.

A huszadik század második felében vált világossá, hogy a praeclampsiahoz vezető egyik elsődleges kórfolyamat az arteria uterina spirális végágainak nem megfelelő trofoblaszt inváziója. Normál terhességben a citotrofoblasztok áttörnek a spirális artériák falát, melynek hatására az erek muszkuláris rétege eltűnik és így az izmos falú rezisztenciaerek maximálisan dilatált, kis ellenállású kapacitáserekké változnak [26]. Praeclampsiaival szövődött terhesség esetén ez a rezisztenciacsökkenés nem, vagy nem megfelelő mértékben zajlik le [27]. Ezt támasztja alá a praeclampsia súlyos szövödményeiben elhunyt nők boncolása során talált patológiai elváltozások sora (körülírt szöveti nekrozisok, infarktusok, bevérzés, ödéma). Szinte minden esetben jelen van a placentán számos anémiás és hemorrágiás infarktus, a kis arteriolákban fibrinoid nekrozis. Ezen kívül a lepény korai öregedését, a bolyhok kötőszövetes átalakulását és a bazális membrán megvastagodását észlelhetjük [28].

Gyakoribb a praeclampsia extrém fiatal terhes nők körében, feltehetően az uterus érhalózatának viszonylagos fejletlensége miatt, valamint gyakoribb a betegség előfordulása többes terhesség vagy mola hydatidosa esetén a méhfal jelentős mértékű feszülésének következtében [28].

Az intakt endotélium vérnyomást szabályozó és antitrombotikus hatása jól ismert. Praeclampsiaiban a szérum endothelin-1 koncentrációja magasabb, mint fiziológiás terhességben, mely erős vazokonstriktor hatásánál fogva emeli a vérnyomást és így hozzájárul a betegség kialakulásához. Az endotélsejtekben termelődő prosztaciklin ( $PGI_2$ ) vazodilatátor és antitrombotikus anyagként, a trombocitákban termelődő tromboxán- $A_2$  ( $TXA_2$ ) pedig vazokonstriktor és protrombotikus faktorként szabályozza az értónust. Fiziológiás terhesség során a prosztaciklin/tromboxán arány folyamatosan

növekszik. Praeclampsia esetén ez az arány csökken, és a relatíve magasabb tromboxán koncentráció fokozott vazokonstriktiót vált ki, valamint a trombociták károsodását is létrehozza. Számos tanulmány szerint a prosztaglandin-anyagcsere befolyásolásán keresztül a kis dózisu aszpirin terápia mérsékelten képes csökkenteni a praeclampsia kialakulásának kockázatát [29]. Amennyiben a kis dózisu aszpirinkezelést még a 16., optimális esetben a 12. hét előtt megkezdjük, kedvezőbb eredmény várható a praeclampsia megelőzésében [30]. Hasonló elgondolás alapján javasolják halolaj kapszula szedését terhesség alatti hipertónia fokozott kockázata esetén, mivel az omega-3 zsírsavak jelenlétében a tromboxán A<sub>2</sub> helyett a kevésbé aktív tromboxán A<sub>3</sub> nagyobb koncentrációban képződik, mely gyengébb vazokonstriktív hatást eredményez [31].

Tekintettel arra, hogy a magzat félig apai eredetű antigéneket hordoz, a magzattal szembeni anyai immuntolerancia kifejlődése érdekében szükség szerű, hogy a terhesség során megváltozzon az anyai immunrendszer működése [32]. A spirális artériák megfelelő inváziójához és így a normál placentáció lezajlásához szorosan kapcsolódik az anyai immunrendszernek a terhességi eredetű, részben idegen antigénkészlettel rendelkező sejtek elfogadása, mely az immunrendszer anti-inflammatórikus irányú beállítódását feltételezi. Ha ez az immunológiai adaptáció zavart szenved, az hozzájárul a praeclampsia kifejlődéséhez [33].

Az immunológia szerepét indirekt módon támasztják alá a következő megfigyelések: a betegség primiparákban tízszer gyakoribb, mint többes szülőkben, gyakrabban jelentkezik kollagénbetegségben szenvedőknél, mola hydatidosa esetén, továbbá ha a többedik terhesség új férjtől fogan vagy a terhesség heterológ inszemináció útján jön létre. Gyakoribb a betegség olyan várandós nőknél, akik immunszuppresszív terápiában részesülnek (mivel így a méhlepény antigénhelyeit blokkoló antitestek képződése zavart szenved), valamint többes terhességek esetén [34].

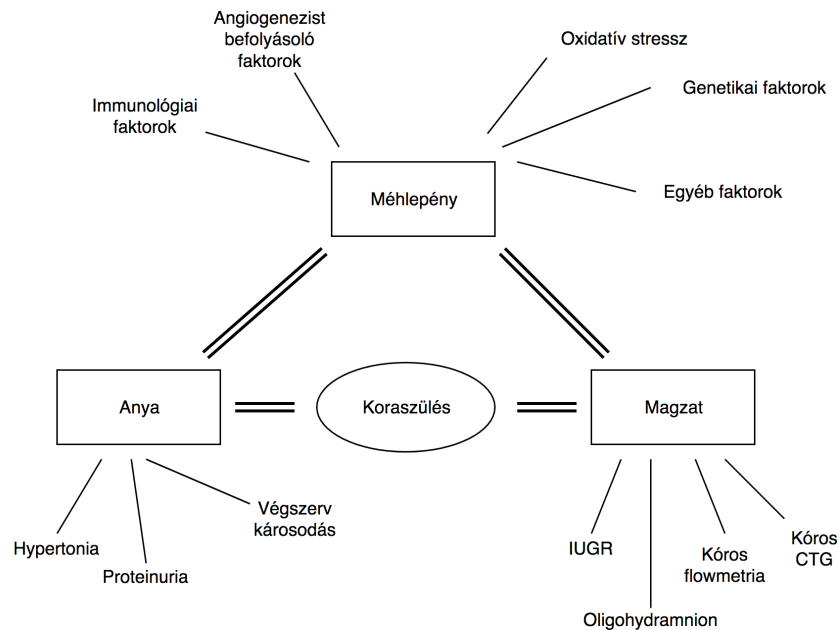
Korábban a betegség hátterében az anya vérében felszaporodó mérgező anyagok hatását feltételezték, innen származik a toxémia elnevezés is. Később praeclampsias gravidák esetében sikerült olyan anyagok jelenlétét kimutatni, melyek az endothel-sejteket károsítják [35]. Tovább erősíti az elmélet létjogosultságát az, hogy a praeclampsia egyik legsúlyosabb formájában, a HELLP-szindróma (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) befolyásolhatatlan eseteiben a plazmaferezis jelentős javulást eredményezhet a klinikai és laboratóriumi paraméterekben [36].

Korábban számos közlemény foglalkozott a szinciciotrofoblaszt mikrofragmentumok (STBM) lehetséges szerepével praeclampsziában, miután Knight és munkatársai kimutatták, hogy az STBM egészséges terhes nők plazmájában is jelen van mint a méhlepény szinciciális felszínéről exfoliálódott apoptotikus és nekrotikus törmelék, praeclampsziában azonban az STBM emelkedett plazmaszintje mérhető [37]. Az is igazolódott, hogy a STBM-ok direkt módon képesek károsítani az endotéliumot, ráadásul az anyai immunrendszer proinflammatorikus irányú eltolódását segítik elő [38]. Feltételezzük az anyai vérkeringésben olyan anyagok jelenlétét, melyek a szinciciotrofoblaszt réteg fokozott apoptózisával állhatnak összefüggésben [39].

A praeclampsia kialakulása és az anya terhesség előtti testsúlya között is összefüggés mutatható ki. Walsh tanulmánya szerint a terhesség előtti emelkedett BMI-vel arányosan nő a kórkép rizikója: 21 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-vel rendelkező terhes nőkhöz képest a 26 kg/m<sup>2</sup>-es értékkel rendelkezők esetében duplázódik, míg 30 kg/m<sup>2</sup>-es testtömegindexű gravidák esetében megháromszorozódik a praeclampsia kialakulásának kockázata [40].

Praeclampsia esetén a családi halmozódás ismert jelenség. A betegség genetikai háttere rendkívül összetett, többek között az örökletes trombofiliákat is kapcsolatba hozták számos terhespatológiai kórkép, köztük a praeclampsia fokozott kockázatával [41]. Klinikánk terhességi hipertónia munkacsoportja vetette fel a praeclampsia patogenezisében a leptin, az ösztogén receptor és a mitokondriális szuperoxid-diszmutáz enzim génjeinek lehetséges szerepét [42-44].

Az 1. ábrán a praeclampsia pathogenezisének rövid összefoglalása látható. Az anyai szervezetben gyakran a fogamzást megelőző hajlamosító tényezők (például genetikai predispozíció, autoimmun betegség stb.) mellett a placentáció során kórosan végbemenő folyamatok a méhlepényen keresztül mindkét irányba, tehát az anyai oldal és a magzati oldal irányába hatva létrehozzák a praeclampsziára jellemző klinikai tüneteket: a magas vérnyomást, proteinuriát, vég szerv károsodást, illetve a kóros méhlepényi funkció következményeképpen a méhen belüli növekedési retardációt, oligohydramniont és a magzati distressz jeleként a kóros CTG-görbét, valamint kóros flowmetriát.



1. ábra. A praeclampsia patogenezisének rövid összefoglalása.

Mind anyai, mind magzati okai lehetnek a koraszülésnek, például gyógyszeresen nem befolyásolható, súlyos magas vérnyomás, végszerv károsodás, illetve kóros flowmetria, súlyos oligohydramnion és/vagy IUGR. A kóros placentáció hátterében, valamint következtében is létrejöhet a pro- és antiangiogén faktorok egyensúlyának felbomlása, mely korai jele lehet a súlyos praeclampsia kialakulásának.

#### 1.3.4 Ráarakódásos praeclampsia

Ráarakódásos praeclampsia esetén a korábban meglévő krónikus magas vérnyomás talaján alakulnak ki a praeclampsziát jellemző klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések.

#### 1.3.5 HELLP-szindróma

A HELLP-szindróma egy Louis Weinstein által 1982-ben leírt kórkép, mely nevét a jellemző eltérések kezdőbetűinek összeolvasásából kapta: hemolízis (*hemolysis*),

emelkedett májenzim szint (*elevated liver enzyme levels*) és alacsony vérlemezke szám (*low platelet count*) jellemzi a kórképet [45]. Akkor A terhességek 2-8 ezrelékében fordul elő és az esetek többsége súlyos praeclampsiahoz társultan jelentkezik, ezért a praeclampsia szövődményének tekinthető. HELLP-szindróma esetén is megváltozik az anyai szervezetben a gyulladásos mediátorok, hemosztázisért felelős molekulák és növekedési faktorok expressziója és koncentrációja [46].

## 1.4 A növekedési faktorok

### 1.4.1 A növekedési faktorok általános jellemzői

A növekedési faktorok a természetben előforduló, jellemzően fehérje vagy szteroidhormon szerkezetű molekulák, melyek stimulálják a sejtsztódást, differenciálódást, elsősorban a növekedésben és a regenerációban van élettani szerepük. A növekedési faktorokat terápiás céllal gyakran alkalmazzák vérbépzőszervi betegségekben, például neutropéniában, aplasztikus anémiában, az angiogenezist elősegítő növekedési faktorokat pedig a kardiovaszkuláris kórképek kezelésében hasznosíthatják [47].

### 1.4.2 Az angiogenezis faktorainak történeti áttekintése

Az angiogenezis faktorainak története a XX. század első felére nyúlik vissza [48]. A harmincas évek végén felvetették, hogy rosszindulatú tumorokban valamilyen anyag az érképződést stimulálhatja. Melwin és Algire 1956-ban leírták, hogy normál szövet és tumorszövet vazoproliferatív válaszkészsége között jelentős különbségek vannak [49]. Folkman és munkatársai 1971-ben számoltak be arról, hogy izolálták az első angiogenezist szabályozó molekulát. Malignus daganatszövet homogenizálását követően egy kifejezett angiogén aktivitással rendelkező, 100 kDa nagyságú glikoproteint azonosítottak, amelyet tumor angiogenezis faktornak (TAF) neveztek el [50].

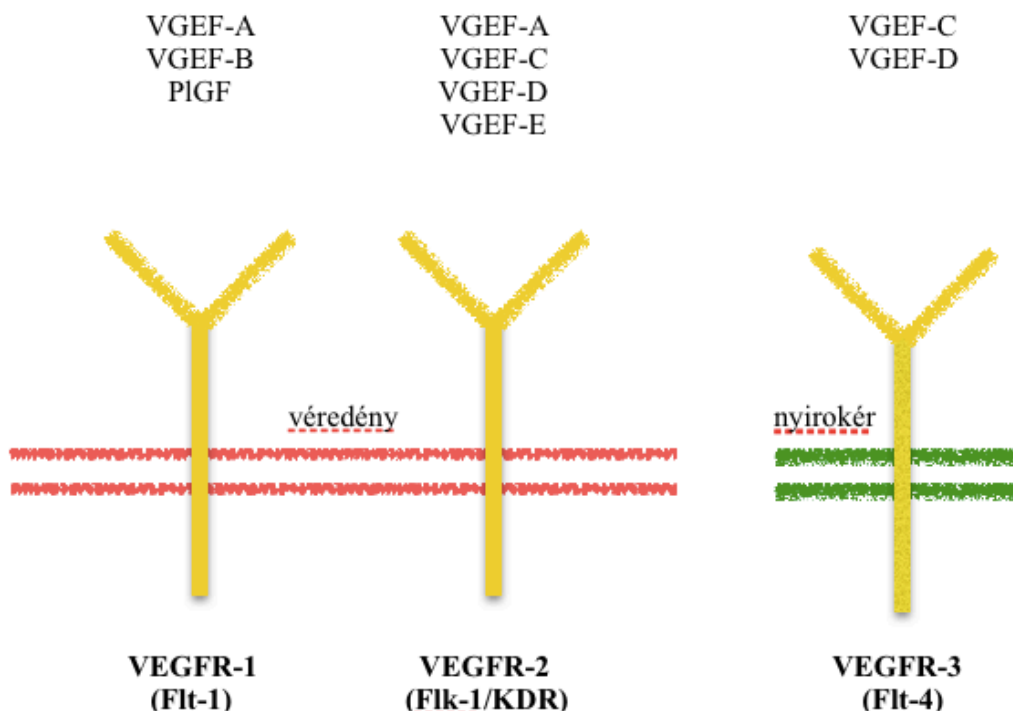
Több mint tíz évvel később szintén tumoros kísérleti állatok aszciteszéből azonosítottak egy 34-42 kDa közötti proteint, amely a kapillárisok permeabilitását és az extravazációt nagymértékben növelte, ezért vaszkuláris permeabilitási faktornak (VPF)



nevezték el [51]. Később mások egy, az endotélsejtek osztódását specifikusan serkentő anyagot azonosítottak, ami a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) nevet kapta. Hamarosan kiderült, hogy a VPF és a VEGF ugyanaz a molekula [52, 53].

Az 1990-es évek elején több VEGF izoformát, valamint három VEGF receptort azonosítottak. A három receptorban közös, hogy mindegyik tirozin-kináz aktivitással rendelkezik, elnevezésük VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1), illetve VEGFR-3 (Flt-4). A VEGFR-1 és a VEGFR-2 elsősorban a véredények endotélsejtjeinek felszínén található, míg a VEGFR-3 a nyirokkeringés ereire jellemző receptor [54].

Szövetteni vizsgálatok során kiderült, hogy malignus daganatokban a VEGF expressziója az ischaemiás területek közelében a legkifejezettebb, amiből arra következtettek, hogy a tumorok angiogenezisében kulcsszerepet játszik a szövet hipoxiás állapota, mely lokálisan stimulálja az angiogén faktorok termelődését [55].



2. ábra. A VEGF receptorai és ligandumai.

1991-ben a nápolyi egyetem Genetikai és Biofizikai Intézetében Maria Graziella Persico munkacsoportja egy, a VEGFR-1 (Flt-1) receptorhoz kötődő új ligandumot

fedezett fel, melyet terminusig hordott humán placentaszövetből izoláltak. Az újonnan felfedezett molekula aminosavsorrendje a VEGF-fel 53%-ban megegyezik, a PDGF-fel (vérlemezke eredetű növekedési faktorról - platelet derived growth factor) pedig távolabbi rokonságot mutat. A fehérjét placentáris növekedési faktornak (PlGF) nevezték el [56, 57].

Persico felfedezését követően számos munkacsoport kezdett az angiogenezis befolyásoló növekedési faktorokkal foglalkozni. Carmeliet munkacsoportja állatkísérleteket végzett heterozigóta VEGF gén inaktivált egerekkel, melyekben abnormális érfejlődést és inrauterin elhalást észleltek. A fentiekből arra lehetett következtetni, hogy a VEGF és receptora nemcsak kóros érfejlődéssel jellemezhető állapotokban és kifejlett egyedek jól funkcionáló szöveteiben jelenik meg, hanem az embrionális fejlődés folyamán már méhen belüli állapotban is nélkülözhetetlen [58].

Mások felvetették az angiogén molekulák szabályozásának zavarát a kórosan fejlődő méhlepény és a csökkent intenzitású trofoblasztinvázió hátterében. Fiziológiás terhességet kihordott nők és súlyos praeclampsiában szenvedő gravidák placenta biopsziás mintáinak immunhisztokémiai feldolgozásával a praeclampsiás terhes nők eseteiben a VEGF és a VEGF-receptor (VEGFR, Flt-1) gyengébb, az sFlt-1 erősebb festődését igazolták [59].

Karumanchi és munkatársai közölték 2003-ban először, hogy az sFlt-1 a VEGF-receptor szolubilis formája, azaz a VEGF receptor ligandumainak megkötésére alkalmas. A VEGFR-1 membránhoz nem kötött alternatív hasítási terméke praeclampsiás nők méhlepényében a fiziológiához képest nagyobb mennyiségben termelődik, az érintett anyák perifériás vérkeringésében az egészséges kontrollokhöz viszonyítva magasabb koncentrációban mérhető. Az sFlt-1 a VEGF A és B alcsoportját, valamint a PlGF-et egyaránt megköti és így endogén inhibitorként funkcionálva csökkenti biológiai hatékonyságukat, így az endotélium működése károsodik. A szisztémás endoteliális diszfunkciót létrehozó háttérfolyamat kulcsmolekulája tehát vélhetően a méhlepényi növekedési faktor és annak szolubilis receptora. A kóros endoteliális működés következtében létrejön a praeclampsiára jellemző klasszikus tünetegyüttes: a hipertónia, a proteinuria és az ödéma. Az sFlt-1 plazmaszintje a lepény távozását követően napokon belül csökken, mely párhuzamosságot mutat a klinikai tünetek enyhülésével. In vitro kísérletek során az sFlt-1 hatásait sikerült antagonizálni VEGF-fel és PlGF-fel [60]. Más

vizsgálatban igazolták, hogy a szolubilis fms-like tirozin-kináz-1 a kísérleti állatok vérkeringésébe juttatva kiváltja a praeclampsziát, azaz hipertóniát, proteinuriát, és glomeruláris endoteliózist okoz, mely utóbbi a praeclampsziára jellemző hisztopatológiai elváltozás a vesékben [61].

