

A spontán koraszülés, mint multifaktoriális terhespathológiai kórkép

Doktori értekezés

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

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1. Fiziológiás terhesség, parturitio – a szülés megindulásának háttere	6
2.1.1. Parturitiós elméletek	6
2.1.2. A méh felkészülése a szülésre – uterinalis fázisok	9
2.1.3. Hormonhatások a parturitio szabályozásában	12
2.2. A koraszülés – epidemiológia, klinikum	15
2.2.1. Koraszülés – morbiditás, mortalitás	16
2.2.2. A koraszülés okai	20
2.2.3. A koraszülés hajlamosító tényezői	22
2.2.4. Magas rizikójú nők koraszülési kockázatának szűrése	27
2.2.5. A koraszülés diagnosztikája	28
2.3. A terhesség hossza, a szülés időbeli alakulásának genetikai háttere	29
2.3.1. A parturitio szabályozása	30
2.4. A koraszülés genetikai tényezői	32
2.4.1. Koraszülés: genetikailag predisponált kórkép?	32
2.4.2. Génpolimorfizmusok és a koraszülésre való hajlam	33
2.4.3. A koraszülésre való hajlam szűrése SNP-vizsgálatok révén	34
2.4.4. Közös gén, közös környezet	36
2.4.5. Az apai oldal szerepe a koraszülésre való hajlam kialakulásában	36
2.4.6. A rassz szerepe a koraszülésben	36
2.4.7. Az insulin like growth faktorok (IGF) szerepe a koraszülés etiológiájában	37
2.4.8. Az apoptózis szerepe a koraszülés etiológiájában	39
2.4.9. A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere szerepe a koraszülés etiológiájában	40
3. CÉLKITŰZÉSEK	43
4. ANYAG ÉS MÓDSZER	46

4.1. Beteganyag	46
4.2. RNS tisztítás és cDNS szintézis	47
4.3. Valósídejű PCR	47
4.4. Statisztikai elemzés	48
5. EREDMÉNYEK	49
5.1. Klinikai adatok	49
5.1.1. Anyai életkor, életkorcsoport szerinti megoszlás	49
5.1.2. A terhességi kor alakulása a koraszüléskor	49
5.1.3. A gravida terhesség alatti testsúlyváltozása és a terhesség előtti BMI értékének alakulása	50
5.1.4. A koraszülés megindulásának módja. A koraszülöttek nemi összetétele	50
5.1.5. A koraszülésre vonatkozó előzmény alakulása. A gravida koraszülöttsége	51
5.1.6. A hüvely B csoportú Streptococcus fertőzésének fennállása a koraszülést megelőző 4 hétben. A dohányzás előfordulása a vizsgált koraszülő nők körében	51
5.2. Génexpressziós eredmények	52
5.2.1. Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázata	52
5.2.2. A Bax- és Bcl-2-gének expressziós mintázata	55
5.2.3. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) gén expressziós mintázata	58
6. MEGBESZÉLÉS	61
7. KÖVETKEZTETÉSEK	69
8. ÖSSZEFOGLALÁS	73
9. IRODALOMJEGYZÉK	75
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	96
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	99

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

11 β -HSD	11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz
ACTH	adrenocorticotrop hormon
Bak	Bcl-2 antagonist killer gén
Bax	Bcl-2 associated X protein /Bcl-2 asszociált X protein/
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2 gén
Bcl-x _L	B-cell leukemia/lymphoma extra hosszú gén
BMI	body mass index /testtömeg index/
BPD	bronchopulmonaris dysplasia
cDNS	complement dezoxiribonukleinsav
CI	konfidencia intervallum
COX-2	ciklooxigenáz-2
CRH	corticotropin releasing hormon / corticotropin elválasztást serkentő hormon/
Ct	ciklusidő
Δ Ct	ciklusidő változás
CYP 17	citokróm P450-17 α -hidroxiláz/17,20-liáz
DHEA	dehidroepiandroszteron
DHEA-S	dehidroepiandroszteron-szulfát
IEBR	idő előtti burokrepedés
IGF	insulin-like growth factor /inzulin-szerű növekedési faktor/
IGFBP-3	insulin-like growth factor binding protein 3 gén /inzulinszerű növekedési faktor kötőfehérje 3 gén/
IGF-I gén	insulin-like growth factor I gén /inzulinszerű növekedési faktor I gén/
IGF-II gén	insulin-like growth factor II gén /inzulinszerű növekedési faktor II gén/
IL-4	interleukin-4
IL-6	interleukin-6
INS	inzulin
IRDS	infant respiratory distress syndrome /újszülöttkori respiratorikus distress szindróma/

IUGR	intrauterin growth retardation /méhen belüli növekedési elmaradás/
LCL	lower confidence limit / alsó konfidencia határ
LDL	low-density lipoprotein /alacsony denzitású lipoprotein/
MMP	mátrix metalloproteáz
NAD	nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADP	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NEC	necrotizáló enterocolitis
PCR	polymerase chain reaction /polimeráz lánc reakció/
PDA	persistáló ductus arteriosus /nyitott Botallo-vezeték/
PGE ₂	prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	prostaglandin F ₂ -alfa
PGH ₂	prostaglandin H ₂
PVL	periventricularis leukomalacia
RNS	ribonukleinsav
ROP	retinopathy of prematurity /újszülöttkori retinopathia /
RT	reverz transzkripció
SE	standard hiba
SNP	single nucleotide polymorphism /egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmus/
TH	tirozin-hidroxiláz
TIMP	tissue inhibitor metalloproteáz
TNF	tumor nekrosis faktor
UCL	upper confidence limit / felső konfidencia határ
VEGF	vascular endothelial growth factor /vaszkuláris endoteliáris növekedési faktor/

1. BEVEZETÉS

A koraszülés multifaktoriális eredetű kórkép, mely bekövetkeztét 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 betöltött 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 (Szabó és Gőcze 2007). 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, melyek egyéb szülészeti illetve más szervet, szervrendszert érintő kórképek kapcsán is etiológiai tényezőkként azonosíthatók.

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.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Fiziológiás terhesség, parturitio – a szülés megindulásának háttere

A szülés neuroendokrin szabályozás alatt álló élettani folyamat. A várandósságot a terhességet védő, illetve méhtevékenységet stimuláló hatások egyensúlya jellemzi. Ezen egyensúly megbomlása – függően a terhességi kortól, amikor bekövetkezik - vetéléshez, koraszüléshez, vagy érett szüléshez vezet. Vetéléstől a betöltött 24., koraszülésről a betöltött 37. terhességi hétig beszélhetünk. Dacára annak, hogy a szülés (vetélés) megindulásának molekuláris mechanizmusa számos vizsgálat tárgyát képezte és képezi napjainkban is, annak teljes feltárása egyelőre várat magára. Ettől függetlenül több olyan hipotézis áll rendelkezésre, mely a terhesség befejeződésékor bekövetkező élettani folyamatok láncolatának megértésében érdemi segítséget nyújthat.

2.1.1. Parturitiós elméletek

A szülés megindulásának élettani háttere tekintetében megfogalmazott teóriák alapvetően két fő csoportba oszthatók: az egyik a szülés megindulását a terhességet fenntartó hatások megszűnésével, míg a másik bizonyos, méhműködést stimuláló hatások aktiválódásával hozza összefüggésbe. (Cunningham és mtsai 2001). Említést érdemelnek még azok a kutatási irányok is, melyek a szülés megindulását magával a magzattal hozzák kapcsolatba, vagyis a méhtevékenység megjelenését kiváltó stimulust a magzati szervezethez kötik.

