

# A spontán koraszülés, mint multifaktoriális terhespathológiai kórkép

Doktori tézisek

**Dr. Demendi Csaba**

Semmelweis Egyetem  
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunktus, Ph.D.  
Hivatalos bírálók: Dr. Machay Tamás egyetemi tanár, MTA doktora  
Dr. Kornya László, Ph.D., főorvos, főigazgató h.  
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár, MTA doktora  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Gábor egyetemi docens, med. habil.  
Dr. László Ádám egyetemi magántanár, med. habil.  
osztályvezető főorvos  
Dr. Bátorfi József, Ph.D.

Budapest

2012

## BEVEZETÉS

A koraszülés multifaktoriális eredetű kórkép, melynek bekövetkezését általában genetikai és környezeti tényezők együttállása okozza. A koraszülés megindulása közvetlenül a terhesség megtartását elősegítő és a méhösszehúzódást stimuláló faktorok egyensúlyának megbomlására vezethető vissza. Ennek az érzékeny egyensúlynak a megváltozása anyai, magzati, illetve lepényi oldalról egyaránt kiindulhat; egy részük változó hatékonysággal kezelhető, más részük nem, vagy alig befolyásolható.

Koraszülésről beszélhetünk, ha a terhesség a 37. gestációs hét előtt végződik szüléssel. Bizonyos esetekben a terhességi kor pontosan nem állapítható meg, ekkor a koraszülés definiálása az újszülött születési súlya alapján is történhet. Eszerint 2500 grammnál kisebb súlyú magzat születésekor szintén koraszülésről beszélünk. Minthogy a perinatális mortalitás csaknem 75%-a, a hosszú távú postnatális morbiditás mintegy fele a koraszüléssel hozható összefüggésbe, e szülészeti kórkép a világon mindenütt komoly kihívást jelent, nem pusztán az egészségügy, de az egész társadalom számára.

A koraszülés hátterében – a multifaktoriális kóreredetnek megfelelően – genetikai és környezeti tényezők egyaránt azonosíthatóak. Heterogenitásuk sokszor komoly nehézséget jelent a kóreredet identifikálásában, a további családtervre, illetve terhesgondozási feladatokra vonatkozóan. A felmerülő genetikai okok rendkívül sokrétűek, a biológiai mechanizmusok széles spektrumát érintők lehetnek. Számos olyan gén kóroki szerepe merülhet fel, mely egyéb szülészeti, illetve más szervet, szervrendszert érintő kórképek kapcsán is etiológiai tényezőként azonosítható.

A koraszülésre hajlamosító környezeti tényezők ugyancsak sokfélék. Egy részük megfelelő orvosi ellátás, illetve egészség-magatartás révén kiküszöbölhető, más részük részben vagy egészében kiküszöbölhetetlen. Igazi jelentőségük a genetikai faktorokkal együtt értelmezhető. Miként egyes fejlődési rendellenességek, illetve krónikus felnőttkori betegségek esetén, a koraszülés kapcsán is együttállásuk képezi a legfőbb kóreredeti faktort. Ennek megfelelően a koraszülés hátterének vizsgálata akkor eredményezhet érdemi, klinikai szempontból is hasznosítható következtetéseket, ha a „környezet-genetikai háttér” kérdéskomplexumot egészében és egymás viszonylatában elemzi és értelmezi.

## CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim célja a koraszüléssel járó terhességekből származó méhlepények összehasonlítása volt IGF génexpressziós mintázat, apoptotikus génaktivitás, valamint a fetomaternalis glükokortikoid-forgalom szabályzásában kiemelt szerepet játszó 11 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását tekintve egészséges, érett terhességekből származó lepények hasonló értékeivel, s ezzel hozzájáruljak az IGF-rendszer, az apoptózis és a fetomaternalis glükokortikoid forgalom koraszülésben játszott kóroki szerepének tisztázásához. A vizsgálati eredmények értelmezésére a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében került sor. Az anyai életkor, a szüléskor fennálló terhességi kor, a született magzatok nemi megoszlása, a terhesség alatti anyai súly- és Body Mass Index-változás, a koraszülés megindulásának módja, az előzményben szereplő koraszülés (illetve, hogy maga a gravida koraszülött volt-e), az esetleges hüvelyi B-csoportú Streptococcus- fertőzés (GBS) fennállása, illetve a terhesség alatti dohányzásra vonatkozó információk hozzájárultak a génexpressziós eredmények hatékony és gyakorlat-orientált értékeléséhez.