2004-ben a „Calcium for Preeclampsia Prevention Trial” keretén belül Levine és munkatársai eset-kontroll vizsgálatot végeztek, melybe egészséges primiparákat vontak be és azokhoz a vizsgálati alanyokhoz, akiknél magas vérnyomás alakult ki, egészséges kontrollokat illesztettek. Százhusz eset-kontroll párnál mérték meg a plazma össz sFlt-1, a szabadon keringő PlGF és VEGF szinteket. Megállapították, hogy a terhesség utolsó két hónapjában a normál terhességet viselő gravidák keringésében az sFlt1 plazmaszintje szignifikánsan emelkedett és a PlGF plazmaszintje szignifikánsan csökkent. Azon terhes nők körében, akiknél később praeclampsia fejlődött ki, a plazmaszint változásai korábban következtek be és jóval kifejezettebbek voltak. Vizsgálatuk során észlelték, hogy az sFlt-1 plazmaszintjének emelkedése átlagosan 5 héttel megelőzte a praeclampsia tüneteinek első megjelenését. A felfedezés jelentőségét tovább növeli, hogy már igen korán, a terhesség első felében, a 13-16. terhességi hét között szignifikánsan alacsonyabb volt a PlGF plazmaszintje azon várandós nők vérkeringésében, akiknél később praeclampsia fejlődött ki. A patológiás és fiziológiás terhességet viselők PlGF-értékei között a legnagyobb különbség közvetlenül a betegség kialakulása előtti időszakban mutatkozott, párhuzamosan az sFlt-1 plazmaszintjének patológiás esetekben történő emelkedésével. Kifejezettebb volt a különbség súlyos, korai kezdetű és méhen belüli növekedési retardációval szövődött praeclampsia esetén is [62]. Ugyanez a munkacsoport beszámolt arról is, hogy minden korábban használt módszernél és minden önálló paraméternél megbízhatóbban tudja előre jelezni praeclampsia esetleges későbbi kialakulását az sFlt1/PlGF hányados és a sEng szérumszint együtt [63].

Venkatesha és munkatársai a humán méhlepényből származó szolubilis endoglin (sEng, TGF $\beta$  koreceptor) emelkedett mennyiségét észlelték praeclampsziás gravidák vérkeringésében. A sEng a TGF- $\beta$  útvonalon történő jelátvitelt gátolja, így megakadályozza az extravillózus trofoblaszt sejtek autofagocitózist és így csökkenti a trofoblaszt-invázió mértékét, hozzájárulva az arteria uterina spirális végágain végbemenő kóros vaszkuláris remodellinghez, következésképpen pedig praeclampsia tüneteinek kialakulásához [64]. A sEng ezen kívül csökkenti a regulátoros T-sejtek indukcióját és

így elősegíti a praeclampsziára jellemző szisztémás gyulladáshoz vezető reakció kialakulását az anya immunrendszerének proinflammatorikus irányba történő eltolásán keresztül [65]. Vizsgálataik során bebizonyították, hogy a sEng szérumszintje lineáris korrelációt mutat a betegség súlyosságával és hasonlóan az sFlt-1-hez, a placenta anyai szövetéből történő távozását követően mennyisége gyorsan csökken. A szolubilis endoglin in vitro végzett kísérletek során a hajszálerek kialakulását gátolta, állatkísérletekben pedig növelte az erek átteresztőképességét és hipertóniát okozott. A szolubilis endoglin sFlt-1-gyel együtt beadva HELLP-szindrómára jellemző súlyos kórképet váltott ki az állatokban: nagyfokú proteinuria és intrauterin növekedési retardáció jelentkezett [66].

Az onkológiai betegek kezelésében széles körben használt bevacizumab (mely egy rekombináns, monoklonális IgG típusú antitest) a vérkeringésben lévő VEGF-et megkötve az érújdonképződést, ezen keresztül a tumornövekedést gátolja. Néhány esetben a gyógyszer alkalmazásakor praeclampsziára jellemző tünetek alakultak ki, melyek a gyógyszer abbahagyásakor, tüneti kezelés mellett normalizálódtak [67].

A fentiek ismeretében fontos megemlíteni Solomon és munkatársai azon közleményét is, melyben beszámolnak arról, hogy praeclampsia egyes eseteiben a magas plazma sFlt-1 és alacsony PlGF-koncentráció nem igazolódott, más esetekben alacsony sFlt-1 és magas PlGF szint mellett alakult ki a praeclampsia [68]. A fentiek alapján valószínű, hogy az angiogenezis faktorain kívül a praeclampsia kialakulásában más tényezők is szerepet játszanak.

További proangiogén hatású molekula az apelin, melynek kórélettani szerepét elsősorban kardiovaszkuláris kórképekben vizsgálták. A praeclampsziás terhes nők vérkeringésében mért apelin szintjét egyes munkacsoportok alacsonyabbnak találták normál kontroll várandósokhoz viszonyítva [69]. Mások leírták, hogy a placentáris apelin messenger RNS-ének és a róla szintetizálódó fehérjének az expressziója is alacsonyabb praeclampsziás betegek esetében, mint az élettani terhes nőkben [70].

Az elmúlt években munkacsoportunk az anya vérében keringő antiangiogén hatású thrombospondin-1 szérumszintjét vizsgálta, mely HELLP-szindrómás terhességben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint egészséges várandósok esetén [71].

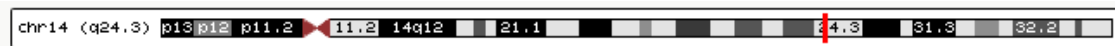
A szintén antiangiogén hatású endostatin szérumszintje praeclampsziás terhes nőkben szignifikánsan emelkedettnek bizonyult [72], ám ez nem mutatott összefüggést a

méhen belüli növekedési elmaradás előfordulási gyakoriságával és annak mértékével [73].

### 1.4.3 *A placentáris növekedési faktor és a szolubilis fms-like tirozin kináz-1 molekulák jellemzői*

A placentáris eredetű növekedési faktor (PIGF) a terhesség teljes időtartama alatt szintetizálódik, fő forrása a trofoblasztsejt. A méhlepényen kívül nagyobb mennyiségben termelődik PIGF a pajzsmirigyben és a hörgők hámsejtjeiben, de kisebb mennyiségben számos sejttypusban is képződik, például a limfociták bizonyos alcsoportjaiban, a simaizomsejtekben, a garatmandulában, a herében vagy a prosztatata sejtjeiben is.

A PIGF a PGF génről szintetizálódik és tagja a VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) családnak [74]. Jelenleg négy PIGF-izoformát ismerünk, amelyek alternatív hasítás révén jönnek létre a 14. kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő PGF génről.



3. ábra. A 14. kromoszóma, hosszú karján a PGF gén (helyét piros vonal jelzi).

A jelenleg ismert PIGF izoformák két diszulfid-híd által összekötött, glikozilált homodimerként szekretálódnak a sejtekből. Noha a PIGF aminosavsorrendje csak felerészben mutat azonosságot a VEGF-A-val, háromdimenziós térszerkezetében jelentős a hasonlóság a két molekula között [75]. A PIGF a VEGFR-1 (Flt-1) receptor foszforilálásán keresztül fejt ki proangiogén hatását. A PIGF egyrészt direkt módon képes aktiválni az Flt-1 receptort, ezáltal közvetlenül létrehozva angiogén hatását, másrészt képes arra, hogy a már bekötött VEGF molekulákat az Flt-1 receptorról leválassza és elősegítse azok bekötését a VEGFR-2 (Flk-1/KDR) receptorba. Állatkísérletek során bizonyítást nyert, hogy VEGF és PIGF együttes adásakor, mesterségesen létrehozott akut ischaemia hatására fokozódik az angiogenezis mértéke azokban az állatokban is, amelyek nem mutattak a regenerációhoz elégséges angiogén

választ VEGF egyedüli adása mellett [76]. A PlGF és a VEGF kölcsönhatásainak másik formája, amikor intracellulárisan egyszerre van jelen a PlGF és a VEGF, ebben az esetben heterodimert képes alkotni a két molekula. Az így létrejött heterodimer 20-50-szer gyengébb angiogén hatású a VEGF homodimernél. Ez a jelenség valószínűleg az angiogenezis mértékét szabályozó endogén mechanizmus része, azonban jelentőségének pontos megértése további vizsgálatokat tesz szükségessé [77].

A VEGFR-1 (Flt-1) fehérjét kódoló FLT1-gén a 13. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el. A kész Flt-1 molekula egy transzmembrán, két intracelluláris tirozinkináz doménnel és hét extracelluláris immunglobulin-szerű doménnel rendelkezik. A hét extracelluláris domén a felelős a megfelelő ligandum megkötéséért és a receptor aktiválásáért, azaz a dimerképződésért és a foszforilációért. Az Flt-1 receptor mind a VEGF, mind pedig a PlGF megkötésére képes. Az Flt-1 leginkább a véredények endotélsejtjeinek felszínén van jelen, de expresszióját kimutatták trofoblasztsejteken [78], mezangiális sejteken [79] és monocitákon is [80]. Az sFlt-1 az Flt-1 molekula forrásaként szolgáló VEGFR-1 gén alternatív hasítási variánsa. Mivel a szolubilis Flt-1 nincs membránhoz kötve, a vérkeringésben jelen lévő VEGF-t és PlGF-t megköti, tehát a szabadon keringő faktorszinteket csökkenti és így az angiogenezis endogén inhibitoraként funkcionál. Praeclampszával szövődött terhesség során az sFlt-1 anyai vérkeringésben mért mennyiségét emelkedettnek írták le, de a magas sFlt-1 szintet összefüggésbe hozták más kórképekkel is, például terhességtől függetlenül a graft funkciózavaraival vesetranszplantációt követően [81].

## 1.5 A növekedési faktorok szerepe a terhesség alatt jelentkező hipertóniák etiológiájában

### 1.5.1 PlGF és sFlt-1 praeclampsziában

A praeclampsia kutatásában évtizedek óta fokozott figyelem irányul az angiogenezis szabályozásának tanulmányozására. Az elvégzett vizsgálatok során a legtöbb és legjelentősebb közlemény a méhlepényi eredetű növekedési faktorról (PlGF), illetve annak endogén, szolubilis inhibitorával, az sFlt-1-gyel kapcsolatban jelent meg.

Mivel az sFlt-1 a placentáris növekedési faktor szolubilis receptora, az anyai vérkeringésben jelen lévő PIGF-et megköti, a szabadon keringő PIGF plazmaszintjét csökkenti. Az sFlt-1 és a PIGF plazmaszintje tehát ellenkező irányban változik. Számos tudományos eredmény támasztotta alá, hogy praeclampsiaival szövődött terhességek esetében a proangiogén hatású PIGF plazmaszintje csökken, míg antiangiogén hatású endogén inhibitorának, az sFlt-1-nek a plazmaszintje az élettani terhességhez viszonyítva magasabb [60, 82].

A PIGF-nek és az sFlt-1-nek a praeclampsia patogenezisében játszott szerepét az is alátámasztja, hogy a szülést, tehát a méhlepény távozását követően a két szabályozó molekula plazmaszintjének normalizálódásával a praeclampsia jellemező klinikai tünetek javulnak, fokozatosan csökken a vérnyomás és megszűnik a proteinuria [60, 83].

Állatkísérletek során bebizonyították, hogy ha a méhlepény vérkeringését mesterségesen csökkentik, praeclampsias tünetek alakulnak ki a patkányokban, ezzel párhuzamosan az emberben észleltekhöz hasonlóan növekszik a vemhes állat vérkeringésében mérhető sFlt-1 mennyisége [76]. Szintén állatkísérletes modellben sFlt-1-et tartalmazó adenovírusokat juttattak vemhes egerekbe, amelyek hipertóniával és a vemhes állatban mérhető vérlemezkeszám csökkenésével válaszoltak. Ez a vizsgálat megerősítette az sFlt-1-nek a praeclampsia és HELLP-szindróma etiológiájában feltételezett szerepét [84]. Az angiogén faktorok plazmakoncentrációja és a praeclampsia súlyossága között több munkacsoport mutatott ki összefüggést [84, 85].

A PIGF és az sFlt-1 vizsgálatának különös jelentősége elsősorban abban áll, hogy a két molekula plazmakoncentrációjának eltérései a legtöbb vizsgálat szerint a terhességnek már azon, korai szakaszában is kimutatható, amikor a praeclampsia gyanúja még nem merül fel és a klinikai tünetek még nem jelentkeznek [62, 86]. Ezek az adatok felvetik a méhlepényi eredetű növekedési faktor és az sFlt-1 lehetséges prognosztikai szerepét súlyos, terhesség alatti magas vérnyomással járó kórképek esetén.

Egy oxfordi munkacsoport 184 vizsgálat eredményeit dolgozta fel. Adataikból kiderült, hogy a praeclampsiaival szövődött terhességet viselő nőkben a 25. terhességi hét után a PIGF szintjének csökkenése és az sFlt-1 szintjének emelkedése fiziológiás terhességet viselő nőkben mért értékekhez képest szignifikáns eltérést mutatott [87]. Ezzel összhangban Rizos és munkatársai 2013-as közleményükben arról számoltak be, hogy a 20. terhességi hetet követően a PIGF plazmaszintje szignifikánsan alacsonyabb,

illetve a terhesség harmadik trimeszterében az sFlt-1 szintje szignifikánsan magasabb azon várandós nők esetén, akiknél később praeclampsia alakul ki. Az újszülöttek születési súlyával és a méhen belüli növekedési retardáció súlyosságával és gyakoriságával ezeknek a faktoroknak a szintje vizsgálatukban nem mutatott összefüggést [88].

A fenti eredmények tükrében tehát felmerült annak lehetősége, hogy az anyai vérkeringésben mért PIGF és sFlt-1, illetve a két molekula koncentrációjának aránya felhasználható lehet praeclampsia kialakulásának előrejelzésére, valamint azoknak az átlagpopulációba tartozó terhes nőknek a kiszűrésére, akik fokozott rizikóval bírnak terhességük során praeclampsia kialakulásának szempontjából [62, 89].

Mivel a méhlepényi növekedési faktor a vesén keresztül, a vizelettel választódik ki, több kutatócsoport az anyai vizelettel ürített PIGF mennyiségének eltéréseit vizsgálta praeclampsias gravidák esetén a szövődménymentes terhességet viselő nőkben mért értékekhez képest. Az eredmények ellentmondásosnak bizonyultak. Egyesek szerint a vizeletben mért PIGF-koncentrációja, illetve a PIGF/kreatinin arány értéke praeclampsias terhes nők esetén az élettani terhességet viselő terhes nőknél mért értékekhez képest szignifikánsan alacsonyabb [90]. Egy másik munkacsoport a terhesség első trimeszterében vizsgálta a vizeletben mérhető PIGF-szintet és a PIGF/kreatinin hányadost, így pedig már nem találtak különbséget a szövődménymentes terhességet viselő és a terhesség későbbi szakaszában praeclampsiasá váló nők vizeletében mért értékek között [91].

Közismert, hogy a terhesség alatti dohányzás a legtöbb patológiás folyamat gyakoriságát fokozza. Dohányzó terhes nők esetén gyakoribb a spontán vetélés, a koraszülés, a méhen belüli elhalás, a méhen belüli növekedési elmaradás és a méhlepény korai leválása, azonban a dohányzás a praeclampsia kialakulásának kockázatát körülbelül harmadával csökkenti [91]. Élettani terhességet viselő dohányzó várandósok keringésében az sFlt-1 szintje szignifikánsan alacsonyabb a nemdohányzó várandós nőkben mért értékekhez képest. A dohányzó és praeclampsiasával szövődött terhes nők plazma sFlt-1 plazmaszintje alacsonyabb volt a nemdohányzó praeclampsias gravidákhoz képest. Ezzel párhuzamosan az egészséges, ám dohányzó terhes nők plazma PIGF plazmaszintje nem szignifikáns mértékben, de magasabb volt a nemdohányzó élettani terhességet viselő gravidákénál [92]. A fenti eredményekből arra a



következtetésre juthatunk, hogy a dohányzás feltehetően az angiogenezis szabályozásán keresztül fejti ki praeclampiával szembeni protektív hatását.

### *1.5.2 Növekedési faktorok egyéb, terhesség alatt jelentkező hipertóniákban*

A placentáris növekedési faktor és annak szolubilis receptora, az sFlt-1 elsősorban praeclampiában és HELLP-szindrómában vizsgált molekulák.

Verlohren és munkatársai 2012-ben megjelent tanulmányában különböző terhesség alatti hipertóniákban vizsgálták az sFlt-1/PIGF hányados értékét és eredményeik alapján mind a 34. terhességi hetet megelőzően, mind azután a praeclampsiás csoportban szignifikánsan emelkedett sFlt-1/PIGF arányt igazoltak a gesztációs hipertóniás és a krónikus hipertóniás csoportokhoz képest [89]. Más szerzők az anyai vérkeringésben mért, illetve az anyai vizelettel ürített PIGF-szintekben is szignifikáns különbséget találtak a gesztációs hipertónia eseteiben a normál vérnyomású kontroll csoporthoz viszonyítva. Az sFlt-1 szint emelkedettnek bizonyult mind gesztációs hipertóniában, mind praeclampiában a kórkép súlyosságával pozitív korrelációt mutatva, míg a vizeletben mért PIGF szintet a legalacsonyabbnak a praeclampsiás esetekben mérték, de terhességi hipertóniában is szignifikánsan alacsonyabbnak találták az egészséges kontroll esetekhez képest [93, 94].

Jeeveratnam és munkacsoportja arról számoltak be, hogy a terhességi hipertóniában a placentáris növekedési faktor plazmaszintje mind a várandósság idején, mind szülés alatt, mind pedig a gyermekágyas időszakban alacsonyabb a normotóniás kontroll csoportban mért értékekhez képest, ezzel párhuzamosan pedig az sFlt-1 plazmaszint ante-, intra- és posztpartum egyaránt magasabb értékeket mutatott a kontroll csoportnál [95].

Cowans munkacsoportja az első trimeszterben mérte a méhlepényi eredetű növekedési faktor plazmaszintjeit az anyai vérkeringésben. A később korai kezdetű praeclampiával, HELLP-szindrómával, valamint korai kezdetű növekedési elmaradással (SGA) diagnosztizált, illetve az SGA paramétereit mutató, de nem praeclampsiás csoportokban tudtak a kontroll csoportnál szignifikánsan alacsonyabb PIGF plazmaszinteket mérni. Gesztációs hipertónia, késői kezdetű praeclampsia és

növekedési elmaradás nélkül jelentkező praeclampsia eseteiben nem találtak eltérést a kontroll csoport első trimeszteri PIGF plazmaszintjeihez képest [96].

Egy másik tanulmány az inzulin-szerű növekedési faktor 1 és 2 (IGF-1 és IGF-2), valamint a 3. csoportba tartozó inzulin-szerű növekedési faktort kötő fehérje (IGFBP-3) anyai vérkeringésben való koncentrációját vizsgálta. Noha az IGF-1 és az IGFBP-3 nem mutatott szignifikáns kapcsolatot sem a gesztációs hipertóniás, sem a praeclampsias esetekkel, az IGF-2 koncentrációja magasabbnak bizonyult praeclampsia esetében [97].

## 1.6 Növekedési faktorok és koraszülés

A koraszülöttségből eredő károsodások okozzák világszerte a neonatális halálozások több mint negyedét, illetve a koraszülés szövődményei adják az öt éves életkor előtti halálozás második leggyakoribb okát [6]. Az életben maradó koraszülöttek jelentős részének hosszú távú károsodásokkal kell szembenéznük, mely a tanulási nehézségektől kezdve a szemészeti eltéréseken át a súlyos, központi idegrendszeri eredetű bénulásig (cerebral palsy) vagy az esetleges agyvérzés szövődményéig széles skálán mozoghat [98].

A növekedési faktorok és a koraszülés kapcsolatát eddig elsősorban az indukált koraszülést szükségessé tévő kórképek vizsgálatán keresztül tárták fel, mely kórképek közül a fókuszban elsősorban a praeclampsia áll.

Egy tanulmány 37 praeclampsias és 51 egészséges kontroll terhességből származó, 2000 grammnál alacsonyabb születési súlyú és 34. terhességi hétnél korábban született újszülött vérében vizsgálta a VEGF és az sFlt-1 plazmaszinteket. Eredményeik alapján praeclampsia fennállása esetén a VEGF plazmaszintje szignifikánsan alacsonyabb, míg a sFlt-1 plazmaszint szignifikánsan magasabb volt praeclampsias terhességből származó koraszülöttekben. Az SGA újszülöttek sFlt-1 plazmaszintje is magasabbnak bizonyult a terhességi kornak megfelelő súllyal született koraszülöttekben mért értékekhez képest [99].