A szülés megindulásának élettani hátterét feltárni igyekvő vizsgálatokat két nagy horderejű fiziológiai összefüggés leírása inspirálta. Az egyik - mely még a XX. század 60-as éveiben került felismerésre - a terhességet, mint hiperösztrogén állapotot azonosította, ráadásul arra is rávilágított, hogy a humán placenta ösztrogén előállítására *de novo* nem képes, pusztán a C₁₉-szerkezetű szteroidok konvertálása révén tud ösztrogént termelni. A másik, hasonlóan fajsúlyos tudományos felismerés

bebizonyította, hogy a C₁₉-szerkezetű szteroidok legfontosabb forrásai a magzati mellékvesék, ahonnan a fetoplacentaris keringés révén jutnak a lepénybe, az ösztrogénirányú átalakulás helyszínére. E megfigyelések helyezték a figyelem középpontjába a fetomaternalis egységet, mely a szülés megindulása szempontjából is koherens egészként viselkedik (Sitteri és Mac Donald 1963).

2.1.1.1. A parturitio vizsgálata állatkísérletekkel

A szülés megindulását modellező tudományos kísérletek során a 60-as évek végétől előszeretettel alkalmaztak birkákat. 1967-ben *Liggins* és munkacsoportja is birkakísérletek segítségével bebizonyította, hogy a szülés megindulásának első stimulusa a magzattól származik (*Liggins és mtsai* 1967). Vizsgálataik során adrenalectomián és/vagy hypophysectomián átesett birkaembriók révén a szülés megindulása csak jelentős késéssel következett be. Ezzel szemben a terhesség alatt a vemhes állatnak adott kortikotropin vagy kortizol koraszülést eredményezett. *Liggins* megfigyelései alapján azt a következtetést vonta le, hogy a birkákban a magzati hypophysis-mellékvesekéreg tengely a kiindulópontja annak a triggernek, mely a lepényi keringés révén a szülés megindulásához szükséges hormonális hatást szolgáltatja.

2.1.1.2. A magzati mellékvesekéreg kortizol termelése – lepényi szteroid-termelés – állatkísérletek

Liggins, illetve *Challis* számos közleményt szentelt a birka parturitióban szerepet játszó mechanizmusok elemzésének, melyek korábbi felfedezésük (lásd 2.1.1.1. fejezet), vagyis a kortikotropin és kortizol szülést megindító hatásának élettani alapjait voltak hivatottak feltárni (*Liggins és mtsai* 1973; *Challis és mtsai* 1994). Ezek közül az egyik legfontosabb felismerésnek az bizonyult, hogy a terhesség végének közeledtével a birka központi idegrendszeréből olyan neuroendokrin folyamat indul ki, mely végül a szérum-progeszteronszint leeséséhez és így „progeszteron-megvonáshoz” (*progesterone*

withdrawal) vezet; ez a szülés megindulásának fontos hormonális stimulusa (McDonald és Nathanielsz 1991). A folyamat kiindulópontja feltehetően a hypothalamusban található, ahol a CRH (corticotropin releasing hormon; CRH) a hypophysis ACTH (adrenocorticotrop hormon; ACTH) hormonjának serkentése révén a magzati mellékvesekéreg kortizol szekrécióját stimulálja (Myers és mtsai 1992). Ezzel párhuzamosan a lepény citokróm P450-17 α -hidroxiláz/17,20-liáz (CYP 17) expressziója is fokozódik, mely a lepényi pregnenolon dehidroepiandroszteronná (DHEA) és végül ösztroinná alakulását katalizálja.

2.1.1.3. A progeszteron szerepe a humán parturitióban

Little 1966-ban végzett vizsgálatai igazolták, hogy a terhes nők szérumprogoszteron clearance-e megegyezik a nem terhes nőkével; vagyis a plazma progoszteronszintje a termelés mértékével arányos (*Little és mtsai* 1966). Ezzel összefüggésben az is valószínűsíthetővé vált, hogy a progoszteron megvonása szerepet játszik ugyan az ember parturitiójában, ám jelentősége nem alapvető jellegű (*Casey és MacDonald* 1988). Ezt a felismerést támasztották alá azok a vizsgálatok is, melyek tanúsága szerint progoszteron adásával nem előzhető és nem állítható meg a szülés folyamata. A terhesség fenntartásában, illetve a szülés megindulásában a progoszteronon kívül egyéb tényezők is szerepet játszanak, melyek összehatása eredményezi a parturitio folyamatát.

2.1.1.4. A magzat szerepe a szülés megindulásában

A birkakísérletek alapján feltételezhető volt, hogy humán terhességben is a szülés triggereként szolgáló első stimulus a magzati szervezetről származik. Míg a birkában a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg-magzati keringés-placenta útvonal azonosításra került, addig emberben ilyen mechanizmus-láncolat jelenléte egyelőre legfeljebb csak feltételezhető, ám léte nem bizonyított. Még az sem vehető biztosra, hogy humán terhesség esetén a parturitiót megindító szignál uterotonikus

anyagokhoz (pl. oxytocin, prosztaglandinok) köthető-e, vagy pl. az endothelinhez (Casey és MacDonald 1994).

Egyes magzati központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek késleltetik a szülés megindulását. Állatkísérletekkel egyértelműen bizonyítást nyert, hogy a hypophysis agenesiája a szülés megindulásának késedelméhez vezet. Az első arra vonatkozó tudományos adatok, hogy bizonyos humán fejlődési rendellenességek jelenléte befolyásolja a szülés megindulásának időbeliségét, még a XIX. századból származnak; *Rea* 1898-ban felfigyelt a magzati anencephalia és a túlhordás közötti összefüggésre (*Rea* 1898). *Malpas* 1933-ban egy olyan, 53 hétig tartó terhesség esetét publikálta mely anencephal újszülött születéséhez vezetett (*Malpas* 1933). Magzati anencephalia esetén a hypothalamo-hypophysis rendszer agenesiája a CRH-ACTH stimuláló hormontengely kiesésén keresztül a magzati mellékvesék kifejezett hypoplasiájához vezet, amely a szülés megindulásának késedelmét vonja maga után (*Anderson és Turnbull* 1973). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a magzati mellékvesekéreg kortizol-szekréciónja –ahogy a birkában- szerepet játszik a humán szülés megindulásában.

2.1.2. A méh felkészülése a szülésre – uterinalis fázisok

A terhesség kiviselése, a szülésre való felkészülés, illetve a szülés során a méh izomzata és egész szöveti struktúrája igen markáns változásokon megy át. E folyamat a myometrium és a cervixállomány változásai alapján négy fázisra osztható (*MacDonald és Casey* 1996).

2.1.2.1. A parturitio 0. uterinalis fázisa

Az ún. 0. parturitios fázis már az implantatio idején megkezdődik, s a myometrialis sejtek alacsony ingerlékenysége, illetve a cervixszövet strukturális integritása jellemzi. E fázis egyébként a terhesség teljes időtartamának csaknem 95%-ában megfigyelhető, s jellegzetessége, hogy a méhizomzat még azon mechanikai és

kémiai hatásokkal szemben is alacsony ingerlékenységet mutat, melyekkel szemben később, a szülést megelőzően fokozott szenzitivitással rendelkezik. A myometrium magas ingerküszöbe és a cervix szöveti integritása együttesen eredményezik a 0. parturitiós fázis élettani hosszát, ami az élettani hosszúságú terhesség szempontjából alapvető jelentőségű. Abban az esetben, ha a cervix megrövidül, illetve tágulni kezd, lényegesen nő a koraszülés kockázata (Iams és mtsai 1996).