Vizsgálataim céljával a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Volt-e szignifikáns különbség a koraszülöttet, illetve érett magzatot világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében? Hogyan alakult a koraszülötteket világra hozó nők életkorcsoport szerinti megoszlása az érett újszülötteket szülő nők életkorcsoport szerinti megoszlása függvényében? Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke koraszülés esetén?
2. Mekkora bizonyult a kora-, illetve érett magzatot szülő nők terhesség alatti testsúlynövekedése, illetve hogyan alakult a terhesség előtti Body Mass Index érett és kora újszülötteket világra hozó nők esetén?
3. Mi volt a koraszülés megindulásának módja? Hogyan alakult a koraszülöttek nemi megoszlása?

4. Milyen szerepet játszik a koraszülés előfordulásában a pozitív előzmény, illetve a gravida koraszülöttsége?
5. Milyen etiológiai szerepet játszik a koraszülés létrejöttében a hüvely B csoportú Streptococcus fertőzése a szülés előtti négy héten belül? Mi a dohányzás kórerediti jelentősége a koraszülés létrejöttében?
6. Mekkora placentáris génaktivitást mutattak az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének koraszülésből, illetve érett újszülöttet eredményező szülésből származó lepénymintákon? Hogyan befolyásolják e gének a méhen belüli magzat állapotát koraszülés esetén?
7. Mutatott-e bármilyen korrelációt az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének placentaris aktivitása a koraszüléskor fennálló gestatiós korrall, illetve a magzat nemével?
8. Hogyan alakult a koraszüléssel végződő terhességekből származó lepenyek Bax- (proapoptotikus) és Bcl-2-gén (antiapoptotikus) expressziós mintázata érett újszülöttet eredményező szülésekből származó placenták hasonló értékeihez viszonyítva? Milyen kóroki szerepet játszik az apoptózis a koraszülés létrejöttében?
9. Mutatott-e bármilyen korrelációt a Bax és Bcl-2 gének placentaris aktivitása a koraszüléskor fennálló terhességi korrall, illetve a magzat nemével?
10. Mekkora placentaris génexpressziós aktivitást mutatott a  $11\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 génje ( $11\beta$ -HSD2) koraszülés, illetve érett újszülöttet eredményező szülés esetén? Milyen etiológiai szerepük van a fetomaternalis glükokortikoid forgalom anomáliáinak a koraszülés létrejöttében?
11. Mutatott-e bármilyen korrelációt a  $11\beta$ -HSD2 gén placentaris aktivitása a koraszüléskor fennálló gestatiós korrall, illetve a magzat nemével?

## ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján kezelt 104 koraszüléssel végződő terhesség kapcsán nyert lepenyminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 140 érett újszülött születésekor nyert lepenyminta génexpressziós eredményeihez, illetve ezek értelmezésére bizonyos klinikai információk tükrében is sor került. A koraszülés diagnosztikus kritériumának a 37. terhességi hétnél fiatalabb terhességi kort és/vagy a 2500 grammnál alacsonyabb születési súlyt tekintettük. A koraszülés a vizsgált esetekben spontán méhtevékenység és/vagy idő előtti burokrepedés révén indult meg. A vizsgálatból azokat az eseteket, melyekben a koraszülés többes terhességhez, magzati fejlődési vagy kromoszóma-rendellenességhez, anyai genitális anatómiai rendellenességhez, lepeny tapadási vagy beágyazódási rendellenességhez társulva fordult elő, kizártuk. Ugyancsak –értelemszerűen- figyelmen kívül hagytuk azon terhességeket is, melyekben indukált koraszülésre került sor.

A terhességek befejezésére - az adott esetben mérlegelhető klinikai információknak megfelelően- per vias naturales, illetve császármetszés révén –vegyesen- került sor. A minták feldolgozásakor a szülés módja alapján nem történt szelekció.