Két közleményben írtak le összefüggést koraszülött gyermekekben a bronchopulmonális diszplázia (BPD) vagy a retinopathia kialakulása, valamint az angiogenesis növekedési faktorai között. Koraszülöttek retinopathiája, (retinopathy of prematurity, ROP) gyakrabban fordult elő olyan újszülöttek esetében, akik a VEGF gén

634 C/G mutációját hordozták [100]. A köldökzsinór vérben mért méhlepényi eredetű növekedési faktor szintje szignifikánsan magasabb volt azon esetekben, amikor a későbbi életkorokban bronchopulmonalis diszplázia fejlődött ki, a szerzők felvetették a köldökzsinórvérben mért PIGF lehetséges szerepét a BPD kialakulására való kockázat előrejelzésére [101].

### **1.7 A magzati véráramlás ultrahangvizsgálatának szerepe a prenatális magzati diagnosztikában**

Az elmúlt évtizedek technikai fejlődésével párhuzamosan a prenatális magzati állapotdiagnosztika szerves részévé vált a magzati véráramlás mérése. A második és harmadik trimeszterben az arteria umbilicalis, az aorta descendens és az arteria cerebri media áramlásának vizsgálatával időben észlelhető a magzati vérkeringés centralizációja, mely fenyegető magzati veszélyállapotot jelent. A vérkeringés centralizációja során a magzat úgy osztja el a keringő vérmennyiséget (redisztribúció) a különböző szervek között, hogy az életben maradáshoz szükséges legfontosabb szervek, a szív és az agy vérkeringése fokozódik, az életben maradás szempontjából kevésbé fontos szervek (például a vesék, a belek, a vázizmok) vérkeringése csökken. Ennek a redisztribúciónak az ultrahangvizsgálattal észlelhető jele, ha az arteria umbilicalison vagy az aorta descendensen a rezisztencia emelkedik, a véráramlás csökken, ennek megfelelően diasztolé alatt a véráramlás sebessége csökkenhet (emelkedett RI – rezisztencia index – és PI – pulzatilitási index – értékeket eredményezve), illetve meg is szűnhet (diasztolés blokk), súlyosabb esetben akár visszafelé, a szív felé történő áramlás (reverz áramlás) jelentkezhet. Mivel az agy megfelelő oxigénellátása az életben maradás szempontjából nélkülözhetetlen, az arteria cerebri media áramlásában a fent leírtakkal ellentétes változások mennek végbe: a rezisztencia csökken, a véráramlás fokozódik [102, 103].

Számos terhesspatológiai állapot vagy anamnesztikus adat, például az előzményben szereplő méhen belüli elhalás vagy ismétlődő vetélés, a magzat méhen belüli növekedésben való elmaradása, a magzatmozgások csökkenése, a kórosan megkevesbedett magzatvíz mennyiség vagy a terhesség alatt jelentkező magas vérnyomás a magzati véráramlás mérésének javallatát képezheti. Végezhetjük a magzati vérkeringés vizsgálatát szűrő jelleggel is, ez azonban a rutin klinikai gyakorlatban

egyelőre nem terjedt el elsősorban financiaális és humán erőforrás szempontok miatt [102].

Az arteria umbilicalis véráramlását vizsgálják a leggyakrabban azokban az esetekben, amikor felmerül méhen belüli magzati hypoxia lehetősége, illetve azokban az esetekben, amikor lepenyi elégtelenség merül fel, például intrauterin növekedési retardáció eseteiben [104]. A méhlepény érfejlődésének zavara esetén, például praeclampsiaiban a fetoplacentáris keringés romlik [105].

Régóta ismert, hogy a magzati leszálló aortán és az arteria umbilicalison észlelt kóros áramlási görbe, illetve a patológiás áramlási paraméterek szoros összefüggést mutatnak a kedvezőtlen perinatális kimenetellel [106, 107].

## 1.8 A terhesség alatti hipertóniák terápiaja

Napjainkban a nemzetközileg elfogadott irányelvek szerint súlyos praeclampsia terápiaját a terhesség befejezése jelenti a 24. terhességi hét előtt és abban az esetben, ha a terhességi kor eléri vagy meghaladja a 34. terhességi hetet, illetve terhességi kortól függetlenül, ha az anyai vagy magzati állapot instabillá válik [108]. Az időben befejezett terhesség csökkenti leghatékonyabban a súlyos anyai és magzati szövődmények kialakulását. Ha az anyai és magzati állapot stabil, célszerű a terhes nőt praeclampsia menedzselésében jártas, koraszülött intenzív osztállyal rendelkező centrumba szállítani, hiszen a terhespatológia egyik legaktuálisabb feladata a koraszülésből származó veszélyek elkerülésének érdekében a terhesség prolongálása stabil anyai és magzati állapot mellett. A 24. és 34. terhességi hét között, krónikus- vagy gesztációs magas vérnyomás eseteiben, amennyiben gyógyszeresen jól kontrollálható a magas vérnyomás és nem állnak fenn praeclampsia vagy HELLP-szindróma klinikai vagy laboratóriumi tünetei, ambuláns követés is megengedhető gyakoribb kontrollvizsgálatok mellett. Praeclampsia esetén hospitalizálás javasolt, de az anyai, valamint magzati állapot szoros monitorizálása mellett, jó anyai és magzati állapot esetén a várakozás megengedhető.

A stabil anyai és magzati állapot fenntartását, a praeclampsia súlyosbodásának megelőzését és így a terhesség prolongálását segítheti elő az antiangiogén hatású sFlt-1-nek az anyai keringésből történő kivonása. Ez a kezelési módszer egyelőre a rutin klinikai gyakorlatba még nem került be, azonban az eddigi eredmények biztatóak.

Egy amerikai munkacsoport 2011-ben számolt be arról, hogy korai kezdetű praeclampsias betegek vérkeringéséből plazmaferezishez hasonló módszerrel (extrakorporális dextrán-szulfát aferezissel) eltávolították az sFlt-1-et. A kezelések alkalmával 5-6 liter vért átszűrve 20-30%-kal csökkent az anyai keringésben jelen lévő sFlt-1 plazmaszintje. A kezelés mellékhatásaként észlelték az anyai szisztolés vérnyomás átmeneti csökkenését, valamint a magzati szívfrekvencia ideiglenes és mérsékelt fokú csökkenését. Az anyai vérnyomás és a magzati szívfrekvencia hidráló infúzió adásának hatására rövid időn belül rendeződött. A kezeléseket követő 24 órán belül spontán rendeződött az anyai fibrinogén szint, mely a kivonás után körülbelül ötödével csökkent. Tapasztalataik alapján önmagában egyetlen kezeléssel nem sikerült számottevően megnyújtani a terhességet, de ha többször alkalmazták a dextrán-szulfát aferezist, akkor sikerült a szülésig eltelt időt növelni, ami különösen a terhesség 24. és 32. hete között jelentősen csökkentheti a koraszülésből fakadó szövődmények kialakulásának kockázatát. Benzing munkacsoportjának a kórházi felvételtől számított leghosszabb időt, 23 napot annál a betegnél sikerült elérni, aki négyszer esett át aferezisen. Az extrakorporális aferezisben nem részesült, vagy csak egyetlen kezeléssel átesett betegek esetében ugyanez az idő kevesebbnek bizonyult négy napnál [109].

## 2 Célkitűzések

Tudományos munkám céljaként az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. A különböző terhesség alatti hipertóniákban szenvedő gravidák és az egészséges terhes nők vérkeringésében a PIGF plazmaszintjei mutatnak-e eltérést?
2. Az anyai vérplazmában mért PIGF-szint milyen kapcsolatot mutat a szülészeti kimenetellel, különös tekintettel a koraszülés gyakoriságára, valamint koraszülés esetén a szüléskor betöltött terhességi korra.
3. Az általam vizsgált beteganyag esetén milyen kapcsolat áll fenn a kóros magzati véráramlási lelet és a perinatális kiementel között?
4. Az általam vizsgált beteganyag esetén milyen kapcsolat áll fenn az anya vérplazmájában mért PIGF-szint és a perinatális kimenetel között?
5. Az anyai vérplazmában mért PIGF-szint vagy a magzati véráramlás ultrahangvizsgálatának lelete jelzi-e előre nagyobb pontossággal a kedvezőtlen szülészeti kimenetelt?

### 3 Betegek és módszer

Az eset-kontroll vizsgálatomba bevont terhes nők diagnosztizálása az American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) és a National High Blood Pressure Education Program's Working Group (NHBPEP) diagnosztikai kritériumai szerint történt 2008 májusa és 2010 októbere között<sup>2</sup>.

Az összes, a vizsgálatba bevont páciens a kaukázusi népcsoportba tartozott és megközelítőleg megegyező földrajzi területről származott.

Vizsgálataimból kizártam a többes terhességet viselő nőket, azokat a várandósokat, akik magzatánál fejlődési rendellenességet észleltünk, illetve a genetikai betegséget hordozó magzatokat.

Vizsgálatom a Helsinki Deklarációban lefektetett szabályok betartásával történt és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a „TUKÉB 52/2008” számon engedélyezte azok kivitelezését.

#### 3.1 Diagnosztikai kritériumok a betegek csoportokba történő besorolásához

##### 3.1.1 *Krónikus hipertónia*

Amennyiben a magas vérnyomás a gravidánál már a fogamzást megelőzően is fennállt vagy a terhesség első 20 hetében került felismerésre és/vagy a szülést követő 12. héten túl is fennmaradt, a várandóst a krónikus hipertóniás csoportba soroltam. Hipertóniát állapítottam meg a várandósság alatt, ha legalább hat óra időkülönbséggel mérve legalább kétszer 140/90 Hgmm vagy afeletti nyugalmi vérnyomás értéket mértünk.

---

<sup>2</sup> Az ACOG és az NHBPEP klasszifikációja a vizsgálat kivitelezésének idején megegyezett, a diagnosztikus kritériumok leírása a 3.1.1-3.1.5. fejezetekben található.

### 3.1.2 *Gesztációs hipertónia*

A terhességi hipertónia csoportba kerültek azok a terhes nők, akik esetében a magas vérnyomás a betöltött 20. gesztációs hetet követően jelentkezett és nem társult hozzá proteinuria, illetve nem jelentkezett sem vérlemezkeszám csökkenés, sem májfunkció eltérés, tüdőödéma, valamint központi idegrendszeri (fejfájás, szikralátás) vagy gasztrointesztinális jellegű (jobb bordaív alatti vagy epigasztriális fájdalom) szubjektív panasz. A magas vérnyomás ezekben az esetekben a szülést követő 10 napon belül spontán rendeződött.

### 3.1.3 *Praeclampsia*

A praeclampsia csoportba soroltam azokat a gravidákat, akiknél a terhesség második felében jelentkezett először magas vérnyomás, melyhez szignifikáns proteinuria (>300 mg/24 óra fehérjeürítés vagy gyorstesztel legalább egy kereszt fehérje a vizeletben) is társult.

Súlyosnak tekintetem a praeclampsziát abban az esetben, amikor a szisztolés anyai vérnyomás elérte vagy meghaladta a 160 Hgmm-t és/vagy a diasztolés vérnyomás érték elérte vagy meghaladta a 110 Hgmm-t. Súlyos praeclampsziát állapítottam meg 5 grammot meghaladó 24 órás proteinuria (vagy legalább három kereszt pozitivitás gyorsteszt alkalmazásakor) esetén, illetve ha anyai végszerv károsodásra utaló jeleket észleltünk. Ezek közé tartozott a vese- vagy májfunkció eltérés, a tüdőödéma és a fenyegető HELLP-szindróma.

Amennyiben a praeclampsia a terhesség betöltött 34. hete előtt jelentkezett, korai kezdetű, ha a 34. hét után jelentkezett, akkor késői kezdetű praeclampsziát állapítottam meg.

### 3.1.4 *Ráarakódásos praeclampsia*

Azok a krónikus magas vérnyomásban szenvedő gravidák, akiknél a terhesség második felében a magas vérnyomás mellett megjelentek a praeclampsia klinikai tünetei és laboratóriumi jellemzői, a ráarakódásos praeclampsziás csoportba kerültek.



### 3.1.5 HELLP-szindróma

A HELLP-szindróma (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) diagnózisát négy megfelelő laboratóriumi eltérés észlelése esetén állítottam fel:

- emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz enzim szint: LDH > 600 IU
- csökkent thrombocytaszám: PLT < 150 000 / $\mu$ l
- emelkedett szérum glutamát-oxálacetát transzamináz: SGOT > 70 IU/l
- emelkedett szérum glutamát-piruvát transzamináz: SGPT > 70 IU/l

### 3.1.6 Kontroll csoport

A kontroll csoportba azon várandós nőket válogattam be, akik szinguláris terhességet viseltek, nem volt ismert krónikus betegségük, nem szedtek gyógyszert, jelen várandósságuk zavartalanul telt, a magzatnál sem genetikai, sem anatómiai eltérés nem volt ismert és a részletes szóbeli és írásbeli tájékoztató után írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban történő részvételhez.

## 3.2 A terhesség befejezésének javallatai

A császármetszés javallatát a nemzetközileg elfogadott irányelvek szerint állítottuk fel. Terhességi korra való tekintet nélkül császármetszést végeztünk HELLP-szindróma kialakulása esetén, súlyos és konzervatív eszközökkel nem kontrollálható, terápia rezisztens hipertónia fennállásakor, 10 g/24 óránál nagyobb mértékű proteinuria jelentkezésekor, epigastriális fájdalommal társult, 70 mIU/ml feletti SGOT/SGPT érték esetén, 100 000 G/l alatti thrombocyta szám, tüdőödéma, súlyos oliguria, perzisztáló fejfájás, látászavar jelentkezésekor, fenyegető eclampsiás görcsroham esetén, illetve ha magzati veszélyállapot alakult ki: súlyos oligohydramnion alakult ki, kóros uteroplacentáris véráramlási viszonyokat mértünk, ha patológiás CTG-leletet kaptunk vagy ha súlyos méhen belüli növekedési elmaradást észleltünk.

Amennyiben a fenti körülmények nem jelentkeztek, a terhesség lezárását a betöltött 37. terhességi hét utáni időszakban végeztük.

### 3.3 Adatgyűjtés, mintavétel

A kutatás céljáról, valamint a vérminta tárolásáról és felhasználásáról szóló részletes tájékoztató és beleegyező nyilatkozat elolvasása és aláírása után történt a kérdőívek felvétele első alkalommal a diagnózis felállításának időpontjában, majd szülést követően 12 héttel, többnyire telefonos kapcsolatfelvétel útján.

A vérvételre a vizsgálatba történő bevonástól számított legközelebbi, klinikailag szükséges vérvétel idején került sor a szövődményes terhességet viselők és a kontroll egészséges gravidák esetében is. Minden vérvétel a 22. és a 35. terhességi hét között történt.

Közvetlenül a vérvételt követően az EDTA által antikoagulált mintát 4°C hőmérsékleten, 10 percen keresztül, 3000 G értéken centrifugáltuk és az így kapott felülúszó réteget Eppendorf csövekbe pipettáztuk és -80°C-on lefagyasztottuk az elemzésig.

### 3.4 Mérési technika

A minták méhlepényi eredetű növekedési faktor (PIGF) szintjének méréséhez az Alere (San Diego, USA) cég által gyártott Triage® PIGF Assay berendezést használtam. A Triage® eszköz a szabadon jelenlévő PIGF molekulát fluoreszcens tulajdonságú jelölőanyaggal ellátott monoklonális antitesthez kapcsolja. A felolvaszott, szobahőmérsékletű vérplazmából 250 mikrolitert pipettáztunk a készülékhez tartozó egyszerhasználatos tesztcsíkra, melyet a mérőeszközbe illesztettünk, aminek kijelzőjén 15 perccel később megjelent a vérplazma PIGF-koncentrációjának értéke pg/ml mértékegységben.

Az Alere Triage® PIGF Assay mérőeszköz mérési tartománya 12 és 3000 pg/ml közé esik. Amennyiben a mérési tartomány alatti PIGF koncentrációt észlelt az automata, a kijelzőn a „<12 pg/ml” felirat jelent meg.

Positívnak tekintetem a teszt eredményét két különböző cut-off-érték használata mellett: 1.) ha a mért PIGF koncentráció mérhetetlenül alacsony, tehát kisebb volt, mint 12 pg/ml, 2.) ha az egészséges kontroll gravidák esetén mért terhességi kornak megfelelő PIGF koncentráció 5 percentilis értékénél alacsonyabb eredményt kaptunk.



4. ábra. A méréshez használt Alere Triage® PLGF Assay berendezés.



5. ábra. Az Alere Triage® PLGF Assay berendezéshez tartozó gyorseszta.

Tekintettel arra, hogy a placentrális növekedési faktornak az anyai vérkeringésben mért, átlagos plazma koncentrációja a terhességi korról fiziológiás esetben is változik, a gyártó által mellékelte információs lapon szereplő, terhességi korok szerint lebontott 5 percentilis értékeket tekintetem a pozitív teszt cut-off értékének a különböző terhességi korokban.

Ezek a következők voltak:

19. terhességi hét előtt:	56,2 pg/ml
19-23 <sup>+6</sup> . terhességi hét között:	62,9 pg/ml
24-28 <sup>+6</sup> . terhességi hét között:	130 pg/ml
29-31 <sup>+6</sup> . terhességi hét között:	128 pg/ml
32-34 <sup>+6</sup> . terhességi hét között:	70,4 pg/ml

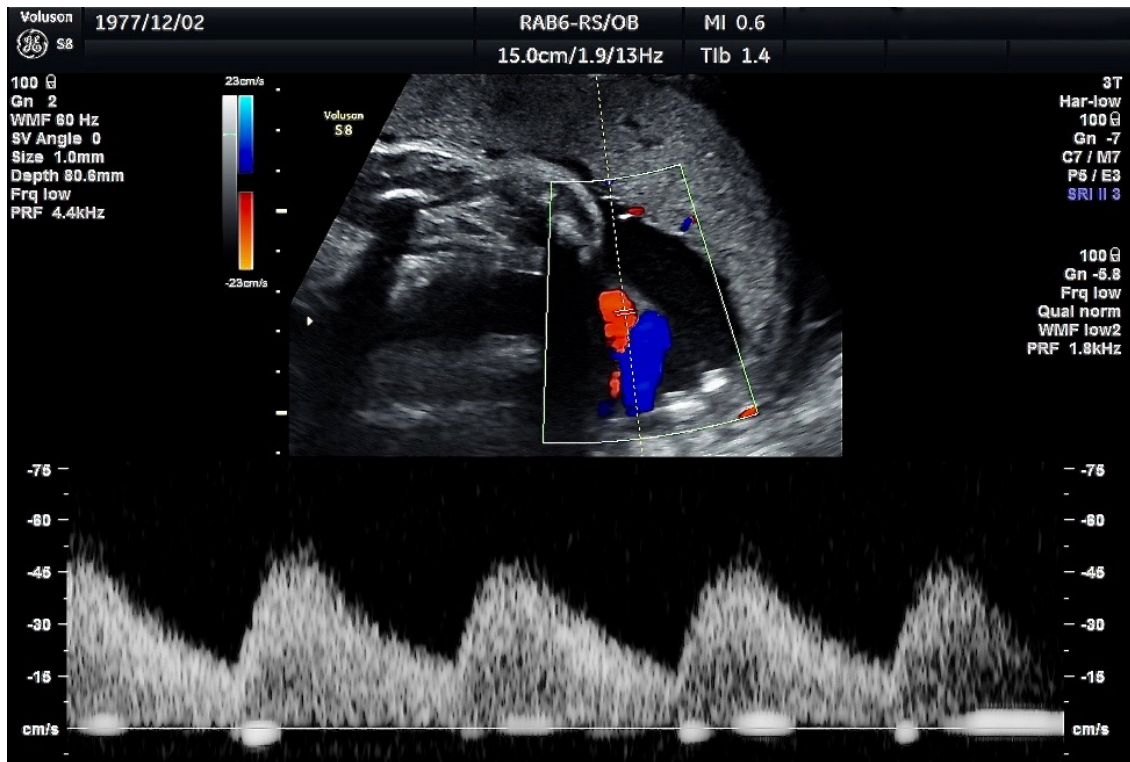
### 3.5 A magzati erek véráramlás-mérése

A magzati erek véráramlásának mérését a vizsgálati periódusban a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Ultrahang Laboratóriumában a magzati áramlásvizsgálathoz megfelelő képezéssel és abban megfelelő jártassággal rendelkező vizsgáló személy végezte. Az ultrahangvizsgálatok végzésének módja a Magyar Szülészet-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság szakmai állásfoglalásaiban megjelenteknek megfelelően történtek (lásd 1. sz. függelék).