2.1.2.2. A parturitio 1. uterinalis fázisa

A parturitio 1. uterinalis fázisát a szülésre való szöveti felkészülés jellemzi. Lényege, hogy a 0. fázis során fennálló, nehezen ingerelhető szöveti állapot megszűnik, és a myometrium, illetve a cervix sejteiben olyan morfológiai és funkcionális változások következnek be, melyek a méhet, mint szervet alkalmassá teszik a szülésre. *Challis* és *Lye* vizsgálatai alapján a parturitio ezen fázisát a méh aktivációs fázisának nevezték (*Challis* és mtsai 1994). A méhizomsejtekben a citoplazmatikus kalciumforgalom megváltozásán keresztül az uterotonikus hatású anyagokkal szembeni érzékenység fokozódik, ezenkívül az intercellularis kapcsolatok újjá szerveződnek és az ingerület-továbbítás feltételei számottevően javulnak.

A cervixállomány sejtei is átalakulnak, felpuhulnak, alkalmassá válnak a tágulásra, vagyis lehetővé válik, hogy a méhösszehúzódások a méhszáj nyílását eredményezhessék. E folyamat lényege, hogy a cervixállományban található kollagénrostok hálózata teljes átépülésen, átrendeződésen megy keresztül, s ezzel párhuzamosan megváltozik a szöveti glükóz-aminoglikánok mennyisége is. A hialuronsav – mely a szöveti vízvisszatartásban játszik szerepet - mennyisége a cervixállományban terminusközelben jelentősen megemelkedik, ami fontos szerepet játszik a méhszáj felpuhulásában. A prosztaglandin E_2 (PGE_2), illetve a prosztaglandin F2-alfa ($PGF_{2\alpha}$) lokálisan alkalmazva a cervixállomány kollagénrost-hálózatának átrendezésén és a glükóz-aminoglikánok relatív mennyiségének a megváltoztatásán keresztül fejtik ki hatásukat, s így alkalmasak a szülés megindítására.

Összefoglalva az ebben az időszakban a méhszövetben bekövetkező változásokat (Cunningham és mtsai 2001):

- A myometrium oxytocin receptorainak száma ugrásszerűen megnő
- A myometriumok közötti gap-junction összeköttetések száma megnő
- A méhizomzat irritabilitása fokozódik
- Az uterotonikus hatású anyagokkal szembeni érzékenység megnő
- Egyre gyakoribbá válnak a fájdalmat nem eredményező, a terhes által nem észlelt méhösszehúzódnások
- A cervixszövet felpuhul

2.1.2.3. A parturitio 2. uterinalis fázisa

A parturitio 2. fázisa lényegében a szülés aktív fázisának felel meg; ezt a periódust a myometriális sejtek teljes aktivitása, illetve a cervix folyamatos tágulása, s végül a magzat megszületése jellemzi. A szülés kezdete tulajdonképpen a parturitio 1. és 2. fázisa közti átmenetnek felel meg.

2.1.2.4. A parturitio 3. uterinalis fázisa

Ebben a fázisban a korai és késői gyermekágy fontos, méhszövetet érintő változásaival kell számolni. A szülés után a méhizomzat sejteinek egy része tartósan összehúzódott, már-már rigid állapotba kerül, hogy a méhszövetet behálózó, sok érből álló érhalózat tartós kompresszióját biztosítsák, s így a szülést követő vérvesztéséget minimalizálják. A méhizomzat tartósan kontrahált állapotában a tejelválasztás megindulásának hormonális tényezői is fontos szerepet játszanak. A gyermekágyas időszak 6 hete során a méh teljes involúciója megy végbe, ami egyszersmind már az uterus következő terhességre való felkészülésének is tekinthető.

2.1.3. Hormonhatások a parturitio szabályozásában

Általános vélekedés, hogy az ösztrogén a myometrialis sejtek kontrakcióját, míg a progeszteron a kontraktilitás csökkenését okozza. Egyes kutatók a terhes szérumban vagy a méhszövetben meghatározható ösztrogén-progeszteron aránynak nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a ténylegesnél. Noha e hormonok szerepe a terhesség-szülés átmenet lefolyásában nem vitatható, nagyfokú leegyszerűsítése lenne egy komplex élettani folyamatnak, ha a parturitio élettanának értelmezésében egyéb tényezőket figyelmen kívül hagynánk.

2.1.3.1. Az ösztrogén szerepe a parturitióban

Közvetlen és közvetett módon az ösztrogén számos olyan hatást fejt ki, melynek következtében a myometrium kontraktilitásának fokozódása következik be. A méhizomsejtek hypertrophiája, illetve kontraktilitási potenciáljának növekedése, csakúgy, mint az uterotonikum-receptorok számának növekedése, illetve az intercellularis kommunikáció felgyorsulása mind az ösztrogénhatás eredménye (Pepe és mtsai 1995). Az ösztrogén tehát nem elsősorban a méhösszehúzóerők elősegítésével, inkább azok előkészítésével – közvetett módon - vesz részt a méhtevékenység serkentésében.

2.1.3.2. A progeszteron szerepe a parturitióban

A progeszteron-szintézis intenzitása a plazma LDL-koleszterin szintjétől függ. Abetalipoproteinaemiában a terhesség időszakában a grávida szérumban a progeszteronszintje tartósan alacsony marad. A tudományos közvélekedés hosszú időn keresztül a progeszteront a terhesség fennmaradásában legfontosabb szerepet játszó hormonhatásnak tartotta (Csapó és mtsai 1954). Bár az elmúlt évtizedekben a meggyőző eredmények elmaradtak, újabb vizsgálatok alapján mind a progeszteron hüvelyi adagolása, mind a 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate intramuszkuláris adagolása

hatékonyak tűnik a koraszülés megelőzésében (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee 2012), ezért napjaink szülészeti felfogásában a progeszteront, mint a parturitio 0. fázisát stabilizáló hormonnak tartjuk.

2.1.3.3. A szteroid hormonok hatása a myometrialis sejtek kommunikációjára

A méhizomzat sejtei közötti kommunikáció fenntartásában a szoros, gap-junction összeköttetések játszanak szerepet. Ezek lehetővé teszik a sejtek potenciál-változásának terjedését ugyanúgy, mint az energiatranszportot.