A lepenyből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm<sup>3</sup>) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont terhesek számos demográfiai és –terhességre, szülésre vonatkozó- klinikai adatát összegyűjtöttük (anyai életkor, apai életkor, szülészeti előzmény, genetikai előzmény, egyéb betegségek, anya születési súlya, terhességi kor a szüléskor, magzat neme, súlygyarapodás a terhesség alatt, BMI-változás a terhesség alatt, hüvelyi Streptococcus-B fertőzés a harmadik trimeszterben, anyai dohányzás, szénhidrátanyagcsere-zavar a terhesség alatt, egyéb terhespatológiai kórkép a terhesség alatt, az újszülött súlya, Apgar-score).

A vizsgálatokra minden esetben a terhesek tudtával és beleegyezésével került sor, mely utóbbit aláírásukkal erősítették meg.

A méhlepény mintákból Quick RNA microprep kit (Zymo Research) segítségével a teljes RNS-állományt kinyertük, melynek koncentrációját aztán

NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop) határoztuk meg. A reverz transzkripciót (RT) 20 µl végtérfogatban végeztük el: 5µg teljes RNS, 75 pmol random hexamer primer, 10 mM dNTP (Invitrogen), 20 U M-MuLV Reverse Transcriptase enzim (MBI Fermentas) és 1x-es puffer (MBI Fermentas) felhasználásával. A reakcióelegyet 2 órán át 42°C-on inkubáltuk, majd az enzimet 70°C –on 15 percig inaktiváltuk.

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

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

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

## EREDMÉNYEK

A koraszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke  $30.7 \pm 5.20$  évnek, míg az érett érett magzatot szülő terhesek esetén  $31.45 \pm 3.12$  évnek bizonyult ( $p > 0,05$ ). Amennyiben az anyai életkort korcsoportokra bontva vizsgáltuk, az anyai életkor tekintetében szignifikáns különbség nem igazolódott; az esetek 47,1%-ában az anyai életkor 31-35 év közé esett.

A terhességi kor mediánértéke a vizsgált koraszülések esetén  $32,8 \pm 3,7$  hét volt. A vizsgálat során összehasonlított érett, illetve koraszülött magzatokat világra hozó terhesek terhesség alatti súlygyarapodása –érthető módon- logisztikus regresszióval szignifikáns különbséget mutatott; koraszülött magzatokat szülő nőknél  $11,6 \pm 4,6$  kg, míg a kontrollcsoportban  $14,7 \pm 2,6$  kg.

A terhesség előtti BMI – melyet ugyancsak a koraszülésre való hajlammal lehet összefüggésbe hozni - vonatkozásában a koraszülött, illetve az érett újszülötteket világra hozó nők között szignifikáns különbség nem volt megállapítható ( $21,2 \pm 3,72$ ; illetve  $23,3 \pm 2,92$ ;  $p > 0,05$ ).

A koraszülés az esetek 70,2%-ában idő előtti burokrepedéssel, míg 29,8%-ában spontán méhtevékenységgel indult meg. A 104 kora újszülöttből 55 leány, 49 fiú volt (fiú:leány arány: 0.89), míg a kontrollcsoportban ugyanez a megoszlás 67-73-nak bizonyult (fiú:leány arány: 1.09) ( $p > 0.05$ ).

Az előzményben szereplő koraszülés tekintetében a 104 vizsgált esetben a terhesek 14,4%-ánál (15/104) terhelő előzmény (anamnesisben legalább egy koraszülés) volt igazolható. A kontrollcsoportban ennek aránya csak 4,3%-nak (6/140) bizonyult ( $p < 0,05$ ). Tehát az előzményben szereplő koraszülés(ek) szignifikánsan emelik a koraszülés bekövetkezésének valószínűségét. A vizsgált esetek 17,2%-ában a koraszülöttet világra hozó nő maga is koraszülött volt (az anya születésekor fennálló terhességi kor vagy születési súly 41 esetben állt rendelkezésre). Az érett újszülöttet világra hozó nők körében a koraszülöttség 8,7%-nak bizonyult ( $p < 0.05$ ), vagyis a két adat szignifikáns különbséget mutatott

A terhesgondozás során a koraszülést megelőző 4 hétben 34 esetben történt hüvelykenet-vizsgálat B-csoportú Streptococcus vizsgálata céljából; az esetek 14,7%-ában (5/34) a lelet pozitívnak, míg 85,3%-ban (29/34) negatívnak adódott. Érett szülést

megelőzően a vizsgálatra 92 esetben került sor; a leletet az esetek 81,5%-ában (75/92) negatívnak, míg 18,5%-ban (17/92) pozitívnak találtuk ( $p > 0,05$ ); szignifikáns különbség nem volt igazolható.