A vizsgálathoz használt ultrahangberendezések típusa Philips HD11 és Samsung Medison X8 volt.

A Doppler ultrahang vizsgálatokat az anya kissé balra dőlő helyzetében, a magzat nyugalmi állapotában végeztük. Az ultrahangkészülék bementi szűrőit alacsony, 50-100 Hz közötti tartományra állítottuk. A Doppler-kaput vizsgálatonként a megfelelő mintavételhez szükséges méretűre állítottuk. Minden vizsgált ér esetén törekedtünk a lehető legkisebb beesési szög mellett történő mérésre, de minden esetben 60 fok alatti beesési szög mellett végeztük a vizsgálatokat.

Az arteria umbilicalis vizsgálatához a magzatvízben szabadon lebegő köldökzsinórkacsokat használtuk. A köldökzsinór kacsnak elsősorban a magzati végén történtek a mérések tekintettel arra, hogy a magzati végén jelennek meg először a kóros



6. ábra. Az arteria umbilicalis véráramlásának ultrahangvizsgálata.

áramlási paraméterek. Az aorta descendens vizsgálatát a hasi aortán, a hasi nagyerek eredése feletti ponton vizsgáltuk.

Az áramlási paramétereket kórosnak tekintettem, ha az arteria umbilicalison vagy az aorta descendensen diasztolés blokk vagy reverz áramlás jelentkezett, illetve, ha a magzati vérkeringés centralizációjának jeleit észleltük.

### 3.6 Oligohydramnion, IUGR, kóros CTG-görbe

Oligohydramniont véleményeztünk, amennyiben a magzatvíz index (az uterus négy kvadránsában mért legnagyobb vertikális magzatvíz zseb méretének összege) 5 centiméter alatti volt.

Méhen belüli növekedési elmaradást a terhességi kornak megfelelő 10 percentilis érték alatti becsült súlyú magzatoknál diagnosztizáltunk.

A CTG-görbék értékelése egy legalább húsz percig tartó regisztrátumon történt vizuálisan, a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati klinika valamely, CTG-regisztrátumok értékelésében megfelelően képzett szakembere által. Kórosnak tekintettük a CTG-görbét, amennyiben az alapfrekvencia tartósan 110/perc alattinak, vagy 160/perc felettinek bizonyult, ha beszűkült a variabilitás, illetve ha kemoreceptorok által mediált decelerációk jelentkeztek a görbén.

### 3.7 Statisztikai számítások

A vizsgálatokba bevont, patológiás terhességet viselő gravidák és egészséges, kontroll várandósok klinikai karakterisztikai adatait deskriptív statisztikai módszerekkel vizsgáltam.

A pozitív PIGF-tesztet adó várandósokat külön csoportokra bontottam diagnózis és a szüléskor számított terhességi kor szerint. A terhességi hipertóniás betegek közül a pozitív és negatív PIGF-tesztet mutató csoportoknak a szüléskor számított terhességi korról való kapcsolatát Kaplan-Meier görbén ábrázoltam. Az ehhez tartozó kockázati arányt (hazard ratio) egy- és kétváltozós Cox regresszió analízis segítségével számoltam ki.

A diagnózis és a szüléskor számított terhességi kor szerinti csoportokon belüli PIGF plazmaszinteket mediánt, alsó és felső kvartilist jelző boxplot ábrák segítségével elemeztem, a p-értékeket Wilcoxon rangkorrelációs próbával állapítottam meg.

A statisztikai vizsgálatok technikai kivitelezéséhez a MATLAB 8.0. verziójú szoftverét használtam.

## 4 Eredmények

### 4.1 PIGF plazmaszint terhesség alatti hipertóniákban és koraszülés esetén

#### 4.1.1 Klinikai jellemzők

Eset-kontroll vizsgálatomba 130 várandós nőt vontam be, a vérvételek minden esetben a 22. és a 35. terhességi hét között történtek. A 130 fő közül 27 egészséges kontrollként vett részt a vizsgálatban, 103 beteg esetében valamely terhesség alatti hipertónia kórkép állt fenn. Az egyes terhesség alatti hipertónia csoportok ( $18 \leq n \leq 25$ ) adatait a kontroll csoport ( $n=27$ ) adataival és egymással vettem össze. A 130 gravidából 74 esetben a terhesség a betöltött 37. terhességi hét előtt ért véget, ezek közül három esetben a terhesség befejezésének oka nem a terhesség alatti magas vérnyomással volt összefüggésben. A vizsgálatba bevont betegek klinikai adatait az 1. táblázat és 2. táblázat foglalja össze.

Az egészséges kontroll csoportban az anyai életkor mediánja 31 (29-34) év volt, a gesztációs hipertóniás, krónikus hipertóniás és ráakódásos praeclampsiás csoportokban 34 (29-35) év, a praeclampsiás esetekben 33 (30-37) év, míg HELLP-szindróma esetén 30 (28-33) év volt. A HELLP-szindróma kivételével az összes patológiás csoportban a várandós nők életkorának medián értéke meghaladta a kontroll csoportét. A fogamzást megelőző testtömegindex az összes hipertóniás csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kontroll csoportban mért medián értékekhez képest, ez a különbség kifejezettebb volt a gesztációs és a krónikus hipertóniás, valamint praeclampsiás betegek esetén. A primiparitás a gesztációs hipertóniás és a HELLP-szindrómás betegcsoportban volt szignifikánsan gyakoribb, a HELLP-szindrómás esetek 80%-ában a betegség először szülő gravidán jelentkezett.

A vérvételkor mért legmagasabb szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek a praeclampsiás, ráakódásos praeclampsiás és HELLP-szindrómás csoportban voltak mérhetők. Tekintettel arra, hogy az ACOG és az NHBPEP klasszifikációja alapján 160/110 Hgmm feletti vérnyomás esetén a hipertóniás kórkép súlyosnak minősül, megállapíthatjuk, hogy az általam vizsgált praeclampsiás esetek többsége súlyos praeclampsiának tekinthető. A betegség kialakulása emellett mind a praeclampsiás,

mind a ráarakódásos praeclampsias, mind pedig a HELLP-szindrómás csoportban jellemzően a 30. terhességi héten történt, tehát a praeclampsiasok többsége korai kezdetű praeclampsiasban szenvedett.

**1. táblázat. A tanulmányban részt vevő egészséges kontroll várandósok és gesztációs hipertóniás (GHT), valamint krónikus hipertóniás (CHT) betegek klinikai jellemzői. A folytonos változóknál a medián, a kategorikus változóknál az n értéket adtam meg.**

	Kontroll (n=27)	GHT (n=18)	CHT (n=25)
Anyai életkor	31 (29-34)	34 (29-35)	34 (30-36)
Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,4 (19,4-24)	25,9 (23,1-30,8)**	31,4 (26,1-35,9)**
Primiparitás (%)	8 (29,6)	12 (66,7)*	13 (52)
RR <sub>sys</sub> vérvételkor (Hgmm)	110 (109-120)	154 (146-158)**	143 (140-147)**
RR <sub>diast</sub> vérvételkor (Hgmm)	70 (66-75)	96 (94-100)**	89 (80-94)**
Terhességi kor a diagnóziskor (hét)	NA	28 (26-33)	NA
Terhességi kor a vérvételkor (hét)	31 (19-33)	33 (31-34)	33 (30-34)
Terhességi kor szüléskor (hét)	39 (38-40)	38 (36-39)	37 (34-38)**
Vérvétel és szülés között eltelt idő (nap)	55 (40-70)	29 (21-51)*	21 (4-45)**
Koraszülés (%)	3 (11,1)	7 (38,9)	11 (44)*
Születési súly (gramm)	3270 (3110-3560)	3280 (2150-3860)	2710 (2130-3370)
IUGR gyakorisága (%)	0 (0)	3 (16,7)	2 (8)

NA: nem alkalmazható. A kontroll csoport adataihoz viszonyított statisztikai szignifikancia: \*p < 0,05, \*\*p < 0,001.

A fentieknek megfelelően a szülés idejének medián értéke a praeclampsias és a HELLP-szindrómás csoportokban a 31. és 32. hét volt. Koraszülés leggyakrabban a HELLP-szindrómás csoportban, 20/20 esetben (100%) és a praeclampsias csoportban,



**2. táblázat. A tanulmányban részt vevő egészséges kontroll várandósok és praeclampsziás (PE), HELLP-szindrómás, valamint ráakódásos praeclampsziás (SIPE) betegek klinikai jellemzői. A folytonos változóknál a medián, a kategorikus változóknál az n értéket adtam meg.**

	Kontroll (n=27)	PE (n=23)	HELLP (n=20)	SIPE (n=17)
Anyai életkor	31 (29-34)	33 (30-37)	30 (28-33)	34 (32-36)
Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,4 (19,4-24)	25,6 (22,4-29,6)*	23,9 (22,2-33,5)*	24,4 (21,9-30)*
Primiparitás (%)	8 (29,6)	12 (52,2)*	16 (80)**	8 (47,1)
RR <sub>sys</sub> vérvételkor (Hgmm)	110 (109-120)	169 (160-178)**	170 (165-172)**	164 (151-170)**
RR <sub>dia</sub> vérvételkor (Hgmm)	70 (66-75)	109 (100-114)**	110 (95-114)**	104 (96-112)**
Terhességi kor a diagnóziskor (hét)	NA	30 (27-32)	30 (28-32)	30 (28-31)
Terhességi kor a vérvételkor (hét)	31 (19-33)	31 (28-33)	31 (28-32)	31 (28-32)
Terhességi kor szüléskor (hét)	39 (38-40)	31 (28-34)**	31 (28-32)**	32 (30-36)**
Vérvétel és szülés között eltelt idő (nap)	55 (40-70)	1 (0-3)**	0 (0-1)**	8 (3-25)**
Koraszülés (%)	3 (11,1)	22 (95,7)**	20 (100)**	14 (82,4)**
Születési súly (gramm)	3270 (3110-3560)	1330 (990-1740)**	1265 (940-1575)**	1750 (1100-2560)**
IUGR gyakorisága (%)	0 (0)	10 (43,5)**	6 (30)*	5 (29,4)*
Korai kezdetű PE (%)	NA	21 (91,3)**	17 (85)**	16 (94,1)**
Súlyos PE (%)	NA	22 (95,7)**	20 (100)**	11 (64,7)**

NA: Nem alkalmazható. A kontroll csoport adataihoz viszonyított statisztikai szignifikancia: \*p < 0,05, \*\*p < 0,001.

22/23 esetben (96%) fordult elő, a ráakódásos praeclampsziás csoportban pedig a koraszülés gyakorisága 14/17-nek (82%) adódott. A koraszülés aránya a gesztációs hipertóniás csoportban 7/18 (39%), a krónikus hipertóniás csoportban 11/25 (44%) volt.

A legkisebb születési súlyt a HELLP-szindrómás csoportban mértem (medián: 1265 g; 950-1575), ennél valamivel nagyobb volt a születési súly a praeclampsziás csoportban (1330 g; 990-1740), a ráakódásos praeclampsziás csoportban pedig a születési súly mediánja 1750 g (1100-2560) volt, ami a relatíve alacsonyabb koraszülési aránnyal magyarázható. A gesztációs hipertóniás csoportban 3280 g (2150-3860), a krónikus hipertóniás várandósok esetén 2710 g (2130-3370) volt az újszülöttek születési súlyának középértéke, míg a kontroll csoportban 3270 g (3110-3560) születési súlyt mértem.

Méhen belüli magzati növekedési elmaradást a gesztációs hipertóniás betegek közül 3/18 esetben (17%), a krónikus hipertóniások csoportjában 2/25 esetben (8%), a praeclampsziával szövődött terhességet viselő nők közül 10/23 esetben (44%), a ráakódásos praeclampsziás csoportban 5/17 esetben (29%), a HELLP-szindrómás csoportban pedig összesen 6/20 esetben (30%) észleltem.

A praeclampsziában szenvedő terhes nők közül 21/23 esetben (91%) korai kezdetűnek, 22/23 esetben (96%) pedig súlyosnak bizonyult a betegség. A ráakódásos praeclampsziás csoportban 16/17 eset (94%) volt korai kezdetű és 11/17 (65%) súlyos, míg a HELLP-szindrómában szenvedő várandósok közül 17/20 eset (85%) bizonyult korai kezdetűnek és 20/20 (100%) súlyosnak.

#### *4.1.2 A különböző terhesség alatti hipertóniákban szenvedő gravidák és az egészséges terhes nők vérkeringésében mérhető PIGF plazmaszintjei*

A PIGF-teszt pozitívitasának betegcsoportonkénti megoszlására vonatkozó adatokat a 3. és 4. táblázat tartalmazza.

Amikor a pozitív és negatív PIGF-teszt cut-off értékének a terhességi kornak megfelelő normáltartomány 5 percentilisének tekintetem (3. táblázat), a 23 praeclampsziás betegből 22 alkalommal kaptam pozitív eredményt (95,7%). A PIGF-teszt a HELLP-szindrómásoknál 20 esetből 19 (95%), a ráakódásos praeclampsziásoknál 17-ből 14 esetben (82,4%) adott pozitív eredményt. Gesztációs hipertóniában szenvedő gravidák

esetén 18-ból 8 (44,4%), míg a krónikus hipertóniás esetekben 25-ből 15 betegnél (60%) kaptam pozitív eredményt.

**3. táblázat. A pozitív PIGF-teszttel rendelkezők aránya a különböző terhességi hipertónia csoportokban a normál terhességben mért, a terhességi kornak megfelelő átlagos PIGF plazmaszint alsó 5 percentiliséét használva cut-off értékként.**

	N	N+	N+%	95%LCI	95%UCI
Kontroll	27	1	3,7	0,001	0,190
GHT	18	8	44,4	0,215	0,692
CHT	25	15	60	0,387	0,789
PE	23	22	95,7	0,751	0,999
HELLP	20	19	95,0	0,751	0,999
SIPE	17	14	82,4	0,566	0,962

N: a csoport összes tagjának száma, N+: pozitív teszttel rendelkezők száma, N+%: a pozitív teszttel rendelkezők százalékos aránya a csoport összes tagjához viszonyítva, 95%LCI: 95%-os alsó konfidencia intervallum (lower confidence interval), 95%UCI: 95%-os felső konfidencia intervallum (upper confidence interval).

A 3. táblázat mutatja be, hogy a praeclampsia, ráakódásos praeclampsia és HELLP-szindróma csoportokból összesen öt gravida esetében adott negatív eredményt a PIGF-teszt. Három ráakódásos praeclampsziás gravida esetében a következő PIGF plazmaszinteket mértem: 123 (a 33. terhességi héten levéve), 149 (a 34. terhességi héten levéve) és 265 (a 33. terhességi héten levéve). Mindhárman a kórkép enyhe formájában szenvedtek és érett súlyú újszülötteket hoztak a világra terhességük 38., 37. és 36. hetében. Egyetlen HELLP-szindrómás esetben kaptam negatív teszteredményt, ebben az esetben a terhességi kornak megfelelő PIGF plazmaszint alsó 5. percentiliséét 70,4 pg/ml volt, a gravida esetében 70,9 pg/ml-t mértem és a 34. terhességi héten kényszerültünk lezárni terhességét. Ebben az esetben méhlepényi rendellenességnek tüneteit nem észleltük, enyhe vérnyomásemelkedése és proteinuriája volt. A praeclampsziás csoportban is egy beteg PIGF-tesztje lett negatív. Az ebben az esetben mért PIGF plazmaszintje jóval a határérték felett volt, viszont a legmagasabb vérnyomás értékei is

csak a normálértékek felső határán mozogtak (140/90 Hgmm) és csak jelzett proteinuriája volt. Méhlepényi elégtelenségnek az ő esetében sem észleltük tüneteit és a 37. terhességi héten hozta világra egészséges, érett súlyú újszülöttjét.

**4. táblázat. A pozitív PIGF-teszttel rendelkezők aránya a különböző terhességi hipertónia csoportokban 12 pg/ml PIGF plazmaszintet használva cut-off értéként.**

	N	N+	N+%	95%LCI	95%UCI
Kontroll	27	0	0	0,000	0,128
GHT	18	3	16,7	0,036	0,414
CHT	25	5	20	0,068	0,407
PE	23	18	78,3	0,563	0,925
HELLP	20	17	85,0	0,621	0,968
SIPE	17	8	47,1	0,230	0,722

N: a csoport összes tagjának száma, N+: pozitív teszttel rendelkezők száma, N+%: a pozitív teszttel rendelkezők százalékos aránya a csoport összes tagjához viszonyítva, 95%LCI: 95%-os alsó konfidencia intervallum (lower confidence interval), 95%UCI: 95%-os felső konfidencia intervallum (upper confidence interval).

Az összes olyan praeclampsziás várandós nő esetében, akiknek terhességét a betöltött 37. terhességi hét előtt kényszerültünk lezárni, pozitív lett a PIGF-tesztje.

15 nem proteinuriás, de hipertóniás gravidánál került sor a hipertónia következtében a terhesség lezárására a betöltött 37. terhességi hetet megelőzően, közülük 13 esetben adott pozitív eredményt a PIGF-teszt. Mindkét negatív tesztet mutató gravida a 36. terhességi héten szült, az egyik esetben a PIGF plazmaszint éppen a cut-off érték felett volt (70,5 pg/ml értéket mértem 70,4 pg/ml cut-offérték mellett) és magzata 2660 grammal született, a másik esetben 527 pg/ml PIGF plazmaszintet mértem 70,4 pg/ml cut-off érték mellett, az ő újszülöttje 4080 gramm súllyal született.

A PIGF-teszt eredményeinek betegség-csoportonkénti megoszlását abban az esetben, amikor a negatív és pozitív PIGF-teszt eredmény közötti cut-off érték 12 pg/ml (tehát a mérési tartomány alsó határa) volt, a 4. táblázat tartalmazza.

Ebben az esetben a 23 praeclampsziás gravida közül 18 esetben (78,3%), a 17 ráarakódásos praeclampsziában szenvedő várandós nő közül pedig 8 esetben (47,1%) lett pozitív a PIGF-teszt. A 20 HELLP-szindrómás beteg közül 17 mutatott pozitív teszteredményt (85%). A 18 gesztációs hipertóniás gravida közül 3 (16,7%), a 25 krónikus hipertóniás gravida közül pedig 5 esetben (20%) kaptam pozitív eredményt.

Az 5. táblázatban és a 7. ábrán foglaltam össze a placentáris növekedési faktor plazmakoncentrációit diagnosztikus csoportonként.

Míg a PIGF koncentrációja a vártak megfelelően az egészséges kontroll csoportban volt a legmagasabb, az összes, terhesség alatt jelentkező hipertóniás betegcsoportban alacsonyabb értékeket kaptam a kontroll csoport értékeihez viszonyítva. A kontroll csoport PIGF plazmaszintjének medián értéke 331 (163-633) pg/ml, a gesztációs hipertóniások PIGF plazmaszintje ennek körülbelül a fele, 168 (28-527) pg/ml volt.