A myometriumszövetek membránjának két felszíne között elektromos potenciálkülönbség, ún. nyugalmi potenciál van, mely Na-K pumpa által fenntartott egyenlőtlen Na^+ - K^+ eloszlás, illetve az ionokra nézve eltérő membrán-permeabilitás eredménye. A méhizom-sejtben az ionkoncentráció mind az intra- mind az extracelluláris térben jelentősen eltérő, a sejten belüli K^+ -koncentráció csaknem 20-szorosa a sejten kívülinek, ugyanakkor az extracelluláris Na^+ -koncentráció 10-szeresen, míg a Cl^- -koncentráció 1.5-szörösen haladja meg az intracellulárisat. A különböző hormonhatások mind a membrán-permeabilitás, mind az ionpumpa-funkció megváltoztatása révén hatást gyakorolnak a membránpotenciál alakulására; a progeszteron növeli (*hiperpolarizáció*), az ösztrogének csökkentik azt (*depolarizáció*). Az izomsejtben a kontrakció kialakulása az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció megemelkedésének a következménye, mely egyrészt az extracelluláris térből beáramló, másrészt a sejten belüli kalciumraktárakból származó Ca^{2+} -ionok hatására alakul ki. Nyugalmi potenciálon a sejtmembrán Ca^{2+} -permeabilitása igen alacsony, ám depolarizáció hatására intenzív Ca^{2+} -beáramlás következik be, amely az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció megemelkedéséhez és az izom-összehúzódnás elemi egységül szolgáló miozin aktiválódásához vezet. A sejten belüli Ca^{2+} -koncentráció csökkenése az izom ellazulásához vezet (Kovács és Pál 2007). A gap-junction kapcsolatok kialakulásában és fennmaradásában a connexin, mint gap-junction protein játszik fontos szerepet. A connexinek közül is a 43 kDa tömegű connexin-43 különösen nagy jelentőségű. Kísérletek igazolták, hogy a connexin-43-szintézis elsősorban a 37-40. terhességi hetek között különösen intenzív (Chow és mtsai 1994).

Állatkísérletekkel azt is bizonyították, hogy ösztrogén adására a myometriális connexin-43-szintézis fokozódik, ami méhizomsejtek közti szorosabb kapcsolatok kialakulásában és a méhösszehúzódnások facilitálásában játszik szerepet (Burghardt és mtsai 1984). A progeszteron ezzel antagonistikus hatásúnak bizonyult, s a myometrialis sejtek közötti gap-junction kapcsolatok lazulását és megkevesbedését idézte elő (Chwalisz és mtsai 1991).

2.1.3.4. Oxytocin receptorok a méh szöveteiben

A myometrialis oxytocin receptorok száma a terhesség alatt folyamatosan növekszik. Terminusközelben számottevően meghaladja a nem terhes nők méhizomzatában található oxytocin receptorok számát. A várandós időszakban a myometriumon kívül az endometrium és a decidua is tartalmaz oxytocin receptorokat, ezek a prosztaglandin termelést is stimulálják (Fuchs és mtsai 1981), ráadásul már az amnionban és a choriodecidualis szövetekben is kimutatták jelenlétüket (Benedetto és mtsai 1990). Míg patkánykísérletekkel bizonyították, hogy ösztrogén hatására az oxytocin receptorok száma növekszik, addig ez az összefüggés emberben nem igazolódott (Soloff és mtsai 1983).

2.1.3.5. A prosztaglandinok szerepe a parturitióban

Már évtizedekkel ezelőtt végzett vizsgálatok kapcsán valószínűsítették, hogy a szülés megindulásában a prosztaglandinoknak, különösen a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -nak, illetve PGE_2 -nek fontos szerepe lehet (Keirse 1979, Asbóth és mtsai 1989). E feltételezést elsősorban arra a tényre alapozták, hogy a szülés megindulásakor mind a magzatvízben, mind az anyai szérumban, illetve vizeletben megemelkedik a prosztaglandinok szintje. Ugyancsak ezt az elképzelést erősítette a klinikai gyakorlatból jól ismert tény, hogy prosztaglandin adása a terhesség bármely időszakában a terhesség vetélés, koraszülés vagy szülés révén történő- befejeződéséhez vezet (Novy és mtsai 1980). A gyakorlatban a PGH_2 -szintáz (prosztaglandin-H₂ szintáz) gátlók terhesség alatti alkalmazása mind a

fenyegető vetélés, mind a koraszülés visszatartásában hatékonyak mutatkoztak (Besinger és mtsai 1990), vagyis a prosztaglandin-anyagcsere szerepe a szülés „időzítésében” kétségtelenül bebizonyosodott

2.2. A koraszülés – epidemiológia, klinikum

A *koraszülés* kifejezés köznyelvben az idő előtti szülést, születést jelenti. Orvosi értelemben koraszülésről beszélünk, ha a terhesség a betöltött 37. terhességi kor előtt fejeződik be szüléssel (Szabó és Gőcze 2007). Számos esetben a terhességi kor nem állapítható meg minden kétséget kizáróan, ezért szokásos általánosságban 2500 grammnál kisebb súlyú újszülött esetén koraszülésről beszélni, az ilyen újszülötteket pedig *kissúlyú újszülöttnek* nevezni. Az újszülötteket súly szerint tovább osztályozva 1000 és 1499 gramm között *igen kis súlyú újszülöttekről*, 1000 gramm alatt pedig *igen-igen kissúlyú újszülöttekről* beszélünk. Szokás továbbá 1000 gramm születési súly alatt *partus immaturusról* (éretlen szülés), 1000-2499 gramm között *partus praematurusról* (koraszülés) beszélni. Kizárólag a súly szerinti osztályozást figyelembe véve tévesen számos olyan 2500 gramm alatti újszülött kerülhet a valódi koraszülöttek közé, akik csupán méhen belüli növekedési retardációban szenvednek (IUGR - intrauterin growth retardation), és valójában a betöltött 37. terhességi kor után születtek. Hasonlóan, a 2500 gramm feletti újszülöttek esetében is lehet szó koraszülésről. Ismerve a terhességi kort, kiszámítható az újszülött súlypercentilis értéke, mely alapján 90-es percentilis érték felett nagy súlyú (*large for gestational age*), 10-es percentilis érték alatt kis súlyú (*small for gestational age*), azaz intrauterin retardált újszülöttekről beszélünk. A terhességi kor és a születési súly ismeretében tehát a koraszülöttek és a növekedési zavarral küzdő újszülöttek csoportjai egyértelműen elkülöníthetőek. Az 1960-as években az 1000 grammos születési súlyú újszülöttek esetében mintegy 95%-os mortalitással lehetett számolni; manapság e csoportban a túlélési arány 95% körüli (Ingelfinger 2007), mely a neonatológiai ellátás robbanásszerű fejlődésének köszönhető.

2.2.1. Koraszülés – morbiditás, mortalitás

A koraszülés, koraszülöttség jelentőségét a magas neonatális mortalitás és morbiditás adja. Az Egyesült Államokban 2005-ben a csecsemőkori halálozás eseteinek csaknem 69%-a koraszülöttségre volt visszavezethető (Macdorman és mtsai 2008). A fejlett államokban a koraszülés gyakorisága az utóbbi 20 évben stagnál, vagy enyhe emelkedést mutat. Ennek egyik oka az anyai vagy magzati okból megindított ún. elektív koraszülések jelentősen növekvő tendenciája, melyet a spontán koraszülések enyhén csökkenő tendenciája sem tud ellensúlyozni (Ananth és mtsai 2005).

A koraszülöttek morbiditása lényegesen felülmúlja az érett újszülöttekét. Az igen kissúlyú újszülötteket érintő legfontosabb, rövidtávú komplikációk a következők:

- IRDS (Infant respiratory distress syndrome)
- bronchopulmonaris dysplasia (BPD)
- újszülöttkori apnoe
- hyperbilirubinaemia
- táplálási nehézség
- necrotizáló enterocolitis (NEC)
- nosocomialis fertőzések
- immunhiányos állapotok
- koponyaűri vérzések
- periventricularis leukomalacia (PVL)
- hydrocephalus
- újszülöttkori retinopathia (ROP)
- hypotensio
- persistalo ductus arteriosus (PDA)
- pulmonaris hypertensio
- a só-vízháztartás zavara
- sav-bázis egyensúly zavara
- anaemia (gyakran iatrogen)
- hypoglycaemia
- kortizolhiány

- alacsony thyroxin-szint.