A terhesség alatti dohányzást illetően a koraszüléssel járó terhességekben a rendszeresen dohányzók aránya 26,9%-nak (28/104), míg az érett kontrollcsoportban 7,1%-nak (10/140) bizonyult ( $p < 0,05$ ), vagyis a dohányzó nők körében a koraszülés kockázata szignifikánsan magasabb, mint a nem-dohányzók között.

Az IGF-I, IGF-II, illetve IGFBP-3 gének expressziójának összehasonlítása során a koraszülések kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az IGF-I génjének 1.57-szeres alulműködése ( $p = 0,04$ ) volt megfigyelhető az érett magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest. Az IGF-II, illetve az IGFBP-3 gének működése az érett, illetve koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban működési különbséget nem mutatott.

A koraszüléssel végződő terhességekben a kontrollokhoz képest terhességi kortól függetlenül az IGF-I alulműködést mutatott, míg az IGF-II, illetve az IGFBP-3 működésében nem változott. A koraszüléssel végződő terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi IGF-I nemtől függő érdemi változását nem találtuk, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó lepényszövetben az IGF-II és az IGFBP-3 gének tekintetében mindkét gén esetén 2,04-szeres túlműködés volt igazolható ( $p = 0,04$ ; illetve  $p = 0,03$ ).

Az apoptózist stimuláló Bax-gén és az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén placentáris expressziójának érett szülésekből származó lepényekkel történő a lepényszöveti mintákban a Bcl-2-gén aktivitása nem változott, ugyanakkor a Bax-gén 1.35-szörös túlműködése volt igazolható ( $p = 0,04$ ). A terhességi kor függvényében, a koraszülésből származó Bax- és Bcl-2- lepényszöveti génexpressziós értékek az érett szülésekből származó lepényi értékekhez viszonyítva a következőképpen alakultak: míg a Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén különbség nem volt igazolható, addig a Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködést mutatott (1.56, illetve 1.41-szeres túlműködés,  $p = 0,04$ ), ugyanakkor a 24-28. gestációs héten bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott. A koraszüléssel végződő terhességekben leány,



illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2-gén expressziójának nemtől függő érdemi változását nem találtuk.

A  $11\beta$ -HSD2 gén placentáris expressziója a koraszülésekből származó lepénymintán az érett magzattól származó minta génaktivitási értékeihez képest alulműködést mutatott (-1.87-szeres alulműködés,  $p=0,04$ ). A terhességi kor függvényében a koraszülésből származó lepényszövetekben mért  $11\beta$ -HSD2-génexpressziós értékek az érett szülésekből származó lepényi értékekhez viszonyítva a következőképpen alakultak: míg a 24-28. terhességi hét között a gén működésében változás nem volt észlelhető, addig a 28-32., illetve 32-36. gestációs hét között lezajló koraszülések esetén génaktivitás-csökkenés volt igazolható (-2.23 illetve -1.89-szeres alulműködés,  $p=0,04$ ). A koraszüléssel végződő terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi  $11\beta$ -HSD2 gén aktivitásának nemtől függő érdemi változását nem találtuk.

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

A koraszülöttet világra hozó és az érett magzatot szülő terhesek életkorának mediánértéke között szignifikáns különbség nem volt igazolható. A terhesség előtti BMI-érték tekintetében a koraszülő, illetve az érett újszülötteket világra hozó nők között szignifikáns különbség nem volt megállapítható.

Terhelő anamnézis tekintetében a koraszülő és érett újszülöttet világra hozó nők között szignifikáns különbséget mutattam ki, mely szerint az előzetes koraszülés és a gravida saját koraszülöttsége szignifikánsan gyakrabban fordult elő a koraszülő nők körében.

A hüvely B-csoportú Streptococcus fertőzés a koraszülő és érett újszülöttet világra hozó nők között szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor az eredmény értékelésekor a behatárolt esetszám tényétől nem lehet eltekinteni. A koraszülés háttérében felmerülő környezeti tényezők között a dohányzás markáns kóroki szerepe igazolódott.