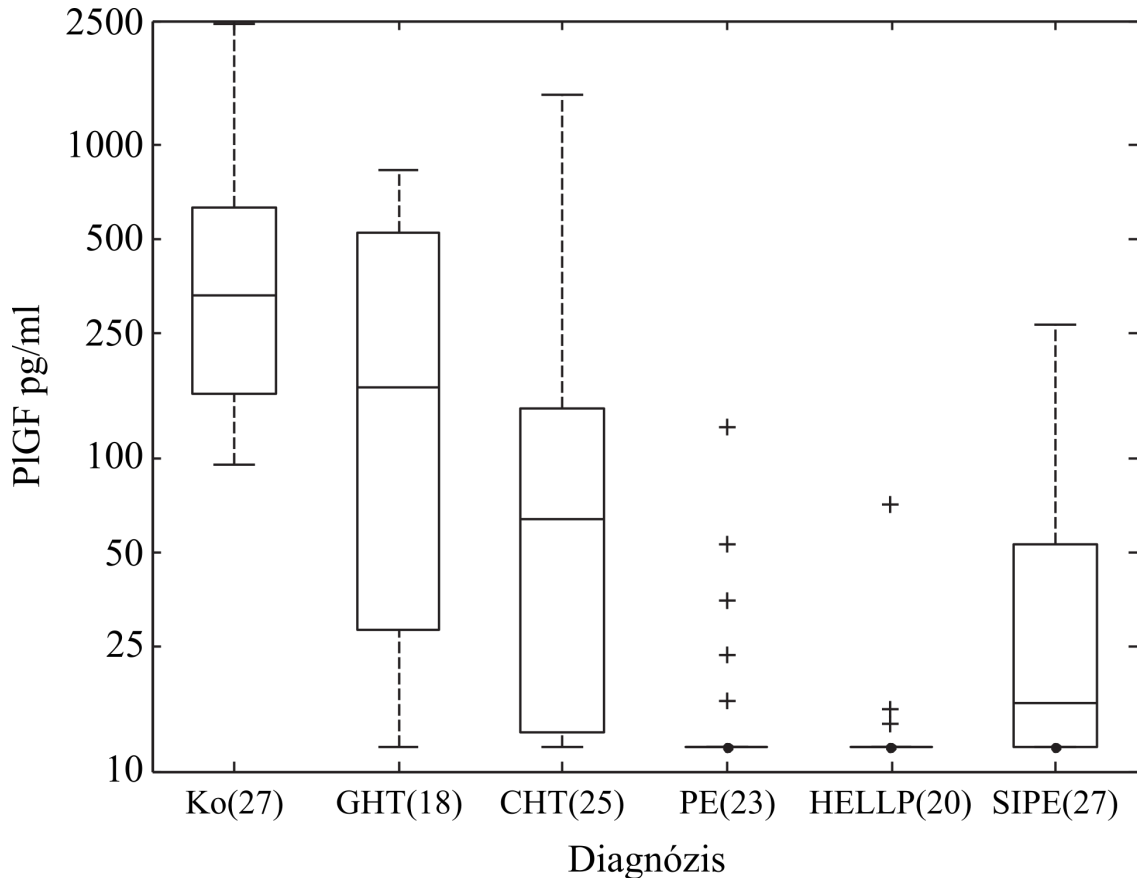
#### 5. táblázat. PIGF plazmaszintek (pg/ml) diagnózisonként (n=130).

	N	Medián	25 percentilis	75 percentilis	p*
Kontroll	27	331	163	633	NA
GHT	18	168	28	527	0,0199
CHT	25	64	13	145	<0,001
PE	23	12	12	12	<0,001
HELLP	20	12	12	12	<0,001
SIPE	17	16	12	53	<0,001

\*A p-érték a kontroll csoporthoz viszonyítva. N: Adott csoportba tartozó várandós nők száma. NA: Nem alkalmazható.

A krónikus hipertóniás gravidák esetében az anyai vérplazmában mért PIGF szintje átlagosan 64 (13-145) pg/ml-nek bizonyult. A legalacsonyabb a praeclampsziás és a HELLP-szindrómás csoportokban volt a PIGF-plazmaszint. Ezekben a csoportokban többnyire 12 pg/ml értékeket mértem, azonban mivel a mérőeszköz alsó mérési határa

a 12 pg/ml, feltételezhetően ezen betegek esetében a PlGF plazmaszint ennél a határértéknél is alacsonyabb lehetett.



7. ábra. A placentáris növekedési faktor koncentrációi diagnosztikus csoportonként.

A ráakódásos praeclampsia csoportban is alacsony, átlagosan 16 pg/ml PlGF plazmaszintet mértem.

#### 4.1.3 Az anyai vérplazmában mért PlGF-szint és a szüléskor betöltött terhességi kor

Az 6. táblázatban a terhesség hosszának a PlGF-teszttel való viszonyát vizsgáltam a terhességi kornak (TK) megfelelően, cut-off értéként szintén az élettani terhesség esetén mérhető PlGF plazmaszintek alsó 5 percentilis értékét használva.

**6. táblázat. A pozitív PIGF-teszttel rendelkezők aránya a terhesség időtartama szerint csoportosítva, a normál terhességben mért, a terhességi kornak megfelelő átlagos PIGF plazmaszint 5 percentilisét használva cut-off értéknek**

	N	N+	N+%	95%LCI	95%UCI
TK < 35 <sup>+0</sup>	63	59	93,7	0,845	0,982
TK 35-37	11	8	72,7	0,390	0,940
TK 36 <sup>+6</sup>	29	11	37,9	0,207	0,577
TK < 37	74	67	90,5	0,815	0,961
TK < 37 <sup>1</sup>	71	67	94,4	0,862	0,984

<sup>1</sup> Három vizsgálati személy kizárása a terhesség alatti hipertónia betegségtől független okból bekövetkező koraszülés miatt történt. TK: terhességi kor szüléskor. N: a csoport összes tagjának száma, N+: pozitív teszttel rendelkezők száma, N+%: a pozitív teszttel rendelkezők százalékos aránya a csoport összes tagjához viszonyítva, 95%LCI: 95%-os alsó konfidencia intervallum (lower confidence interval), 95%UCI: 95%-os felső konfidencia intervallum (upper confidence interval).

Hatvanhárom gravida esetében fejeződött be a terhesség a 35. terhességi hetet megelőzően, közülük 59 esetben (93,7%) adott pozitív eredményt a PIGF-teszt. A 37. terhességi hét előtt befejeződött terhességeket vizsgálva összesen 74 esetben fordult elő koraszülés. Közülük három esetben nem a hipertóniához köthető okból került sor a koraszülésre (egy esetben magzati bradycardia, két esetben idő előtti burokrepedés miatt fejeződött be a terhesség). Ezt a három esetet a koraszülések közé nem számítva az így maradt 71 esetből 67-ben lett pozitív a PIGF-teszt. Az összes koraszülés 90,5%-ában, a hipertóniához kötődő koraszülések 94,4%-ában volt pozitív a PIGF-teszt.

A 7. táblázatban a terhesség hosszának a teszteredményekkel való összefüggéseit vizsgáltam a mérési tartomány alsó határát jelentő 12 pg/ml értéket használva cut-off értékként. A 63, 35. terhességi hét előtt szült gravida közül 48 esetében (76,2%) volt pozitív a teszt eredménye. A 37. hét előtt szülő, pozitív teszttel bíró gravidákat (n=49) az összes koraszüléshez viszonyítva (74 koraszüléssel számolva) 66,2%-ban, a három, hipertóniához nem köthető koraszülést kizárva (71 koraszüléssel számolva) pedig 69%-ban volt pozitív a koraszülő gravidák PIGF-tesztje.

**7. táblázat. A pozitív PIGF-tesztel rendelkezők aránya a terhesség időtartama szerint csoportosítva, 12 pg/ml PIGF plazmaszintet használva cut-off értéként**

	N	N+	N+%	95%LCI	95%UCI
TK < 35 <sup>+0</sup>	63	48	76,2	0,638	0,860
TK 35-37	11	1	9,1	0,002	0,413
TK > 36 <sup>+6</sup>	29	2	6,9	0,008	0,228
TK < 37	74	49	66,2	0,543	0,768
TK < 37 <sup>1</sup>	71	49	69	0,569	0,795

<sup>1</sup> Három vizsgálati személy kizárva a terhességi hipertóniától független okból történő koraszülés miatt. TK: terhességi kor szüléskor. N: a csoport összes tagjának száma, N+: pozitív tesztel rendelkezők száma, N+%: a pozitív tesztel rendelkezők százalékos aránya a csoport összes tagjához viszonyítva, 95%LCI: 95%-os alsó konfidencia intervallum (lower confidence interval), 95%UCI: 95%-os felső konfidencia intervallum (upper confidence interval).

A 8. táblázat és a 8. ábra a PIGF plazmaszintek terhességi korról való kapcsolatát mutatja a terhesség alatt jelentkező magas vérnyomással szövődött esetekben.

A terminusban szült anyák vérkeringésében mért PIGF plazmaszintjének értéke ugyan alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrolloké (126 pg/ml vs. 331 pg/ml), azonban csaknem a háromszorosa a 35. és 37. hét között szült nők PIGF értékeinek (44 pg/ml). A legalacsonyabb PIGF szintet a 35. hét előtt szült nők vérplazmájában mértem,

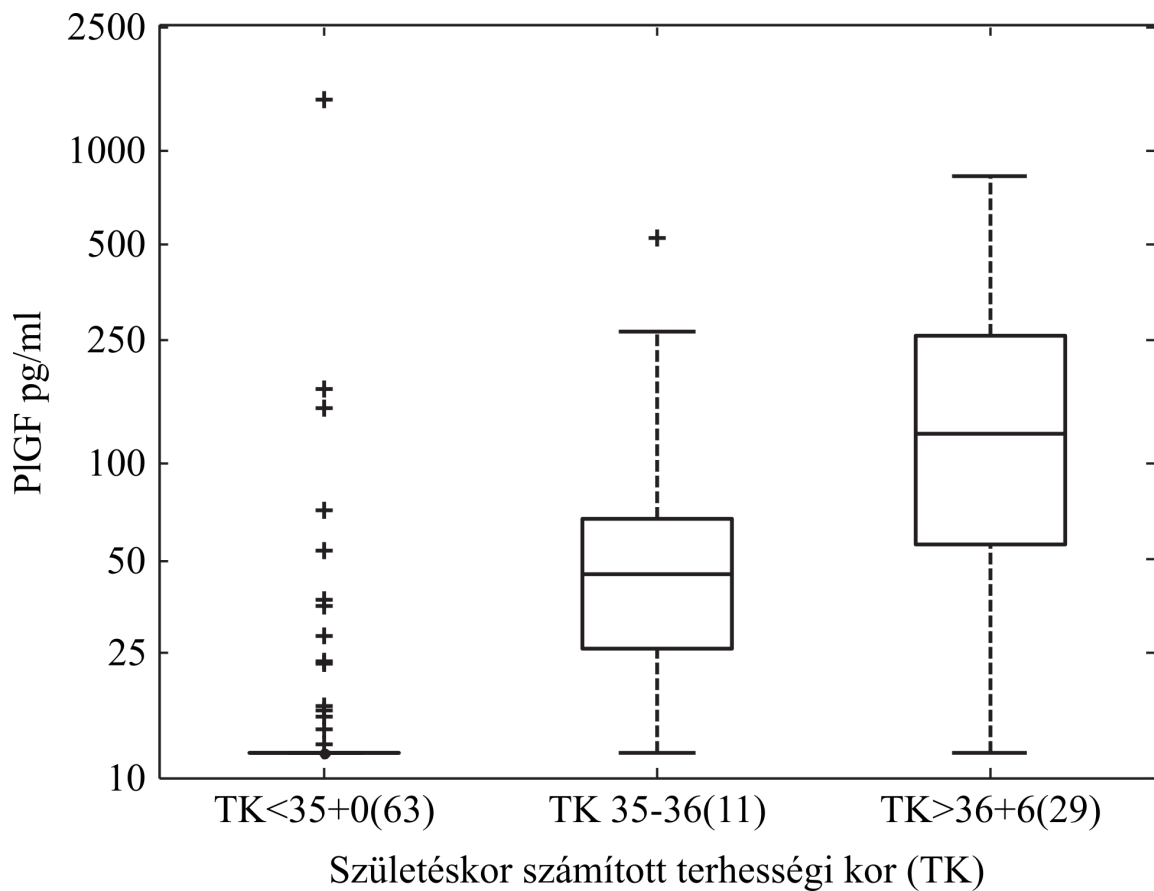
**8. táblázat. Az összes, terhesség alatt jelentkező hipertóniával szövődött várandós nő PIGF plazmaszintjei a terhességi kor szerinti megoszlásban (n=103).**

	N	Medián	25%	75%	p*
TK < 35 <sup>+0</sup>	63	12	12	12	<0,001
TK 35 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup>	11	44	26	67	0,0455
TK > 36 <sup>+6</sup>	29	126	55	259	NA

\*A p-érték a TK > 36<sup>+6</sup>-hoz mint kontrollhoz viszonyítva.

TK: terhességi kor szüléskor. NA: nem alkalmazható. N: a csoport összes tagjának száma.



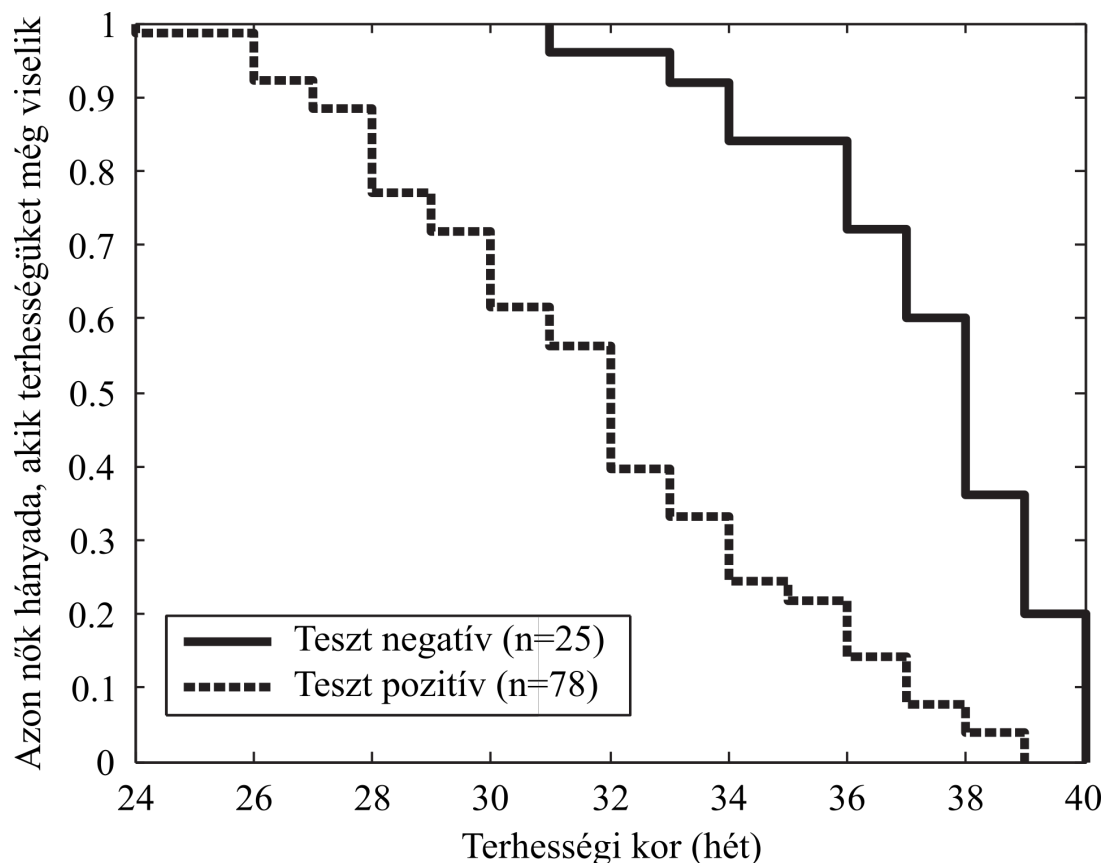


8. ábra. PIGF-plazmaszintek a szüléskor számított terhességi kor szerinti csoportokban (n=103).

az ő esetükben a PIGF-szint 12 pg/ml volt, mely megfelel a már említett alsó mérési határnak, így feltételezhetjük, hogy PIGF-szintjük alacsonyabb volt a mért értékeknél.

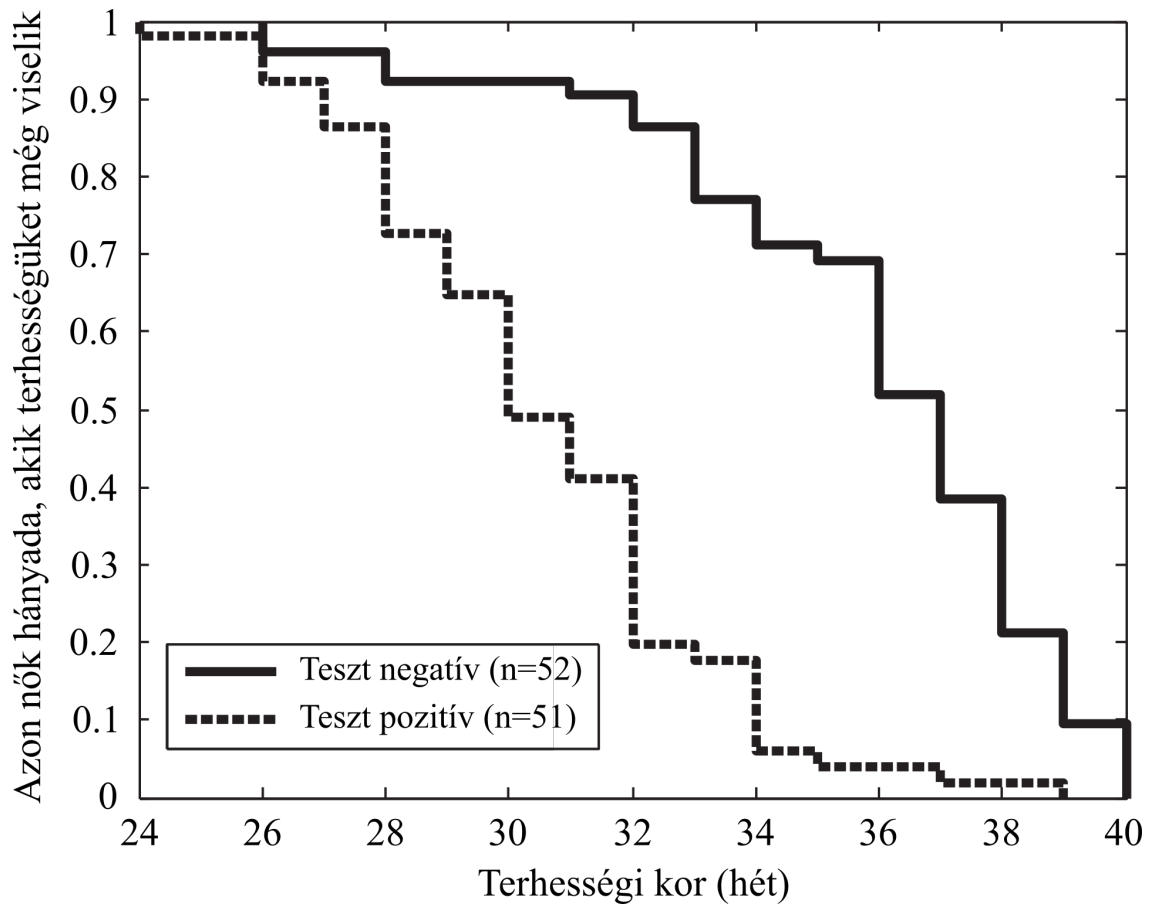
A 9. ábra Kaplan-Meier görbék segítségével hasonlítja össze a terhesség hosszát a pozitív és negatív PIGF-teszttel rendelkező gravidák között.

A pozitív és negatív teszt közötti cut-off érték a különböző terhességi korokra jellemző PIGF plazmaszintek alsó 5 percentilise (9.a ábra) vagy 12 pg/ml volt (9.b ábra). Az ábrákon láthatjuk, hogy pozitív PIGF-tesztet mutató gravidák esetében a terhesség hossza a negatív teszttel bírókhoz képest rövidebb, függetlenül attól, hogy mit tekintettem cut-off értékeknek.



9.a ábra. A cut-off érték 12 pg/ml (n=103).

Magzati véráramlásvizsgálat összesen 89 esetben, a terhesség alatt jelentkező hipertóniák valamelyikében szenvedő gravidánál készült. A 89 patológiás terhes nő közül 17 (19,1%) gesztációs hipertóniában, 24 (27%) krónikus hipertóniában szenvedett. Tizenkilenc (21,3%) esetben praeclampsiát és 17 (19,1%) esetben ráakódásos praeclampsiát diagnosztizáltunk. Tizenkét (13,5%) várandós esetében HELLP-szindrómát állapítottunk meg.