Hosszú távú következmények lehetnek (Eichenwald és mtsai 2008):

- bronchopulmonaris dysplasia
- légúti betegségek
- asthma bronchiale
- növekedési zavarok
- rövid-bél szindróma
- cholelithiasis
- bronchiolitis
- cerebral palsy
- hydrocephalus
- agyi atrophia
- fejlődésneurológiai zavarok
- vakság
- retinaleválás
- myopia
- strabismus
- magas vérnyomás
- csökkent cukortolerancia

A koraszülöttség következtében a társadalmat érintő anyagi teher jelentős mértékét jól illusztrálja a tény, mely szerint az USA-ban 2007-ben a koraszülöttek elsődleges ellátására fordított pénz az összes újszülött ellátására fordított összegnek csaknem felét tette ki (Behrman és mtsai 2007).

A neonatológiai ellátás utóbbi évtizedekben megfigyelhető eredményei főleg a 33. terhességi hétnél korábban született újszülötteknél hoztak látványos eredményeket. Az 1990-es években az igen éretlen újszülöttek egyre nagyobb arányú túlélésével bizonytalanság és számos ellentmondás alakult ki az újszülöttek életképességének alsó határával kapcsolatban. Az *American Academy of Pediatrics* 2000-ben megfogalmazott állásfoglalása szerint (www.aap.org) jelenleg nem ajánlott újraélesztést kezdeni 23

hétnél fiatalabb, illetve 400 grammnál kisebb súlyú újszülötteknél. Így az életképesség határát nagyjából 22-25. hétre tehetjük. Ezek az újszülöttek rendkívül érzékenyek és sérülékenyek szerveik éretlensége miatt (Vohr és mtsai 2005), mely leginkább a hypoxiás agykárosodás és a szepszis igen magas előfordulási arányában mutatkozik meg (Stoll és mtsai 2004).

A hypoxia és szepszis a kiindulópontja annak a folyamatnak, melynek következménye az agyvérzés és a fehérállomány károsodás, ezek pedig a periventricularis leukomalacia és súlyos fejlődésneurológiai károsodás forrásai. A terhesség második, harmadik trimeszterében a központi idegrendszer még intenzíven fejlődik, ezért érthető módon, a 22-25. héten született újszülöttek különösen érintettek az agykárosodás kialakulása tekintetében. Az 500-750 gramm közötti újszülöttek túlélési aránya az amerikai *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* 1997 és 2002 közötti adatai szerint 55% volt (<https://neonatal.rti.org/>), mely újszülöttek kétharmada további komplikációkkal küzdött. A maradék egyharmad bár látható károsodás nélkül hagyta el a kórházat, ez nem jelenti azt, hogy későbbi fejlődésük során nem kell szembenéznük súlyos fejlődési zavarokkal (Hack és mtsai 2005; Fanaroff, és mtsai 2007; Eichenwald és mtsai 2008).

Egy másik tanulmány szerint, mely az elmúlt évtizedben 16 fejlett országból származó adatsort hasonlított össze, az újszülöttkori túlélés 22 és 25 hetes kor között 1.7%-ról 54%-ra emelkedett ugyan, de összességében ezen újszülöttek 25%-a súlyos neurológiai károsodást szenvedett és a 750 gramm alatti gyermekek 75%-a számolhatott iskolai tanulási nehézségekkel (Saigal és mtsai 2008). Marlow és munkatársai összegyűjtötték az Egyesült Királyság és Írország területén 22 és 25. hét között született összes újszülött esetét 1995 márciusa és decembere között és a túlélő gyermekeket megvizsgálták 6 éves korukban is. A túlélés aránya a 22-25. terhességi hét között született újszülötteknél 1-43% között változott (a 22 hetesek között 1%, a 25 hetesek között 43%). Továbbá a 6 éves korban elvégzett vizsgálat a 22-24 héten születettek között 90%-ban mutatott középestől súlyosig terjedő fogyatékossgot; ez az arány a 25. héten születettek között 80%-nak bizonyult (Marlow és mtsai 2005).

Hasonlóan rossz prognózist igazolt egy másik nagy vizsgálat is, mely az amerikai *Neonatal Research Network* adatai alapján készült (<http://www.nichd.nih.gov/research/>). Itt 4192 olyan újszülött utánkövetése történt 18 és

22 hónapos életkorban, akik valamennyien 22 és 25 hét közötti terhességi korban születtek. A feldolgozott esetek 61%-ában a gyermek már nem élt, vagy súlyos fogyatékossgal rendelkezett a vizsgálat időpontjában. A prognózist javította a női nem, a tüdőérettség elősegítésére adott kortikoszteroid, illetve a magasabb terhességi kor (Tyson és mtsai 2008).

A császármetszés megítélése az életképesség határán lévő terhességi korban ellentmondásos. Amennyiben a magzat postnatalis életkilátásai éretlensége okán csekélyek a császármetszés leggyakoribb indikációinak (fekvési rendellenesség, magzati szívhang anomáliák) jogosultsága is megkérdőjelezhető.

Louis és munkatársai 2004-ben a 23 és 26 hetes terhességi kor közötti szülések kimenetelét vizsgálták a szülésvezetés módjától függően két időszakot összehasonlítva. Az első vizsgált periódusban 1990 és 1995 között 31 százalékos császármetszés gyakoriságról számoltak be, mely a második periódusban 1996 és 2001 között 47 százalékra emelkedett (Louis és mtsai 2004). Bár az újszülöttek túlélése a nagyobb császármetszés gyakoriság mellett magasabb volt, az újszülöttek korai súlyos szövődményei nem csökkentek kimutathatóan. Egy másik tanulmány a 24. terhességi héten felállított császármetszés-indikációkat elemezve hasonló eredményre jutott: a mortalitás csökkent, de a túlélők között a súlyos szövődmények aránya nem mérséklődött (Cazan-London és mtsai 2005).

Bár morbiditás szempontjából az igen-igen kissúlyú újszülöttek a leginkább érintettek, előfordulási gyakoriságuk miatt a 34-36. hét közötti „késői” koraszülöttek csoportja is nagy jelentőségű. Több tanulmány megerősíti, hogy az összes koraszülött közel háromnegyedét a 34-36. terhességi hét közötti koraszülöttek teszik ki (Raju, és mtsai 2006; McIntire és mtsai 2008). Az amerikai *Parkland Hospital* felmérése szerint, melyben 21771 koraszülést dolgoztak fel, a 34-36. gestációs héten bekövetkező koraszülések 80%-a spontán indult meg (45% fájástevékenységgel, 35% idő előtti burokrepedéssel). A többi 20%-ban egyéb szövődmény miatt (hypertonia, praeclampsia, lepényi illetve magzati szövődmények) mesterséges koraszülés történt (McIntire és mtsai 2008). A „késői” koraszülöttek e csoportjában a vizsgálatok egyértelmű emelkedett mortalitást és morbiditást mutattak ki az érett újszülöttekkel összehasonlítva (Tomashek és mtsai 2007). A korai szövődmények között leggyakrabban légzési és infekciós komplikációkkal találkozunk, míg a késői

szövődmények főleg gyakoribb fejlődés-neurológiai problémák képében jelentkeznek (Petrini és mtsai 2009).