A koraszülés kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az IGF-I génjének alulműködése volt megfigyelhető az érett magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest. Az IGF-II, illetve az IGFBP-3 gének működése az érett, illetve

koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban expressziós különbséget nem mutatott. A koraszülés megindulásához az esetek többségében méhen belüli fertőzés vezet. Koraszülés esetén a felszálló fertőzés a gyulladáshoz vezető mediátorok megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát. A felszálló fertőzés IGF-rendszert gátló hatása érett újszülöttek esetén nem érvényesül. Az intrauterin fertőzés kapcsán észlelt IGF-I-expresszió-csökkenés valószínűsíthetően csökkenti a magzat distressztűrő képességét. A koraszüléssel végződő terhességekben a kontrollokhoz képest terhességi kortól függetlenül az IGF-I alulműködést mutatott, míg az IGF-II, illetve az IGF-BP-3 működésében nem változott. A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi IGF-I nemtől függő érdemi változását nem találtuk, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó lepényszövetben az IGF-II és az IGF-BP-3 gének túlműködése volt igazolható, melynek alapján az IGF-II, illetve az IGF-BP-3 valószínűsíthetően a fiú fenotípus kialakulásában játszik szerepet.

Az apoptózist stimuláló Bax-gén és az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén placentáris expressziójának vizsgálata alapján a koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban- az érett szülésekből származó kontrollmintákhoz képest- a Bcl-2-gén aktivitása nem változott ugyanakkor a Bax-gén túlműködése volt igazolható. Ezek alapján az apoptotikus gének koraszülés létrejöttében játszott szerepe tekintetében elsősorban a proapoptotikus hatású Bax-gén túlműködése és kevésbé az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén alulműködése érvényesül. A génexpressziót a terhességi kor függvényében vizsgálva, a Bcl-2-gén aktivitásában a 24-28., 28-32. és 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén különbség nem volt igazolható, ellenben a Bax-gén a 28-32. illetve a 32-36. hét között lezajló koraszülések esetén túlműködést mutatott, a 24-28. gestációs héten bekövetkező koraszülések esetén ugyanakkor aktivitásában nem változott. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben. Feltételezhető, hogy e terhességekben a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító rizikófaktorai (életkor, tápláltsági állapot, dohányzás, anamnézis stb.) játszanak meghatározóbb szerepet. A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2-gén expressziójának nemtől függő érdemi változását nem találtam.

A 11 $\beta$ -HSD2 gén placentáris expressziója a koraszülésekből származó lepénymintákon az érett mintákhoz képest alulműködést mutatott. Élettani terhességekben a terminus közeledtével a placenta nagy mennyiségű 11 $\beta$ -HSD2-t termel, mely egy placentalis barrier révén óvja a magzatot az anyai kortizolhatással szemben. Koraszülés esetén a 11 $\beta$ -HSD2-génaktivitás csökkenése e barrier hatékonyságának csökkenéséhez vezet, melynek következtében az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni gyengébb védetség jön létre.

A 11 $\beta$ -HSD2 aktivitás csökkenése révén fellépő fokozott anyai szteroid-expozíció a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza. Ezen kívül a koraszülöttek alacsonyabb születési súlyában a rövidebb intrauterin fejlődésre rendelkezésre álló időn túl a nagyobb mértékű anyai glükokortikoid-expozíció is szerepet játszik, ami a csökkent 11 $\beta$ -HSD2-aktivitás következménye. Amennyiben az enzim csökkent működése háttérben génmutáció áll, úgy a várandósoknak minden terhességében számolnia kell méhen belüli növekedési retardáció, esetleg koraszülés bekövetkezésével. Előzményben előfordult koraszülés, vagy intrauterin retardáció esetén tanácsos lehet a terhesgondozás során az ismétlődés magasabb kockázata kapcsán szorosabb követés, - szükség esetén- hospitalizáció révén a megelőzésre törekedni. Valószínűsíthető, hogy a „fetal programming” kialakulásában a terhesség alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként- a 11 $\beta$ -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszanak (a „fetal programming” elmélete szerint bizonyos felnőttkori betegségekre való hajlam már a méhen belüli fejlődés során kialakul). A génexpressziót a terhességi kor függvényében vizsgálva a 24-28. terhességi hét között a gén működésében változás nem volt észlelhető, addig a 28-32., illetve 32-36. gestációs hét között lezajló koraszülések esetén génaktivitás-csökkenés volt igazolható. Ennek alapján az anyai glükokortikoidokkal szembeni nagyobb mértékű expozíció elsősorban a 28. terhességi hét után jön a koraszülés etiológiai tényezőjeként szóba. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések háttérben a megváltozott fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere feltehetően kisebb szerepet játszik. A koraszüléssel végződő terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi 11 $\beta$ -HSD2 gén aktivitásának nemtől függő érdemi változását nem találtam.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF: 17.51)

### AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

1. **Demendi C**, Börzsönyi B, Nagy ZB, Rigó J Jr, Pajor A, Joó JG. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 160: 40-44. **IF: 1.764**
2. **Demendi C**, Börzsönyi B, Végh V, Nagy ZB, Rigó J Jr, Pajor A, Joó JG. Gene expression patterns of the Bcl-2 and Bax genes in preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* (in press), doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01428.x. **IF: 1.860**
3. Joó JG, **Demendi C**, Börzsönyi B, Csanád M, Pajor A, Rigó J Jr, Nagy ZB. A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere egyensúlyzavarának kóroki szerepe a koraszülés hátterében; a lepényi 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim génjének expressziós mintázata. *Magy Nőorv L*, 2012; 75: 14-21.

### AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK:

1. Joó JG, Börzsönyi B, **Demendi C**, Végh V, Pajor A, Rigó J Jr, Nagy ZB. A 11 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 enzim génjének expressziós mintázata intrauterin etardációval járó terhességekből származó lepényszövetekben; a fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere egyensúlyzavarának kóroki szerepe. *Magy Nőorv L*, 2012; 75: 21-28.
2. Börzsönyi B, **Demendi C**, Pajor A, Rigó J Jr, Marosi K, Ágota A, Nagy ZsB, Joó JG. Gene expression patterns of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 161: 12-17. **IF: 1.764**

3. Joó JG, Csatlós É, Börzsönyi B, **Demendi C**, Csaba Á, Rigó J Jr. Non-syndromic malformations of the central nervous system in twin pregnancies: diagnostic and other clinical features of importance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011; 154: 27-30. **IF: 1.764**
4. Joó JG, Csatlós É, Börzsönyi B, **Demendi C**, Rigó J Jr. Fetopathological investigations after induced abortions performed in mid-term gemini pregnancies. *Pathol Res Pract*, 2011; 207: 443-447. **IF: 1.258**
5. **Demendi C**, Németh M, Langmár Z. Congenital disorders. Holoprosencephalia. *Orv Hetil*, 2011; 152: 2105-2108.
6. **Demendi C**, Langmár Z, Bánhidly F, Börzsönyi B, Csatlós É, Joó JG. Successful operative management of an intact second trimester abdominal pregnancy with additional preoperative selective catheter embolisation and postoperative methotrexate therapy. *Med Sci Monit*, 2011; 17: 53-55. **IF: 1.699**
7. Börzsönyi B, **Demendi C**, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Pajor A, Rigó J Jr, Joó JG. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*, 2011; 39: 701-707. **IF: 1.871**
8. Nagy ZB, Csanád M, Tóth K, Börzsönyi B, **Demendi C**, Rigó J Jr, Joó JG. Current concepts in the genetic diagnostics of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Diagn*, 2010; 10: 603-618. **IF: 4.652**
9. Szabó I, Börzsönyi B, **Demendi C**, Langmár Z. Successful laparoscopic management of a non-communicating rudimentary horn pregnancy. *Orv Hetil*, 2009; 150: 513-515.

10. **Demendi C**, Langmár Z, Bánhidly F, Ács N, Paulin F, Nemes B. Intakt második trimeszterbeli hasúri terhesség műtétes megoldása preoperatív szelektív embolizáció alkalmazásával. *Magy Nőorv L*, 2008; 71: 91-94.
  
11. Acs N, Vajo Z, **Demendi C**, Nadasy G, Monos E, Szekacs B. Estrogen improves impaired musculocutaneous vascular adrenergic reactivity in pharmacologically ovariectomized rats: a potential peripheral mechanism for hot flashes? *Gynecol Endocrinol*, 2001; 15: 68-73. **IF: 0.878**
  
12. Siklósi G, Ács N, Demendi C, Börzsönyi B, Gimes G, Bakos L, Olajos F, Marcsek F. Luteal function as the main determinant of pregnancy outcome: succesful prevention of spontaneous abortion, prematurity and IUGR. *Early Pregnancy*, 2001; 5: 22-23.