9.b ábra. A cut-off érték az adott terhességi korban mért PIGF-plazmaszintek normálértékének alsó 5 percentilise (n=103).

#### 4.2 A PIGF plazmaszint mérése és a magzati véráramlás ultrahangvizsgálata a kedvezőtlen perinatális kimenetel előrejelzésére

##### 4.2.1 A vizsgálatban részt vevő patológiás terhességet viselő nők és az egészséges kontroll gravidák klinikai jellemzői

A 9. és 10. táblázatban foglalom össze a vizsgálatban részt vevő 89 hipertóniás terhes nő és újszülöttjeik klinikai jellemzőit. Az összes várandós nő életkorának mediánja 33 (30-36) év volt, a gesztációs hipertóniában szenvedőké 34 (33-35) év, a krónikus hipertóniás várandósoké 33 (30-37) év, a praeclampsiában és ráarakódásos praeclampsiában szenvedőké pedig 33 (27-37) és 34 (32-36) év volt. Egyedül a HELLP-

szindróma esetén beszélhetünk valamivel alacsonyabb, 30 (29-33) éves életkori medián értékről.

**9. táblázat. A tanulmányban részt vevő összes, valamint külön bontásban a gesztációs hipertóniás (GHT), valamint krónikus hipertóniás (CHT) betegek klinikai jellemzői. A folytonos változóknál a medián, a kategorikus változóknál az n értéket adtam meg.**

	Összes eset (n=89)	GHT (n=17)	CHT (n=24)
Anyai életkor	33 (30-36)	34 (33-35)	33 (30-37)
Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 (23,1-33,1)	26,2 (23,1-30,8)	30 (25,9-36,2)
Primiparitás (%)	51 (57,3)	11 (64,7)	12 (50)
Dohányzás (%)	7 (7,9)	0 (0)	2 (8,3)
PE a kórelőzményben (%)	12 (13,5)	1 (5,9)	3 (12,5)
Terhességi kor a vérvételkor (hét)	32 (28-33)	33 (31-34)	33 (31-34)
Terhességi kor szüléskor (hét)	34 (30-37)	38 (36-39)	37 (34-38)
Vérvétel és szülés között eltelt idő (nap)	8 (1-29)	29 (24-51)	20 (4-43)
Születési súly (gramm)	1900 (1150-3100)	3330 (2690-3860)	2700 (2105-3360)
Korai kezdetű PE (%)	44 (49,4)	NA	NA
Súlyos PE (%)	41 (46,1)	NA	NA
Koraszülés (%)	61 (68,5)	6 (35,3)	11 (45,8)
IUGR (%)	22 (24,7)	3 (17,6)	2 (8,3)
Császármetszés (%)	78 (87,6)	12 (70,6)	19 (79,2)

NA: nem alkalmazható.

A terhességet megelőző testtömeg-index mediánja mind a 89 anyát tekintve 26,2 (23,1-33,1) kg/m<sup>2</sup> volt, ebben a tekintetben magasabb, 30 (25,9-36,2) kg/m<sup>2</sup> BMI-vel

rendelkeztek a krónikus hipertóniás terhes nők és 29,8 (23,7-35,5) kg/m<sup>2</sup> BMI-vel a HELLP-szindrómás várandósok.

A ráakódásos praeclampsziát kivéve (47,1%) minden szövődményes csoportban 50% vagy azt meghaladó volt a primiparák aránya, a legmagasabb, 75% HELLP-szindróma esetén volt.

Az összes hipertóniás terhes nő több mint tíz százalékában fordult elő a kórelőzményben praeclampsziás terhesség. Ez az arány a gesztációs hipertóniás betegek esetén volt a legalacsonyabb, közülük összesen egy betegnek volt pozitív az anamnézise, míg a praeclampsziás, ráakódásos praeclampsziás és HELLP-szindrómás csoportban volt a legmagasabb.

A vérvételek jellemzően a 32. terhességi héten történtek, a szülés idején a terhességi kor 34 hét volt. Gesztációs hipertónia esetén a szülés leggyakrabban a 38. terhességi héten történt, míg krónikus hipertónia esetén a 37. héten. A legkorábban a HELLP-szindrómások szültek, az ő esetükben a 29. héten történt a koraszülés, míg praeclampsziás nők esetén a 31., ráakódásos praeclampsziás páciensek esetén pedig a 32. héten.

A vérvétel és a szülés között eltelt idő jellemzően nyolc nap volt, azonban ebben az értékben jelentős különbséget mutattak az egyes hipertónia csoportok. A HELLP-szindrómás és praeclampsziás esetekben a vérvétel és a szülés között egy nap telt el jellemzően, ez az idő ráakódásos praeclampszia esetén már nyolc napra nyúlt és a leghosszabb ideig a krónikus (20 nap) és gesztációs hipertóniás (29 nap) terhes nők esetén tudtunk várni a terhesség befejezésével.

A születési súly medián értéke az összes esetet tekintve 1900 (1150-3100) grammnak bizonyult, az újszülött súlyát tekintve a legrosszabb kimenetel a HELLP-szindrómás csoportban volt megfigyelhető, ezen gravidák magzatai 1125 (845-1420) grammos súllyal születtek. A praeclampsziás esetekben 1220 (990-1770) g, a ráakódásos praeclampsziás esetekben pedig 1750 (1100-2560) grammos súllyal születtek az újszülöttek. Krónikus hipertónia esetén ez az adat 2700 (2105-3360) gramm, gesztációs hipertónia esetén pedig 3330 (2690-3860) gramm volt.

**10. táblázat. A tanulmányban részt vevő praeclampsziás (PE), HELLP-szindrómás és ráarakódásos praeclampsziás (SIPE) betegek klinikai karakterisztikája. A folytonos változóknál a medián, a kategorikus változóknál az n értéket adtam meg.**

	Összes eset (n=89)	PE (n=19)	HELLP (n=12)	SIPE (n=17)
Anyai életkor	33 (30-36)	33 (27-37)	30 (29-33)	34 (32-36)
Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 (23,1-33,1)	25,6 (22,4-29,7)	29,8 (23,7-35,5)	24,4 (21,9-30)
Primiparitás (%)	51 (57,3)	11 (57,9)	9 (75)	8 (47,1)
Dohányzás (%)	7 (7,9)	1 (5,3)	2 (16,7)	2 (11,8)
PE a kórelőzményben (%)	12 (13,5)	3 (15,8)	2 (16,7)	3 (17,6)
Terhességi kor a vérvételkor (hét)	32 (28-33)	30 (28-33)	29 (27-32)	31 (28-32)
Terhességi kor szüléskor (hét)	34 (30-37)	31 (28-34)	31 (27-32)	32 (30-36)
Vérvétel és szülés között eltelt idő (nap)	8 (1-29)	1 (0-3)	1 (0-2)	8 (3-25)
Születési súly (gramm)	1900 (1150-3100)	1220 (990-1770)	1125 (845-1420)	1750 (1100-2560)
Korai kezdetű PE (%)	44 (49,4)	17 (89,5)	11 (91,7)	16 (94,1)
Súlyos PE (%)	41 (46,1)	18 (94,7)	12 (100)	11 (64,7)
Koraszülés (%)	61 (68,5)	18 (94,7)	12 (100)	14 (82,4)
IUGR (%)	22 (24,7)	8 (42,1)	4 (33,3)	5 (29,4)
Császármetszés (%)	78 (87,6)	19 (100)	12 (100)	16 (94,1)

A koraszülés előfordulása is a HELLP-szindrómás csoportban volt a legmagasabb. Valamennyi HELLP-szindrómás gravida terhességét császármetszés útján fejeztük be. A praeclampsziás várandósok közül 18 esetben (94,7%), míg a ráarakódásos praeclampsziás esetek közül 14 beteg esetében (82,4%) kényszerültünk a 37. terhességi hét előtt lezárni a terhességet. A krónikus magas vérnyomásban szenvedő gravidák

csoportjában 11/24 esetben (45,8%), a gesztációs hipertóniás várandósok csoportjában pedig 6/17 esetben (35,3%) történt koraszülés.

A 19 praeclampsziás esetből 18-ban (94,7%) fordult elő súlyos praeclampsia, míg a ráarakódásos praeclampsia esetén a 17 esetből 11-ben (64,7%).

Méhen belüli növekedési elmaradás minden terhesség alatti hipertónia csoportban előfordult. Összesen 22 gravida szült IUGR magzatot (24,7%) a 89 terhességéből. Gesztációs hipertónia esetén a 17-ből 3 (17,6%), krónikus hipertónia esetén a 24-ből 2 esetben (8,3%) született IUGR magzat. Praeclampsia esetén ez az arány magasabbnak bizonyult, a 19 praeclampsziás terhességéből 8 esetben (42,1%), a 17 ráarakódásos praeclampsziás esetből pedig 5 esetben (29,4%) született IUGR-t mutató magzat. Noha a koraszülés a HELLP-szindrómás csoportban volt a leggyakoribb, a 12 HELLP-szindrómás terhességéből csak minden harmadik, azaz összesen 4 IUGR magzat született (33,3%).

A császármetszés gyakorisága a hipertóniával szövődött terhességekben igen magas volt, a 89 hipertóniás terhes nő közül 78 (87,6%) császármetszéssel hozta világra újszülöttjét. Valamennyi praeclampsziás és HELLP-szindrómás esetben császármetszést végeztünk, a ráarakódásos praeclampsziás csoportban egy gravida szült hüvelyi úton a 17-ből (94,1%). A krónikus és gesztációs hipertóniás csoportban valamivel alacsonyabb volt a császármetszések gyakorisága, a 24 krónikus hipertóniás terhes nő közül 19 esetében (79,2%) került sor császármetszésre, míg a 17 gesztációs hipertóniás beteg esetén 12-szer (70,6%) fejeződött be császármetszés útján a terhesség.

#### *4.2.2 A PIGF plazmaszint és a magzati véráramlási lelet kapcsolata a kedvezőtlen perinatális kimenetellel*

A 11. táblázat foglalja össze a PIGF plazmaszinteket és a flowmetriás eredményeket a diagnózisok és a perinatális kimenetel (koraszülés, IUGR) szerint.

Az anyai perifériás vérkeringésben mért PIGF-értékeket három csoportba soroltam. 12 pg/ml vagy az alatti érték esetén nagyon alacsonynak, 12-100 pg/ml érték között alacsonynak, 100 pg/ml érték felett pedig normálisnak tekintetem a méhlepényi növekedési faktor koncentrációját.

**11. táblázat. A PIGF plazmaszint és a magzati véráramlás vizsgálat eredménye a magzati kimenetel szerint csoportosítva.**

Flow	Normál PIGF		Alacsony PIGF		Igen alacsony PIGF	
	Normál	Kóros	Normál	Kóros	Normál	Kóros
n	22	0	23	3	24	17
n/N	0,247	0,00	0,258	0,034	0,27	0,191
Koraszülés	5 (22,7)	NA	14 (60,9)	3 (100,0)	22 (91,7)	17 (100,0)
IUGR	0 (0,0)	NA	3 (13,0)	3 (100,0)	9 (37,5)	7 (41,2)
GH	10 (45,5)	NA	3 (13,0)	1 (33,3)	2 (8,3)	3 (17,6)
CHT	8 (36,4)	NA	11 (47,8)	0 (0,0)	2 (8,3)	3 (17,6)
PE	1 (4,5)	NA	2 (8,7)	1 (33,3)	10 (41,7)	5 (29,4)
HELLP	0 (0,0)	NA	2 (8,7)	0 (0,0)	6 (25,0)	4 (23,5)
SIPE	3 (13,6)	NA	5 (21,7)	1 (33,3)	4 (16,7)	4 (23,5)

N: 89 terhesség alatti hipertóniában szenvedő grávida. n: PIGF plazmaszint és flowmetriás eredmény szerint alkotott csoport elemszáma. Vérplazmában mért normál PIGF-szint: PIGF > 100 pg/ml, alacsony PIGF-szint: 12 pg/ml < PIGF < 100 pg/ml, igen alacsony PIGF-szint: PIGF < 12 pg/ml. A számok az eseteket számát mutatják, míg zárójelben az esetek n-hez viszonyított százalékos arányát jelöltem. NA: nem alkalmazható.

A 89-ből 20 esetben (22,5%) kaptunk kóros flowmetriás leletet és mind a 20 esetben alacsony, tehát 100 pg/ml érték alatti PIGF plazmaszintet mértem. A konkordancia a PIGF-szint és a magzati áramlási paraméterek között szignifikáns, a p értéke 0,0023.

Érett szülés terminusban 28 esetben zajlott. Közülük 11 esetben gesztációs hipertónia, 13-ban krónikus hipertónia, 3-ban ráakódásos praeclampsia, 1 esetben pedig praeclampsia komplikálta a terhességet. Mind a 28 esetben normál flowmetriás leletet eredményezett az ultrahangvizsgálat és a 11 gesztációs hipertóniás esetből 9, a 13 krónikus hipertóniás esetből 5, a 3 ráakódásos praeclampsiasból 2 esetben és az egy praeclampsias terhességben a PIGF plazmaszintje is a normál tartományban volt.

A 22 IUGR-t mutató magzatról minden esetben alacsony vagy igen alacsony PIGF-szintet mértem, a 22 esetből 10-ben (45,5%) a flowmetria is kóros eredményt hozott. A



61 koraszülést eredményező terhességből 20 esetben (32,8%) volt az áramlásmérés eredménye kóros és mind a húsz esetben alacsony vagy igen alacsony PIGF-értéket mértem. 41 esetben (67,2%) volt az áramlásmérés eredménye negatív, azonban a 41-ből 36 gravida esetében (87,8%) a PIGF plazmaszint az alacsony vagy igen alacsony kategóriába esett.

Összesen 5 olyan gravida vett részt a vizsgálatban, akiknek terhessége koraszüléssel végződött és mind az áramlásmérés, mind pedig a PIGF-teszt normál eredményt adott, azonban mind az öt esetben érett súlyú újszülöttek születtek és az ötből két esetben a magas vérnyomástól független ok, idő előtti burokrepedés vezetett koraszüléshez.

Abban a 69 esetben, amelyben az ultrahangos áramlásmérés normál eredményt adott, a pozitív PIGF-teszt (alacsony vagy igen alacsony PIGF plazmaszint) erősen korrelált a kedvezőtlen magzati kimenettel, a koraszüléssel való korreláció p-értéke kisebbnek bizonyult 0,001-nél, a méhen belüli növekedési elmaradással való korreláció p-értéke pedig 0,0069 volt.

A kóros CTG-görbét mutató és oligohidramniont mutató gravidák között is magas volt az alacsony PIGF plazmaszinttel rendelkező gravidák aránya. A 24 kóros CTG-görbét mutató gravida közül 21 esetben (87,5%) volt a PIGF plazmaszintje alacsony vagy igen alacsony, a 27 oligohidramnionnal szövődött esetből pedig 20-nál (74,1%) mértem alacsony PIGF koncentrációt.

## 5 Megbeszélés

Az elmúlt években a vaszkuláris növekedési faktorok a terhesség alatti hipertóniák, különösen a praeclampsia kórereditét és előrejelzését célzó kutatások fókuszába kerültek. Vizsgálatomat megelőzően nem közöltek olyan tanulmányt, mely a méhlepényi eredetű növekedési faktort önállóan vizsgálta az összes terhesség alatti magas vérnyomás kórképben, illetve a PIGF kapcsolatát vizsgálta a perinatális kimenetellel a magzati véráramlás mérés eredményeivel összefüggésben. A PIGF plazmaszint önmagában történő mérésének előnye az sFLT-1, illetve további vizsgálatok hozzáadásával végzett kombinált tesztekkel szemben, hogy tekintettel arra, hogy egy molekula koncentrációjának vizsgálata történik, így olcsóbb és alkalmazásuk során kevesebb hibalehetőséggel kell számolni.

Tanulmányomban arra a kérdésre kerestem a választ, hogy a placentáris növekedési faktor anyai vérkeringésben mért plazmaszintje hogyan viszonyul a koraszülés előfordulásának gyakoriságához és a terhesség időtartamához [110]. Vizsgáltam az anyai perifériás vérplazmából, a 35. terhességi hét előtt végzett PIGF-teszt hatékonyságát a koraszülés és méhen belüli növekedési elmaradás eseteinek azonosítására, illetve vizsgáltam, milyen kapcsolata van a PIGF teszt eredményének egyéb, kedvezőtlen perinatális kimenetelt jelző tényezőkkel: a kóros ultrahangos áramlásmérési eredménnyel, a méhen belüli növekedési elmaradással, az oligohidramnióval és a kóros CTG-görbékkel [111].

A fejlett világban a terhesség alatt jelentkező hipertóniák a perinatális és anyai mortalitás és morbiditás vezető okai közé tartoznak és kezelésük máig nem megoldott. A különböző, terhesség alatti hipertónia kórképek patofiziológiájukat, epidemiológiájukat és potenciális szövődményeiket tekintve igen heterogén csoportot alkotnak, sőt még azonos betegcsoportokon belül is széles skálán változik az egyes esetek lefolyásának üteme és várható szövődménye. Ebből kifolyólag minden esetben a prognózis előrejelzése és a különböző kórképek közötti pontos differenciál-diagnosztika kiemelt klinikai jelentőséggel bír. A szülészeti ellátás színvonalát jelentősen befolyásolja, hogy rendelkezünk-e olyan módszerrel, mely segítségével már a klinikai tünetek megjelenése előtt sikerül elkülöníteni a várhatóan koraszüléssel vagy kedvezőtlen perinatális kimenetellel végződő terhességeket és a várhatóan jóindulatúbb lefolyású eseteket [112].

Vizsgálati eredményeim alapján valamennyi hipertónia csoportban magasabb volt a fogamzás előtti BMI a kontroll csoportnál, a legmagasabb értéket krónikus hipertónia esetén (31,4 vs. 21,4 kg/m<sup>2</sup>) kaptuk. Közismert, hogy a magasabb BMI fokozza a hipertóniás kórképek kialakulására való hajlamot. Ha a fogamzást megelőzően túlsúlyos vagy elhízott az anya, az jelentősen emeli a terhesség során a magas vérnyomás valamely formájának megjelenési kockázatát [113]. Tanulmányomban a HELLP-szindrómás várandósok 80%-a első terhességét viselte.

A legtöbb, a praeclampsia és az angiogén faktorok kapcsolatát vizsgáló munkacsoport eredményével [62, 87, 88, 114] összhangban jelen vizsgálatom is igazolta, hogy praeclampsiaival szövődött terhességek esetén a PIGF plazmaszintje a normál terhességet viselőkben mért értékekhez képest csökkent. Tanulmányomban a 23 praeclampsias gravida közül 22 esetben az élettani terhességet viselők PIGF-értékeinek alsó 5 percentilise alatti koncentrációt mértem. A non-proteinuriás, magas vérnyomással szövődött terhességek mindegy 60%-ában észleltem, hogy a PIGF plazmaszint a fiziológiás terhességekhez képest szignifikánsan alacsonyabb, míg a 27 kontroll gravida közül mindössze 1 esetben mértem határérték alatti PIGF plazmaszintet.

Eredményeim alapján az alacsony PIGF plazmaszint az összes koraszülés több mint 90%-ában igazolható volt. A 35. terhességi kor előtt befejeződött terhességek eseteiben még magasabbnak találtam az alacsony PIGF-szint előfordulási gyakoriságát. A kedvezőtlen perinatális kimenetelnek az alacsony PIGF plazmaszinttel való kapcsolatát Von Dadelszen és munkatársai is megerősítették. A méhlepényi növekedési faktor plazmaszintjének kapcsolatát vizsgálták a koraszüléssel és a kedvezőtlen szülészeti kimenetellel. Eredményeik szerint az alacsony (100 pg/ml alatti) plazma PIGF-szint esetén a szülés hamarabb bekövetkezett, gyakoribb volt a koraszülés, a császármetszés, az alacsony születési súly és a perinatális veszteség [115]. Chaiworapongsa és munkatársai eredményei szintén megerősítik, hogy a placentáris növekedési faktor plazmaszintje alacsonyabb azon gravidák vérkeringésében, akik terhességét a 34. terhességi hetet megelőzően kényszerültek praeclampsia miatt lezárni, valamint az SGA újszülöttek többségét is sikerült még a szülést megelőzően azonosítani [116]. Leañós-Miranda és munkatársai enyhe és súlyos gesztációs hipertóniában és praeclampsiaiban vizsgálták a placentáris növekedési faktor plazmaszintjét és munkacsoportunkkal

egybehangzóan arra a következtetésre jutottak, hogy a terhesség alatti hipertóniák súlyosabb formáiban alacsonyabb PIGF-szinteket mérhetünk [117].