2.2.2. A koraszülés okai

A koraszülés négy közvetlen oka a következő:

- Megindított (mesterséges) koraszülés, mely során anyai vagy magzati okból szülésindítás történik, esetleg a terhesség fájástevékenység nélkül, elektív császármetszés útján kerül befejezésre.
- Idő előtti fájástevékenység burokrepedés nélkül
- Idő előtti burokrepedés
- Többes terhesség kapcsán bekövetkező koraszülés

Goldenberg 2008-as tanulmánya a mesterséges koraszülések arányát 30-35%-nak találta, míg az idő előtti fájástevékenység 40-45%-ban, az idő előtti burokrepedés pedig 30-35%-ban volt a koraszülés közvetlen oka (*Goldenberg és mtsai 2008b*). Az Egyesült Államokban a koraszülések arányának utóbbi időben megfigyelhető enyhe emelkedéséért a mesterséges koraszülések egyre növekvő számát tartják felelősnek (*Ananth és mtsai 2005*). A koraszülések kiváltó oka gyakran nem egyetlen tényező, hanem több, egymásra ható, előzményekkel bíró illetve újonnan jelentkező faktor összehatásának eredménye. Ez különösen igaz az idő előtti fájástevékenységgel illetve burokrepedéssel induló koraszülésekre, melyek a koraszülések 70-80%-át adják. Az asszisztált reprodukciós technikák előretörésével a többes terhességek aránya a koraszülések között igen jelentőssé vált. Egy 2006-os tanulmány szerint 2004-ben az Egyesült Államokban regisztrált 508356 koraszülés 17%-a többes terhességben következett be (*Martin és mtsai 2006*).

A 35. terhességi hét előtt megindított koraszülések leggyakoribb okai egy 1989-1997 közötti eseteket feldolgozó amerikai tanulmány szerint: praeeclampsia, fenyegető intrauterin asphyxia, intrauterin retardatio, abruptio placentae. Kevésbé gyakori okok voltak: terhességi hypertonia, placenta praevia, egyéb vérzés, diabetes, vesebetegség, Rh-izozimmunizáció, fejlődési rendellenességek (*Anath és mtsai 2006*).

Az idő előtti burokrepedés háttérében a leggyakoribb ok a magzatburok fertőzése volt. További hajlamosító tényező az alacsony szociális-gazdasági helyzet, alacsony BMI (Body Mass Index) (19.8 alatt), alultápláltság, dohányzás, korábbi idő előtti burokrepedés az előzményben. Ugyanakkor számos esetben nem sikerül kimutatni ismert rizikófaktort a háttérben, ám a koraszülés mégis bekövetkezik (Bloom és mtsai 2001).

Az idő előtti fájástevékenység a koraszülés leggyakoribb közvetlen oka, csaknem 45%-ban figyelhető meg a koraszülések bekövetkeztekor. Goldenberg az idő előtti fájástevékenység háttérében három lehetséges teóriát fogalmazott meg (Goldenberg és mtsai 2008b):

- Progeszteron megvonás
- Oxytocin által történő indukció
- Deciduális aktiváció

Felmerülhet továbbá a magzati növekedés zavarainak szerepe is, mint etiológiai tényező (Morken és mtsai 2006).

A progeszteron megvonás elmélete a juhoknál jól ismert jelenség adaptációja. A terminus közeledtével a magzati mellékvese egyre érzékenyebbé válik az agyalapi mirigy által termelt adrenocorticotrop hormonra (ACTH), és kortizol termelése fokozódik. A magzati kortizol serkenti a méhlepény 17- α -hidroxiláz aktivitását mely csökkenti a progeszteron- és növeli az ösztrogéntermelést. Az ösztrogén / progeszteron arány megfordulása emelkedett prosztaglandin termeléshez vezet, mely további lépéseken keresztül a fájástevékenység megindulását eredményezi. Bár az emberi szervezetben a szérum progeszteron szint nem esik le a vajúdas közeledtével, néhány tapasztalati tény (progeszteron antagonisták, például az RU-486 idő előtti fájáskeltő hatása) azt sugallja, hogy a lokális progeszteron koncentráció csökkenésének mégis lehet szerepe a fájástevékenység kialakulásában.

Oxytocin adásával fokozható a méhösszehúzódások intenzitása és gyakorisága, így joggal feltételezhető, hogy szerepet játszik a fájástevékenység kialakulásában. Mindazonáltal az oxytocin koncentrációja nem emelkedik a vajúdas előtt, és a lebontás

mértéke sem változik. Ezek alapján kevésbé valószínű, hogy az oxytocin áll az idő előtti fájástevékenység kialakulásában.

A fájástevékenység kiváltásában jelentős szerepe lehet a deciduából kiinduló gyulladáshoz vezető cascade-nak. A terhesség végén is ez a mechanizmus aktiválódhat részben a magzati-deciduális parakrin rendszeren illetve részben talán a csökkenő helyi progeszteron koncentráción keresztül. Mindenesetre az idő előtti fájástevékenység számos esetében a deciduális aktiváció kerülhet előtérbe, mely okkult intrauterin fertőzéssel, illetve vérzéssel hozható összefüggésbe.

2.2.3. A koraszülés hajlamosító tényezői

2.2.3.1. Fenyegető vetélés

Koraterhességben fellépő vérzés emeli a koraszülés kockázatát. Weiss és munkatársai 14000 eset feldolgozása során pozitív korrelációt találtak a 6-13. héten fellépő enyhe vagy erősebb hüvelyi vérzés és a koraszülés, lepényleválás, illetve a 24. hét előtt bekövetkező magzati veszteség között (Weiss és mtsai 2004).

2.2.3.2. Életmódbeli tényezők

Dohányzás, kórosan alacsony anyai súlygyarapodás, kábítószer használat fontos szerepet játszanak a koraszülés előfordulásában. Mindezek egyben a magzati növekedés elmaradását is eredményezik. Hickey és munkacsoportja közvetlen összefüggést mutatott ki a kórosan alacsony terhesség alatti anyai súlygyarapodás és a koraszülés emelkedett rizikója között (Hickey és mtsai 1995). Ezenkívül újabb tanulmányok kimutatták, hogy a koraszülés szempontjából veszélyeztetett túlsúlyos terhesek esélye a koraszülés bekövetkeztére alacsonyabb, mint a más okból szintén rizikócsoporthoz tartozó, de normál súlyú terheseké (Ehrenberg és mtsai 2009). További anyai rizikófaktorok a nagyon fiatal illetve idős életkor, alacsony szocioökonómiai státusz, alacsony termet, C-vitamin hiány, megerőltető munkakörülmények (Casanueva és mtsai

2005; Kramer és mtsai 1995; Luke és mtsai 1995; Meis és mtsai 1995; Satin és mtsai 1994). Pszichés tényezők, mint a depresszió, szorongás, krónikus stressz szintén összefüggésbe hozhatók a koraszüléssel (Copper és mtsai 1996; Li és mtsai 2009; Littleton és mtsai 2007). A terhesség alatt elszenvedett bántalmazás és az emelkedett koraszülés kockázat illetve alacsony születési súly között is találtak összefüggést (Neggers és mtsai 2004).

2.2.3.3. Etnikai tényezők

Az afro-amerikai és afro-karibi fekete népesség fokozott koraszülés kockázatát több tanulmány is megerősíti (Goldenberg és mtsai 2008b; Kistka és mtsai 2007). Utóbbi szerint ez a kockázati tényező döntően genetikai, és független az orvosi illetve szocioökonómiai státusztól.