Eredményeim ellentmondanak a Rizos és munkatársai által leírtaknak, mely szerint az anyai vérkeringésben mérhető méhlepényi növekedési faktor plazmaszintje nem mutat összefüggést a méhen belüli növekedési retardáció kialakulásának kockázatával és a születési súllyal [88]. Taylor és munkatársai ezzel szemben leírták, hogy praeclampsiaival szövődött terhességek esetén a PIGF plazmaszint alacsonyabb azokban az esetekben, ahol a praeclampsiahoz IUGR is társult, továbbá megfigyelték, hogy normál vérnyomású gravidákban is alacsonyabb a placentáris növekedési faktor plazmaszintje azokban az esetekben, ahol a magzat méhen belül elmaradt a növekedésben [118]. Eredményeimet egy francia munkacsoport is megerősíti, akik közleményükben leírták, hogy az IUGR-rel szövődött terhességek esetén akkor is alacsonyabb az anyai vérplazmában mérhető PIGF-szint, ha a praeclampsiaiban szenvedő várandósokat kizárják a vizsgálatból [119].

Lee és munkatársai a terhesség 16-19. hete között végzett amniocentézis során nyert magzatvíz mintákban vizsgálták a VEGF, a PIGF és az sFlt-1 szintjét. A terhesség során később koraszülő gravidák esetén magasabbnak találták a VEGF és a PIGF és alacsonyabbnak az sFlt-1 szinteket. A koraszülés ezekben az esetekben nem terhesség alatti hipertónia kórképekkel volt kapcsolatban. Eredményeiket azzal magyarázzák, hogy a gyulladós folyamatok során észlelhető fokozott vaszkularizációhoz szükségesek a proangiogén molekulák és így a szubklinikai chorioamnitises folyamatokat már a klinikai tünetek megjelenését megelőzően észlelték az emelkedett angiogén aktivitás formájában [120].

Zeisler és munkatársai a 24-37. terhességi hét között praeclampsia klinikai tüneteivel hospitalizált gravidák vérkeringésében vizsgálták az sFlt-1/PIGF hányadost. Eredményeik alapján, ha a mért arányszám magasabb volt 38-nál, ez csaknem háromszorosára növelte annak esélyét, hogy praeclampsia miatt 24 órán belül lezárásra kerül a terhesség. Eredményeik alapján a magasabb sFlt-1/PIGF arány nemcsak azon terhes nőkben volt észlelhető, akiknél később praeclampsia fejlődött ki, hanem azoknál is, akiknél később más okból került sor iatrogén koraszülésre [121].

A praeclampsia előrejelzését célzó gyorsesztek közül Redman és munkatársai összehasonlították az általam is használt, Alere által gyártott Triage© PIGF gyorsesztest

az R&D Systems Quantikine© PIGF teszttel (Minneapolis, MN, USA) és eredményeik szerint az Alere Triage© PIGF-tesztje nagyobb biztonsággal tudta megkülönböztetni a praeclampsias eseteket a kontroll, egészséges terhességekhez képest [122].

Benton munkacsoportja a Roche által gyártott Elecsys© sFlt-1/PIGF immunuassay teszttel (Mannheim, Németország) hasonlította össze az Alere Triage© PIGF-tesztjét és megállapította, hogy az Alere Triage© PIGF-teszt nagyobb biztonsággal (100% szenzitivitással és 96% specificitással) azonosítja a 35. terhességi hét előtti kezdetű praeclampsias eseteket, mint az Roche Elecsys© PIGF-teszt [123].

Stepan és munkatársai az előző munkacsoportok eredményeivel szemben arra a következtetésre jutott, hogy a Roche Elecsys© 94.0%-os szenzitivitással és 99.4%-os specificitással jelezte előre a korai kezdetű, míg 89.5%-os szenzitivitással és 95.4% specificitással a késői kezdetű praeclampsiaát. Ezzel szemben az Alere Triage© PIGF-teszt szenzitivitása valamivel magasabbnak, 96,4%-osnak bizonyult a korai kezdetű praeclampsia tekintetében, azonban specificitása csak 88,5% volt. A késői kezdetű praeclampsia esetén 90,5%-os szenzitivitás mellett már csak 64,5%-os specificitást tudott az Alere Triage© PIGF-teszt mutatni. Összességében tehát a Roche Elecsys© PIGF-teszt hasonló szenzitivitás mellett specifikusabban jelezte előre a praeclampsia kialakulásának a kockázatát [124].

Vizsgálataim második szakaszában a 35. terhességi hét előtt gyűjtött anyai perifériás vérmintákban mért PIGF szintek és a szülést megelőző utolsó ultrahangos magzati véráramlás mérés eredményeinek hatékonyságát hasonlítottam össze a koraszülés és a méhen belüli növekedési elmaradás eseteinek azonosításában

Az anyai vérkeringésben mérhető placentáris növekedési faktor plazmaszintjének és az ultrahangos áramlásmérési eredményeknek a kapcsolatát korábban Schlembach munkacsoportja vizsgálta. Eredményeik szerint a PIGF szint negatív korrelációt mutat az arteria umbilicalison és arteria uterinán mért pulzatilitási indexszel. Ezen felül közleményükben leírták, hogy a méhen belüli növekedési retardációval szövődött magzatokban a köldökvenában mérhető PIGF-szint mérhetetlenül alacsony, alacsonyabb, mint az IUGR-rel nem járó praeclampsias esetekben [125]. Jelen vizsgálatomban megerősítettem, hogy az IUGR-rel szövődött terhességekben az anyai vérkeringésben mérhető PIGF plazmaszint az alacsony (100 pg/ml alatti) vagy az igen alacsony (12 pg/ml alatti) tartományba esik. A vizsgálataimban részt vevő kóros flowmetriás leletet mutató

nőnél alacsony PIGF plazmaszintet mértem, mely megerősíti az arteria umbilicalison mért pulzatilitási index és az anyai vérkeringésben mérhető PIGF koncentráció közötti negatív korrelációt.

Az elmúlt években megjelent közlemények, valamint saját vizsgálataim eredményei alapján egyértelművé vált, hogy várandós nők vérkeringésében az angiogenezist befolyásoló növekedési faktorok szérum- vagy plazmaszintjének (módszerfüggően) mérése a praeclampsia és a kedvezőtlen perinatális kimenetel előrejelzésének alapját képezhetik. Napjainkban a nemzetközi piacon megtalálhatók az anyai vérplazma felhasználásával egyszerűen és gyorsan működő tesztek, illetve különböző biokémiai és klinikai paraméter feldolgozásával kifejlesztettek a praeclampsia szűrését célzó algoritmusokat. Noha a legnagyobb nemzetközi szervezetek (például az American College of Obstetricians and Gynecologists) egyelőre nem javasolja ezeknek a teszteknek a rutinszerű végzését, valószínű, hogy a jövőben egyre nagyobb teret nyer majd a praeclampsia, a méhlepényi funkciózavar és így a magzati veszélyállapotok szűrésének angiogenezist befolyásoló faktorok plazmaszintjén alapuló módja is.

## 6 Következtetések

1. Valamennyi terhesség alatti hipertóniában alacsonyabb PIGF plazmaszintet mértem a normotóniás várandós csoporthoz viszonyítva. A legalacsonyabb méhlepényi növekedési faktor plazmaszinteket praeclampsia és HELLP-szindróma eseteiben mértem, ez alátámasztja a kóros placentáció szerepét praeclampsia és HELLP-szindróma etiológiájában.
2. A placentáris növekedési faktor anyai vérkeringésben mért plazmaszintje alacsonyabb a koraszüléssel végződő terhességekben a terminusban végződő terhességek esetében mért értékekhez képest, ez a későbbiekben hozzájárulhat a koraszüléssel végződő terhességek korai azonosításához.
3. A koraszüléssel végződő terhességet viselő gravidák közül azon várandósok vérkeringésében, akik a 35. terhességi hét előtt szültek, alacsonyabb volt a PIGF plazmaszintje azokhoz képest, akik a 35-37. terhességi hét között hozták világra magzataikat.
4. Normál PIGF plazmaszint esetén nem fordult elő kóros flowmetriás lelet, a normális PIGF plazmaszint a magzati veszélyállapot kialakulásának alacsonyabb kockázatát jelenti az alacsony PIGF plazmaszinttel járó állapotokhoz képest, ez segíthet a későbbiekben a prognózis megítélésében.
5. A koraszülést és a méhen belüli növekedési elmaradást a magzati véráramlás vizsgálatánál nagyobb pontossággal jelezte előre az alacsony vagy igen alacsony PIGF plazmaszint, mely a méhlepényi elégtelenség és a méhlepényi eredetű növekedési faktor plazmaszintjének összefüggését támasztja alá.
6. A kóros CTG-görbét és oligohydramniont mutató terhességek többségében alacsony vagy igen alacsony volt az anyai vérkeringésben mérhető PIGF plazmaszintje.

## 7 Összefoglalás

A fejlett világban a perinatális morbiditásért és mortalitásért felelős kórképek jelentős hányadát a magas vérnyomással szövődött terhességek teszik ki, előfordulási gyakoriságuk az összes terhességre nézve 10-15% körül mozog [126].

Tanulmányomban a terhesség alatt jelentkező hipertóniák valamelyikében szenvedő, valamint élettani terhességet viselő nők esetén vizsgáltam a placentáris növekedési faktor szintjét. Összefüggést kerestem a terhesség hossza, a koraszülés ideje és gyakorisága, valamint az anyai vérkeringésben mérhető PIGF-plazmaszintek között. Megvizsgáltam, hogy a koraszülésen kívül milyen egyéb, a kedvezőtlen perinatális kimenetelt jelző tényezővel mutatott a méhlepényi növekedési faktor plazmaszintje kapcsolatot. Összehasonlítottam az ultrahangos magzati áramlásmérés és az anyai vérkeringésben mért PIGF plazmaszintjének alkalmasságát a kedvezőtlen perinatális kimenetellel járó esetek azonosítására.

Valamennyi terhesség alatti hipertóniában alacsonyabb PIGF-plazmaszintet mértem élettani terhességet viselő nők értékeihez viszonyítva. A PIGF plazmaszintje a legalacsonyabbnak a praeclampsiás és HELLP-szindrómás csoportban bizonyult. A PIGF plazmaszintje egyenes korrelációt mutatott a terhesség hosszával. A kóros véráramlási leletet adó terhességekben, oligohydramnion vagy patológiás CTG-görbe esetén, valamint az összes méhen belüli növekedésben elmaradott magzatot viselő nő esetén a PIGF csökkent koncentrációját mértem az anyai vérkeringésben.

Vizsgálatom eredményei támogatják azt a felvetést, mely szerint a méhlepényi növekedési faktor szintjének anyai vérkeringésben történő meghatározása segíthet a klinikai gyakorlatban differenciálni a különböző etiológiájú és súlyosságú terhespatológiai kórképek között, ezzel segítve a klinikumban a magas vérnyomással szövődött várandós nők ellátásának folyamatát. A jövőben további multicentrikus, nagy elemszámú, követéses vizsgálatok lesznek szükségesek annak megítélése érdekében, hogy a várható kedvezőtlen perinatális kimenetel, a koraszülés és a terhesség alatt jelentkező magas vérnyomás súlyosabb hipertóniaformába történő progressziójának előrejelzésével milyen mértékben lehet javítani a perinatális mutatókat.



## 8 Summary

Hypertensive disorders are in the background of a remarkable proportion of perinatal morbidity and mortality in the developed world. The prevalence of all hypertensive disorders of pregnancy is about 10-15% [126].

In this study I compared the placental growth factor plasma levels of hypertensive pregnant women to healthy controls. I examined the relationship between pregnancy length, rate of preterm birth, gestational age at the time of delivery and the maternal plasma levels of PlGF. I also examined the correlation between plasma PlGF concentrations and adverse perinatal outcome and compared the efficacy of fetal Doppler assessment to PlGF plasma levels in the prediction of adverse perinatal outcome.

All cases complicated with any type of hypertensive disorder showed lower maternal plasma PlGF-level compared to healthy control pregnant women. PlGF-levels were lowest in preeclamptic and HELLP-syndrome patients. PlGF levels showed positive correlation with the length of pregnancy. All the cases complicated with abnormal fetal flow, oligohydramnios, pathological cardiotocography, and IUGR showed lower PlGF-levels in maternal plasma compared to uncomplicated pregnancies.

My results confirm the possible role of the measurement of maternal plasma PlGF-levels in the prediction of adverse perinatal outcome and may help physicians in the early differentiation between certain subtypes of hypertensive disorders during pregnancy. In the future further studies will be needed to evaluate the clinical benefits of the use of PlGF-test.

## 9 Függelék

### 9.1 A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság protokollja a méhlepényi és magzati vérkeringés ultrahangvizsgálatára

A méhlepényi és magzati keringés (Duplex) ultrahangvizsgálata, WHO kód: 3616E, 3617E

#### Célkitűzés

A magas kockázatúnak ítélt terhességekben (már a 20-24. héttől), valamint a physicalis és/vagy az ultrahang-szűrővizsgálat során kiszűrt magas kockázatú terhességekben, ahol az uteroplacentaris keringés zavara feltételezhető és/vagy krónikus magzati hypoxia kialakulásának veszélye áll fenn, javasolt a lepényi és magzati véráramlás transabdominalis vizsgálata. A duplex vizsgálat a részletes kétdimenziós vizsgálat után történjék.

#### Vizsgálható erek:

- uterina (az a. hypogastricából való eredés után),
- a. umbilicalis (bármely területen, ahol a három ér jól elkülönül, és a beesési szög megfelelő),
- aorta descendens (a rekesz alatt, a hasi nagyerek eredése felett),
- a. cerebri media (az a. carotis internából eredéstől laterálishoz, a sulcus cerebri mélyén),
- patológiás állapotok, kóros keringésviszonyok esetén további magzati erek (a. renalis, v. cava inferior, ductus venosus, v. umbilicalis) is vizsgálhatók.

Esetleges térfoglaló tumorok esetén az ereződés és az intraluminalis véráramlás vizsgálata szintén javasolt.

Mérhető mutatók:

- a Doppler-görbe spektrumanalízise során célszerű mérni a rezisztencia indexet (RI és/vagy a pulsatilitási indexet (PI), továbbá értékelni kell az arteriás vagy vénás Doppler-spektrum minőségi jellegzetességeit (korai diastolés kimélyülés, diastolés stop, reverse flow, pulsatilis vénás áramlás),
- a vizsgált mutatók alapján összefoglaló vélemény adandó az uteroplacentaris keringésről és a magzati véráramlási viszonyokról.

## 10 Irodalomjegyzék

1. Egan B. M., Zhao Y., Axon R. N. (2010) US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *Jama*, 20: 2043-50.
2. Leeman L., Fontaine P. (2008) Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*, 1: 93-100.
3. Raio L., Bolla D., Baumann M. (2015) Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Cardiol*, 4: 411-5.
4. Mills M., Rindfuss R. R., McDonald P., te Velde E. (2011) Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update*, 6: 848-60.
5. Arendt K. W. (2016) The 2016 Hughes Lecture: What's new in maternal morbidity and mortality? *Int J Obstet Anesth*, 59-70.
6. Lawn J. E., Gravett M. G., Nunes T. M., Rubens C. E., Stanton C. (2010) Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*, S1.
7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z., Chou D., Moller A. B., Narwal R., Adler A., Vera Garcia C., Rohde S., Say L., Lawn J. E. (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 9832: 2162-72.
8. Cifuentes J., Bronstein J., Phibbs C. S., Phibbs R. H., Schmitt S. K., Carlo W. A. (2002) Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics*, 5: 745-51.
9. Phibbs C. S., Baker L. C., Caughey A. B., Danielsen B., Schmitt S. K., Phibbs R. H. (2007) Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 21: 2165-75.
10. Pourat N Martinez AE, Jones, JM, Gregory KD, Korst L, Kominski GF (2013) Costs of Gestational Hypertensive Disorders in California: Hypertension, Preeclampsia, and Eclampsia. Los Angeles (CA): UCLA Center for Health Policy Research,

11. Ostchega Y., Dillon C. F., Hughes J. P., Carroll M., Yoon S. (2007) Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*, 7: 1056-65.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F (2013) 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 10: 1925-38.
13. Kulenthiran S., Ewen S., Bohm M., Mahfoud F. (2017) Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. *Clin Res Cardiol*,
14. Hauth J. C., Ewell M. G., Levine R. J., Esterlitz J. R., Sibai B., Curet L. B., Catalano P. M., Morris C. D. (2000) Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*, 1: 24-8.
15. Hermes W., Tamsma J. T., Grootendorst D. C., Franx A., van der Post J., van Pampus M. G., Bloemenkamp K. W., Porath M., Mol B. W., de Groot C. J. (2013) Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 126.
16. Ghulmiyyah L., Sibai B. (2012) Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*, 1: 56-9.
17. Duckitt K., Harrington D. (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 7491: 565.
18. Paulin F., Pajor A. Kóros terhesség. In: Papp Z. (szerk.), *A szülészet-nőgyógyászat tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 209-216.
19. Dekker G., Sibai B. (2001) Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet*, 9251: 209-15.
20. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. (2005) Pre-eclampsia. *Lancet*, 9461: 785-99.

21. Losonczy Gy. Hipertónia. In: Szollár L. (szerk.), Klinikai kórélettan. Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ, Budapest, 2005: 295-300.
22. Black K. D. (2007) Stress, symptoms, self-monitoring confidence, well-being, and social support in the progression of preeclampsia/gestational hypertension. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 5: 419-29.
23. Broughton Pipkin F., Rubin P. C. (1994) Pre-eclampsia--the 'disease of theories'. *Br Med Bull*, 2: 381-96.
24. Higgins J. R., Brennecke S. P. (1998) Pre-eclampsia--still a disease of theories? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2: 129-33.
25. Moore-Maxwell C. A., Robboy S. J. (2004) Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol*, 2: 708-12.
26. Lyall F. (2005) Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy--a review. *Placenta*, S31-6.
27. Fisher S. J. (2015) Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 4 Suppl: S115-22.
28. Young B. C., Levine R. J., Karumanchi S. A. (2010) Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*, 173-92.
29. Pereira T. V., Rudnicki M., Soler J. M., Krieger J. E. (2006) Meta-analysis of aspirin for the prevention of preeclampsia: do the main randomized controlled trials support an association between low-dose aspirin and a reduced risk of developing preeclampsia? *Clinics (Sao Paulo)*, 2: 179-82.
30. Subtil D., Goeusse P., Puech F., Lequien P., Biaisque S., Breart G., Uzan S., Marquis P., Parmentier D., Churlet A. (2003) Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG*, 5: 475-84.
31. Knapp H. R., Reilly I. A., Alessandrini P., FitzGerald G. A. (1986) In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med*, 15: 937-42.
32. Aagaard-Tillery K. M., Silver R., Dalton J. (2006) Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 5: 279-95.
33. Spradley F. T., Palei A. C., Granger J. P. (2015) Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. *Biomolecules*, 4: 3142-76.