2.2.3.4. Genetikai tényezők

A koraszülés ismétlődő, családi és etnikai halmozódást mutató jellege felveti genetikai tényezők oki szerepét (Anum és mtsai 2009; Lie és mtsai 2006; Ward és mtsai 2005; Esplin és mtsai 2005). Egyre több közlemény számol be különböző genetikai faktorokról, melyek támogatják az elképzelést (Gibson és mtsai 2007; Hampton és mtsai 2006; Li, és mtsai 2004; Macones és mtsai 2004). Minthogy mind a terhesség, mind a szülés komplex élettani folyamat, a biológiai mechanizmusok sokszínűsége a koraszülés hátterében a genetikai faktorok széles spektrumának esetleges kóroki szerepére hívja fel a figyelmet.

2.2.3.5. Fogágybetegség (*periodontitis*)

Az ínygyulladás olyan krónikus anaerob gyulladás, mely a terhes nők jelentős részét érinti. Az Egyesült Államokban végzett felmérések szerint ez az arány az 50%-ot

is elérheti. (Goepfert és mtsai 2004). *Vergnes* és munkatársai 17 tanulmányt magába foglaló metaanalízise egyértelmű összefüggést talált a koraszülés és a periodontitis között (Vergnes és mtsai 2004), ugyanakkor *Michalowitz* 2006-ban közölt tanulmánya szerint a terhesek ínygyulladásának kezelése nem csökkentette a koraszülés előfordulását a vizsgálatba bevont várandósok körében (Michalowicz és mtsai 2006).

2.2.3.6. Fejlődési rendellenességek

A „*First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER)*” vizsgálat adatainak másodlagos elemzése során - több zavaró tényező kiküszöbölését követően - *Dolan* és munkatársai úgy találták, hogy a fejlődési rendellenességek általában növelik a koraszülés és az alacsony születési súly kockázatát (Dolan és mtsai 2007).

2.2.3.7. Egymást követő terhességek

Az egymást követő terhességek közötti túl rövid idő a kedvezőtlen szülészeti kimenetel egyik kockázati tényezőjeként ismert. Egy 2006-ban publikált metaanalízis során két terhesség között eltelt kevesebb, mint 18 hónap a koraszülés rizikófaktorának tekinthető (Conde-Agudelo és mtsai 2006).

2.2.3.8. Előzetes koraszülés

A koraszülés egyik legjelentősebb kockázati tényezője, az anamnesisben szereplő előzetes koraszülés (Spong és mtsai 2007). Az amerikai *Parkland Hospital* csaknem 16000 szülését feldolgozó tanulmánya szerint előzetes koraszülést követően az ismétlődés kockázata több mint háromszorosa az első alkalommal érett újszülöttet világra hozó terhesek esélyeihez képest (5 illetve 16%). Két koraszülést követően a harmadik terhességben az ismétlődési kockázat már 41%. Az ismételt koraszülések időpontja az esetek 70%-ában a megelőző szülés időpontjától maximum plusz-mínusz

két héttel tért el. A koraszülés közvetlen okai is hasonlóak voltak (Bloom és mtsai 2001). Érdekes tény, hogy bár az előzetes koraszülésen átesett nők fokozott ismétlődési kockázattal rendelkeztek, az összes koraszülés mindössze 10%-a zajlott le körükben. A többi 90% olyan szülőnőknél következett be, akik nem rendelkeztek terhelő anamnézissel. Yost és munkatársainak 2006-os tanulmányából az is kiderül, hogy az első trimeszterben a rendszeres házaseset nem emelte az ismételt koraszülés kockázatát (Yost és mtsai 2006).

2.2.3.9. Fertőzések

Goldenberg 2008-ban publikált munkájában áttekintette az infekció szerepét a koraszülés kialakulásában (Goldenberg és mtsai 2008b). Feltételezések szerint az intrauterin infekció aktiválja a veleszületett immunrendszert. A kórokozók által kiváltott aspecifikus immunválasz során gyulladásozó faktorok – egyebek mellett interleukinok és tumor nekrozis faktor (TNF) – termelődnek, melyek prosztaglandin és/vagy extracelluláris mátrixlebontó enzimek termelődését serkentik. A prosztaglandin méhösszehúzóásokat indukál, a magzatburkokban lévő extracelluláris mátrix lebontása pedig a burok idő előtti megrepedéséhez vezet. Becslések szerint az intrauterin infekció a koraszülések 25-40%-áért okolható.

Az utóbbi időben két kórokozó, az *Ureaplasma urealyticum* és a *Mycoplasma hominis* került az érdeklődés középpontjába. Goldenberg és munkacsoportja 351 koraszülés vizsgálata során a 23 és 32. hét között született újszülöttek köldökzsinórjából vett szövetmintákból végzett leoltások 23%-ából tudták e két kórokozó valamelyikét kimutatni (Goldenberg és mtsai 2008a). Egy dél-koreai tanulmányban a 25. hét előtt bekövetkező idő előtti burokrepedés eseteit vizsgálták; amniocentézis útján nyert magzatvízmintákból 23%-ban tenyésztett ki kórokozó, elsősorban *U.urealyticum* (Shim és mtsai 2004). Gomez 401 chilei terhest vizsgált idő előtti fájástevékenységgel a 22-35. hét között. Amniocentézissel nyert magzatvízminták tenyésztése során 7%-a bizonyult pozitívnak, a leggyakoribb kórokozó az *U.urealyticum* volt (Gomez és mtsai 2005). Tanulmányában az ultrahang-vizsgálattal észlelt méhnyak-megrövidülés szoros

összefüggést mutatott a fennálló infekcióval, erősítve a fertőzés ascendáló jellegének gyanúját.

Számos vizsgálat irányult arra, hogy antimikrobás kezeléssel megelőzhető-e a fertőzés által indukált koraszülés? Tekintettel az említett tanulmányokra a figyelem a vizsgálatok nagy részében *Mycoplasma* fajokra irányult. Egy 61 tanulmányt feldolgozó metaanalízis a második trimeszterben antibiotikum preventív adását hatásosnak találta a koraszülés megelőzése céljából (Morency és mtsai 2007). Ugyanakkor a koraszülésen átesett terhesek intermittáló kezelése azithromycin-metronidazol antibiotikum kombinációval a következő terhesség bekövetkeztéig nem bizonyult eredményesnek az ismételt koraszülés megelőzése céljából (Andrews és mtsai 2006). További irodalmi adat, hogy az antibiotikumok intermittáló adagolása esetenként nemhogy nem csökkenti, hanem enyhén növeli a koraszülés kockázatát (Tita és mtsai 2007). Egy négy afrikai centrum bevonásával készült, kettősvak placebo-kontrollált tanulmányban 2661 terhes vett részt, akiknél a 20-24. terhességi héten alkalmazott erythromycin-metronidazol antibiotikum-kombináció hatását vizsgálták. A kezelés bár csökkentette a bacterialis vaginosis és a trichomoniasis gyakoriságát, a koraszülések arányára és a lepényben szövettanilag igazolt chorioamnionitis előfordulására nem volt hatással (Goldenberg és mtsai 2006).

2.2.3.9.1. *Bacterialis vaginosis*

Bacterialis vaginosis esetén a normál hidrogén-peroxid termelő *Lactobacillus*-hüvelyflórát felváltja egy kóros, anaerobok által uralt flóra, melyben a leggyakrabban *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*-fajok és *Mycoplasma hominis* található (Nugent és mtsai 1991). A kórkép összefüggésbe hozható a spontán vetélés, koraszülés, idő előtti burokrepedés, chorioamnionitis, illetve magzatvíz-infekció kialakulásával (Hillier és mtsai 1995; Kurki és mtsai 1992; Leitich, és mtsai 2003a, b).