34. English F. A., Kenny L. C., McCarthy F. P. (2015) Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*, 7-12.
35. Sanchez-Aranguren L. C., Prada C. E., Riano-Medina C. E., Lopez M. (2014) Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*, 372.
36. Bell M. J. (2010) A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 5: 510-8.
37. Knight M., Redman C. W., Linton E. A., Sargent I. L. (1998) Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 6: 632-40.
38. Redman C. W., Sargent I. L. (2003) Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*, S21-7.
39. Ishihara N., Matsuo H., Murakoshi H., Laoag-Fernandez J. B., Samoto T., Maruo T. (2002) Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 1: 158-66.
40. Walsh S. W. (2007) Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab*, 10: 365-70.
41. Lachmeijer A. M., Dekker G. A., Pals G., Aarnoudse J. G., ten Kate L. P., Arngrimsson R. (2002) Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2: 94-113.
42. Rigo J., Szendei G., Rosta K., Fekete A., Bogi K., Molvarec A., Ronai Z., Ver A. (2006) Leptin receptor gene polymorphisms in severely pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol*, 9: 521-5.
43. Molvarec A., Ver A., Fekete A., Rosta K., Derzbach L., Derzsy Z., Karadi I., Rigo J., Jr. (2007) Association between estrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and severe preeclampsia. *Hypertens Res*, 3: 205-11.
44. Hong Y. C., Lee K. H., Yi C. H., Ha E. H., Christiani D. C. (2002) Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol Lett*, 3: 255-62.
45. Dusse L. M., Alpoim P. N., Silva J. T., Rios D. R., Brandao A. H., Cabral A. C. (2015) Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta, Pt B*: 117-20.

46. Lambert G., Brichant J. F., Hartstein G., Bonhomme V., Dewandre P. Y. (2014) Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*, 4: 137-49.
47. Smith T. J., Bohlke K., Lyman G. H., Carson K. R., Crawford J., Cross S. J., Goldberg J. M., Khatcheressian J. L., Leighl N. B., Perkins C. L., Somlo G., Wade J. L., Wozniak A. J., Armitage J. O. (2015) Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 28: 3199-212.
48. Alasztics B., Gullai N., Molvarec A., Rigo J., Jr. (2014) [The role of angiogenic factors in preeclampsia. *Orv Hetil*, 47: 1860-6.
49. Merwin R. M., Algire G. H. (1956) The role of graft and host vessels in the vascularization of grafts of normal and neoplastic tissue. *J Natl Cancer Inst*, 1: 23-33.
50. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. (1971) Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*, 2: 275-88.
51. Senger D. R., Galli S. J., Dvorak A. M., Perruzzi C. A., Harvey V. S., Dvorak H. F. (1983) Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 4587: 983-5.
52. Ferrara N., Henzel W. J. (1989) Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2: 851-8.
53. Rosenthal R. A., Megyesi J. F., Henzel W. J., Ferrara N., Folkman J. (1990) Conditioned medium from mouse sarcoma 180 cells contains vascular endothelial growth factor. *Growth Factors*, 1: 53-9.
54. Kukk E., Lymboussaki A., Taira S., Kaipainen A., Jeltsch M., Joukov V., Alitalo K. (1996) VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development*, 12: 3829-37.
55. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. (1992) Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 6398: 843-5.
56. Maglione D., Guerriero V., Viglietto G., Delli-Bovi P., Persico M. G. (1991) Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 20: 9267-71.



57. Majesky M. W. (1996) A little VEGF goes a long way. Therapeutic angiogenesis by direct injection of vascular endothelial growth factor-encoding plasmid DNA. *Circulation*, 12: 3062-4.
58. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G., Pollefeyt S., Kieckens L., Gertsenstein M., Fahrig M., Vandenhoek A., Harpal K., Eberhardt C., Declercq C., Pawling J., Moons L., Collen D., Risau W., Nagy A. (1996) Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 6573: 435-9.
59. Zhou Y., McMaster M., Woo K., Janatpour M., Perry J., Karpanen T., Alitalo K., Damsky C., Fisher S. J. (2002) Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol*, 4: 1405-23.
60. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., Lim K. H., Li J., Mondal S., Libermann T. A., Morgan J. P., Sellke F. W., Stillman I. E., Epstein F. H., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 5: 649-58.
61. Gaber L. W., Spargo B. H., Lindheimer M. D. (1994) Renal pathology in preeclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 2: 443-68.
62. Levine R. J., Maynard S. E., Qian C., Lim K. H., England L. J., Yu K. F., Schisterman E. F., Thadhani R., Sachs B. P., Epstein F. H., Sibai B. M., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 7: 672-83.
63. Levine R. J., Lam C., Qian C., Yu K. F., Maynard S. E., Sachs B. P., Sibai B. M., Epstein F. H., Romero R., Thadhani R., Karumanchi S. A. (2006) Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*, 10: 992-1005.
64. Nakashima A., Yamanaka-Tatematsu M., Fujita N., Koizumi K., Shima T., Yoshida T., Nikaido T., Okamoto A., Yoshimori T., Saito S. (2013) Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*, 3: 303-16.

65. Saito S., Nakashima A. (2014) A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol*, 80-8.
66. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y. M., Bdolah Y., Lim K. H., Yuan H. T., Libermann T. A., Stillman I. E., Roberts D., D'Amore P. A., Epstein F. H., Sellke F. W., Romero R., Sukhatme V. P., Letarte M., Karumanchi S. A. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 6: 642-9.
67. Cross S. N., Ratner E., Rutherford T. J., Schwartz P. E., Norwitz E. R. (2012) Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. *Rev Obstet Gynecol*, 1: 2-8.
68. Solomon C. G., Seely E. W. (2004) Preeclampsia -- searching for the cause. *N Engl J Med*, 7: 641-2.
69. Bortoff K. D., Qiu C., Runyon S., Williams M. A., Maitra R. (2012) Decreased maternal plasma apelin concentrations in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 4: 398-404.
70. Inuzuka H., Nishizawa H., Inagaki A., Suzuki M., Ota S., Miyamura H., Miyazaki J., Sekiya T., Kurahashi H., Udagawa Y. (2013) Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients. *Hypertens Pregnancy*, 4: 410-21.
71. Stenczer B., Molvarec A., Szabo G., Szarka A., Fugedi G., Szijarto J., Rigo J., Jr. (2012) Circulating levels of thrombospondin-1 are decreased in HELLP syndrome. *Thromb Res*, 4: 470-3.
72. Thissier-Levy S., Boucoiran I., Luo Z. C., Nuyt A. M., Julien P., Fraser W. D., Audibert F. (2013) Endostatin levels and the risk of subsequent preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2: 396-400.
73. Wathen K. A., Ylikorkala O., Andersson S., Alfthan H., Stenman U. H., Vuorela P. (2009) Maternal serum endostatin at gestational weeks 16-20 is elevated in subsequent pre-eclampsia but not in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 5: 593-8.
74. Maglione D., Guerriero V., Viglietto G., Ferraro M. G., Aprelikova O., Alitalo K., Del Vecchio S., Lei K. J., Chou J. Y., Persico M. G. (1993) Two alternative

- mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*, 4: 925-31.
75. Muller Y. A., Christinger H. W., Keyt B. A., de Vos A. M. (1997) The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.93 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding. *Structure*, 10: 1325-38.
  76. Gilbert J. S., Babcock S. A., Granger J. P. (2007) Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*, 6: 1142-7.
  77. Cao Y., Chen H., Zhou L., Chiang M. K., Anand-Apte B., Weatherbee J. A., Wang Y., Fang F., Flanagan J. G., Tsang M. L. (1996) Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR. *J Biol Chem*, 6: 3154-62.
  78. Charnock-Jones D. S., Sharkey A. M., Boocock C. A., Ahmed A., Plevin R., Ferrara N., Smith S. K. (1994) Vascular endothelial growth factor receptor localization and activation in human trophoblast and choriocarcinoma cells. *Biol Reprod*, 3: 524-30.
  79. Takahashi T., Shirasawa T., Miyake K., Yahagi Y., Maruyama N., Kasahara N., Kawamura T., Matsumura O., Mitarai T., Sakai O. (1995) Protein tyrosine kinases expressed in glomeruli and cultured glomerular cells: Flt-1 and VEGF expression in renal mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1: 218-26.
  80. Barleon B., Sozzani S., Zhou D., Weich H. A., Mantovani A., Marme D. (1996) Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*, 8: 3336-43.
  81. Chapal M., Neel M., Le Borgne F., Meffray E., Carceles O., Hourmant M., Giral M., Foucher Y., Moreau A., Fakhouri F. (2013) Increased soluble Flt-1 correlates with delayed graft function and early loss of peritubular capillaries in the kidney graft. *Transplantation*, 8: 739-44.
  82. Ahmad S., Ahmed A. (2004) Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res*, 9: 884-91.
  83. Karumanchi S. A., Epstein F. H. (2007) Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int*, 10: 959-61.

84. Robinson C. J., Johnson D. D., Chang E. Y., Armstrong D. M., Wang W. (2006) Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1: 255-9.
85. Chaiworapongsa T., Romero R., Espinoza J., Bujold E., Mee Kim Y., Goncalves L. F., Gomez R., Edwin S. (2004) Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*, 6: 1541-7; discussion 1547-50.
86. Husse S., Gottschlich A., Schrey S., Stepan H., Hoffmann J. (2014) [Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 1: 34-41.
87. Widmer M., Villar J., Benigni A., Conde-Agudelo A., Karumanchi S. A., Lindheimer M. (2007) Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 1: 168-80.
88. Rizos D., Eleftheriades M., Karampas G., Rizou M., Haliassos A., Hassiakos D., Vitoratos N. (2013) Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2: 225-30.
89. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. (2012) The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1: 58 e1-8.
90. Aggarwal P. K., Jain V., Sakhuja V., Karumanchi S. A., Jha V. (2006) Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia. *Kidney Int*, 3: 621-4.
91. Conde-Agudelo A., Althabe F., Belizan J. M., Kafury-Goeta A. C. (1999) Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 4: 1026-35.
92. Jeyabalan A., Powers R. W., Durica A. R., Harger G. F., Roberts J. M., Ness R. B. (2008) Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens*, 8: 943-7.

93. Tripathi R., Ralhan R., Saxena S., Salhan S., Rath G. (2013) Soluble VEGFR-1 in pathophysiology of pregnancies complicated by hypertensive disorders: the Indian scenario. *J Hum Hypertens*, 2: 107-14.
94. Campbell N., Ogle R., Thornton C., Hennessy A., Abbott J. (2011) Urinary placental growth factor differentiates the hypertensive disorders of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 6: 523-6.
95. Jeevaratnam K., Nadarajah V. D., Judson J. P., Nalliah S., Abdullah M. F. (2010) Periodic assessment of plasma sFlt-1 and PlGF concentrations and its association with placental morphometry in gestational hypertension (GH) - a prospective follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 58.
96. Cowans N. J., Stamatopoulou A., Matwejew E., von Kaisenberg C. S., Spencer K. (2010) First-trimester placental growth factor as a marker for hypertensive disorders and SGA. *Prenat Diagn*, 6: 565-70.
97. Cooley S. M., Donnelly J. C., Geary M. P., Rodeck C. H., Hindmarsh P. C. (2010) Maternal insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) and IGF BP-3 and the hypertensive disorders of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 7: 658-61.
98. Mwaniki M. K., Atieno M., Lawn J. E., Newton C. R. (2012) Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 9814: 445-52.
99. Hentges C. R., Silveira R. C., Procianoy R. S. (2015) Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Preterm Neonates Born to Mothers with and without Preeclampsia. *Am J Perinatol*,
100. Ali A. A., Hussien N. F., Samy R. M., Husseiny K. A. (2015) Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor and Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1-10.
101. Yang W. C., Chen C. Y., Chou H. C., Hsieh W. S., Tsao P. N. (2015) Angiogenic Factors in Cord Blood of Preterm Infants Predicts Subsequently Developing Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Neonatol*,
102. Tóth Z. Papp Z. (2006) Szülészet nőgyógyászati ultrahang diagnosztika. *White Golden Book Budapest*, 347-368.

103. Gudmundsson S., Marsal K. (1988) Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 3: 187-96.
104. Kontopoulos E. V., Vintzileos A. M. (2004) Condition-specific antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol*, 5: 1546-51.
105. Thompson R. S., Trudinger B. J. (1990) Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol*, 5: 449-58.
106. Yoon B. H., Lee C. M., Kim S. W. (1994) An abnormal umbilical artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 3: 713-21.
107. Eronen M., Kari A., Pesonen E., Kaaja R., Wallgren E. I., Hallman M. (1993) Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension. *Acta Paediatr*, 11: 919-24.
108. Roberts JM August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, Gaiser RR, Granger JP, Jeyabalan A, Johnson DD, Karumanchi S, Lindheimer M, Owens MY, Saade GR, Sibai BM, Spong CY, Tsigas E, Joseph GF, O'Reilly N, Politzer A, Son S, Ngaiza K. (2013) Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 5: 1122-31.
109. Thadhani R., Kisner T., Hagmann H., Bossung V., Noack S., Schaarschmidt W., Jank A., Kribs A., Cornely O. A., Kreyssig C., Hemphill L., Rigby A. C., Khedkar S., Lindner T. H., Mallmann P., Stepan H., Karumanchi S. A., Benzing T. (2011) Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*, 8: 940-50.
110. Gullai N., Stenczer B., Molvarec A., Fugedi G., Veresh Z., Nagy B., Rigo J., Jr. (2013) Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res*, 5: 457-62.
111. Molvarec A., Gullai N., Stenczer B., Fugedi G., Nagy B., Rigo J., Jr. (2013) Comparison of placental growth factor and fetal flow Doppler ultrasonography to

- identify fetal adverse outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 161.
112. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. (2000) *Journal*, Issue: S1-s22.
  113. Vernini J. M., Moreli J. B., Magalhaes C. G., Costa R. A., Rudge M. V., Calderon I. M. (2016) Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reprod Health*, 1: 100.
  114. Akhter T., Wikstrom A. K., Larsson M., Larsson A., Wikstrom G., Naessen T. (2016) Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*,
  115. Ukah U. V., Mbofana F., Rocha B. M., Loquiha O., Mudenyanga C., Usta M., Urso M., Drebit S., Magee L. A., von Dadelszen P. (2017) Diagnostic Performance of Placental Growth Factor in Women With Suspected Preeclampsia Attending Antenatal Facilities in Maputo, Mozambique. *Hypertension*, 3: 469-474.
  116. Chaiworapongsa T., Romero R., Whitten A. E., Korzeniewski S. J., Chaemsaitong P., Hernandez-Andrade E., Yeo L., Hassan S. S. (2016) The use of angiogenic biomarkers in maternal blood to identify which SGA fetuses will require a preterm delivery and mothers who will develop pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 8: 1214-28.
  117. Leanos-Miranda A., Mendez-Aguilar F., Ramirez-Valenzuela K. L., Serrano-Rodriguez M., Berumen-Lechuga G., Molina-Perez C. J., Isordia-Salas I., Campos-Galicia I. (2017) Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)*, 4: e6005.
  118. Taylor R. N., Grimwood J., Taylor R. S., McMaster M. T., Fisher S. J., North R. A. (2003) Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1: 177-82.
  119. Margossian A., Boisson-Gaudin C., Subtil F., Rudigoz R. C., Dubernard G., Allias F., Huissoud C. (2016) [Intra-uterine growth restriction impact on maternal serum concentration of PIGF (placental growth factor): A case control study]. *Gynecol Obstet Fertil*, 1: 23-8.

120. Lee S. E., Kim S. C., Kim K. H., Yoon M. S., Eo W. K., Kim A., Kim Y. O. (2016) Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 4: 539-44.
121. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A. C., Sennstrom M., Olovsson M., Brennecke S. P., Stepan H., Allegranza D., Dinkel C., Schoedl M., Dilba P., Hund M., Verlohren S. (2016) Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2: 261-9.
122. Redman C., Lodge, T., Meacher, H., Marks, J., Simms, C., Sargent, I. (2010) Triage PLGF test: point-of-care assay of plasma placental growth factor to diagnose preeclampsia. *Adv Perinat Med*, 181–185.
123. Benton S Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee SW, Magee L, von Dadelszen P. (2011) Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *Am J Obstet Gynecol*, 205: 469.e1–469.e8.
124. Stepan H., Hund M., Gencay M., Denk B., Dinkel C., Kaminski W. E., Wieloch P., Semus B., Meloth T., Droge L. A., Verlohren S. (2016) A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*, 3: 295-305.
125. Schlembach D., Wallner W., Sengenberger R., Stiegler E., Mortl M., Beckmann M. W., Lang U. (2007) Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4: 407-13.
126. Umesawa M., Kobashi G. (2016) Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res*, 2: 48-52.



## 11 Saját publikációk jegyzéke

### 11.1 A témához kapcsolódó saját publikációk

1. Gullai N.; Stenczer, B.; Molvarec, A.; Fugedi, G.; Veresh, Z.; Nagy, B.; Rigo, J. (2013) Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy, *Hypertens Res*, 36: 457-462.
2. Molvarec, A., Gullai, N., Stenczer, B., Fugedi, G., Nagy, B., Rigo, J. (2013) Comparison of placental growth factor and fetal flow Doppler ultrasonography to identify fetal adverse outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy: an observational study, *BMC Pregnancy Childbirth*, 13: 161.
3. Alasztics B., Gullai N., Molvarec A., Rigó J. (2014) Az angiogén faktorok szerepe praeclampszában, *Orv Hetil*, 155: 1860-1866.

### 11.2 A témától független saját publikációk

1. Balázs T., Bíró J., Gullai N., Ledent C., Sperlág B. (2008) CB1-cannabinoid receptors are involved in the modulation of non-synaptic [3H]serotonin release from the rat hippocampus. *Neurochem Int*, 52: 95-102.
2. Bertalan R., Patocs A., Nagy B., Derzsy Z., Gullai N., Szappanos A., Rigo J., Racz K. (2009) Overrepresentation of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. *Clin Chim Acta*, 405: 148-152.
3. Gullai N., Szűcs M., Debreczeni-Mór A., Stenczer B., Molvarec A., Rigó J. (2010) Meteorológiai tényezők és a praeclampsia előfordulási gyakoriságának összefüggései, *Magy Nőorv L*, 73: 225-228.

4. Stenczer B., Molvarec A., Veresh Z., Gullai N., Nagy G., Walentin S., Szijártó J., Rigó J. (2011) Circulating levels of the anti-angiogenic thrombospondin 2 are elevated in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90: 1291-1295.
  
5. Csermely Gy., Elekes T., Molnár L., Hozsdora A., Gullai N., Keszthelyi G. (2015) Az első trimeszteri kiterjesztett szűrés jelentősége és metodikája, *Magy Nőorv L*, 73: 126-133.

## 12 Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Rigó János professzor úrnak, amiért orvostanhallgató korom óta idejét és energiáját nem kímélve segíti szakmai fejlődésemet. Hálával tartozom bizalmáért és mindazért a támogatásért, amit tudományos diákköri hallgató korom óta kaptam tőle mind a klinikai, mind pedig a tudományos munka terén.

Köszönöm Dr. Molvarec Attila adjunktusnak és Dr. Nagy Bálint tudományos főmunkatársnak a statisztikai és tudományos kérdésekben nyújtott lelkiismeretes segítségüket és türelmüket.

Hálával tartozom Dr. Stenczer Balázsnak és Dr. Derzsy Zoltánnak a szakmai segítségükért és azért, hogy munkacsoportjukba fogadtak, valamint köszönöm Dr. Debreczeni-Mór Andreának, hogy megbízható és lelkes társam volt a tudományos diákköri munkában.

Szeretném köszönetemet kifejezni középiskolai fizika és biológia tanárainknak: Chikán Évának és Szászné Heszlényi Juditnak, amiért jelentősen hozzájárultak tudományos gondolkozásom megalapozásához és hozzásegítettek a sikeres egyetemi felvételihez.

Szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni édesanyámnak, Borsi Pálmának és édesapámnak, Gullai Sándornak, valamint bátyámnak, Gullai Péternek, amiért gyermekkorom óta a messzemenőig támogattak és bíztak bennem, minden erejükkel biztosították a szükséges feltételeket zavartalan munkámhoz.

Hálával tartozom férjemnek, Kiskó Attilának a disszertáció elkészítésében nyújtott technikai segítségéért, végtelen türelméért, biztatásáért, esetenként jó szándékú, de határozott szigoráért.

Hálás vagyok a barátaimnak, akik sikerben és kudarcban végig mellettem álltak.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika és a Doktori Iskola összes munkatársának, valamint a vizsgálatban részt vevő betegeknek és egészséges várandósoknak az együttműködésüket és a segítségüket.