A bacterialis vaginosis létrejöttében néhány külső tényező is szerepet játszik, például krónikus stressz, etnikai különbségek, túl gyakori tusolás illetve hüvelyöblítés (Culhane és mtsai 2002). Ezenkívül a genetikai és környezeti tényezők olyan interakciójára is fény derült, melynek következtében a bacterialis vaginosis és TNF- α

promoter polimorfizmus hordozó állapot esetén a koraszülés kockázata közel kilencszeresére emelkedik (Macones és mtsai 2004).

Mindezekből világosan látszik, hogy a kóros hüvelyflóra valamilyen módon összefüggésbe hozható a koraszüléssel, de sajnálatos módon mindeddig nem sikerült a hatékony megelőzés stratégiáját kidolgozni, sőt a próbálkozások időnként rezisztens kórokozók kumulációjához és a hüvelyflóra további egyensúlyzavarához vezettek (Beigi és mtsai 2004; Carey és mtsai 2005). *Okun* közelmúltban megjelent metaanalízise nem találta bizonyítottnak, hogy a bacterialis vaginosis illetve a *Trichomonas vaginalis* terhesség alatti kezelése csökkentené a koraszülés kockázatát akár magas, illetve alacsony kockázatú nők körében (Okun és mtsai 2005).

2.2.4. Magas rizikójú nők koraszülési kockázatának szűrése

Számos próbálkozás történt olyan kockázatfelmérő módszer kidolgozására, mely megbízhatóan kiszűri a koraszülés szempontjából veszélyeztetett terheseket. Sajnos mindeddig nem sikerült olyan szűrési protokollt kidolgozni, mely eredményes lett volna az alacsony, illetve a magas kockázatú terhesek körében (Hueston és mtsai 1995; Mercer és mtsai 1996; Klerman és mtsai 2001).

Az *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* 2008-as állásfoglalása szerint jelenleg nincs bizonyított előnye a méhizom-aktivitás otthoni monitorizálásának, illetve a bacterialis vaginosis szűrésének. A koraszülés kockázatfelmérésében az anamnesztikus tényezőkön túl egyéb pontrendszer alkalmazása a teljes populációban nem ajánlott. A cervixhossz ultrahangos mérése és/vagy a magzati fibronectin-szint mérése hasznos lehet a koraszülés előrejelzése szempontjából, de elsősorban negatív prediktív értéke miatt, tekintettel a bizonyítottan hatásos terápiás lehetőségek hiányára (ACOG Committee Opinion No. 402, 2008).

2.2.5. A koraszülés diagnosztikája

A koraszülés terhes által is észlelhető jelei lehetnek a méh kontrakciói. Differenciál-diagnosztikai nehézséget jelenthetnek a terhesség harmadik trimeszterében jelentkező Braxton Hicks féle kontrakciók, melyek a méh fiziológias összehúzódsai. Ezek a kontrakciók rendszertelenek, és néha nem is érezhetőek, illetve gyakran csak a méhizomzat egy részére terjednek ki. További jelek lehetnek a medencefenékre nehezedő nyomásérzés, menstruációszerű görcsök, vízszerű hüvelyi folyás, deréktáji fájdalom. Ezek a tünetek azonban normál terhességben is előfordulhatnak, néha maga a terhes, illetve az egészségügyi személyzet is elsiklik felettük. A fenti szubjektív tüneteknek az irodalom változó jelentőséget tulajdonít a koraszülés előrejelzésében (Copper és mtsai 1990; Iams és mtsai 1990; Kragt és mtsai 1990). *Iams* és munkatársai 1994-es tanulmányukban úgy találták, hogy a tünetek melyek a koraszülést jelezték, beleértve a kontrakciókat, csak az utolsó 24 órában jelentkeztek (Iams és mtsai 1994).

A méhszáj tágulása a terhesség második felében felveti a fenyegető koraszülés lehetőségét, bár számos klinikus ezt normál anatómiai jelenségként értelmezi, mely főleg többedszer szülőknél gyakori. *Cook* és munkatársai a 18-30. hét között a méhnyak ultrahangos vizsgálata során nem igazoltak különbséget sem tágasságban, sem hosszúságban az először szülő, illetve többedszer szülő pácienseknél (Cook és mtsai 1996), mások viszont a méhnyak hosszának megváltozását a koraszülés hatékony prediktorának találták (Copper és mtsai 1995; Pereira és mtsai 2007). A méhnyak tágulása és felszedődése a harmadik trimeszterben hiába jelzi a koraszülés fokozott kockázatát, a felismerés nem jelenti a terhességi kimenetel javulását (Buekens és mtsai 1994). Ezek alapján a terhesség alatti méhszájvizsgálat haszna nem bizonyított, bár ésszerű gyakorisággal- nem is ártalmas.

A méhszáj hosszának hüvelyi ultrahanggal történő mérése számos vizsgálat tárgya volt az utóbbi évtizedekben. A helyes technikával (Yost és mtsai 1999) végzett vizsgálat a koraszülés bekövetkeztét jó hatásfokkal jelezheti (Iams és mtsai 1996; Owen és mtsai 2001; 2003). A méhnyak hossza mellett a burok nyakcsatornába boltosulása („*funneling*”) még jobb prediktora a koraszülésnek (de Carvalho és mtsai 2005). A kontrakciók folyamatos otthoni monitorizálása nagy reményeket keltett az 1980-as

években, de azóta kiterjedt vizsgálatok igazolták, hogy ez teljesen hatástalan a koraszülés előrejelzésére (Iams és mtsai 2002).

A magzati fibronectin amellet, hogy fontos szerepet játszik az implantáció alatti intercelluláris adhézióban és a lepény decíduához történő rögzítésében, a koraszülés előrejelzésében is szerepet játszhat (Leeson és mtsai 1996). A cervicovaginalis váladékban kimutatott 50 ng/ml-nél magasabb fibronectin érték jelenti fenyegető koraszülésre utalhat (Lockwood és mtsai 1991). A pozitív eredmény a fenyegető koraszülés erős pozitív prediktora (Goldenberg és mtsai 2000). Ilyen esetben az antibiotikum kezelés sem előzi meg a koraszülés bekövetkezését (Andrews és mtsai 2003).

2.3. A terhesség hossza, a szülés időbeli alakulásának genetikai háttere

A terhesség hosszát, a szülés megindulásának időpontját genetikai program determinálja. Ebben meghatározó a magzat postnatalis életképességének az elérése, amely bizonyos hosszúságú intrauterin fejlődést feltételez. E „biológiai óra” működésének molekuláris háttere egyelőre teljes egészében nem ismert (Chaudhari és mtsai 2008). E rendszerben kétfajta működési zavar léphet fel. Abban az esetben, ha a genetikai program érvényre jutását egyéb tényezők felülírják, a szülés megindulása előbb következik be, mint hogy a magzat a postnatalis életkilátások optimális fokát eléri. Előfordulhat ugyanakkor, hogy a terhesség hossza megfelel a genetikai programnak, ám a méhen belüli fejlődés üteme elmarad az élettanitól, s ilyenkor fejlődésében visszamaradt újszülött jön világra. A méhen belüli fejlődés időbeli szabályozásának bármelyik zavara alakul is ki, biztosra vehető olyan terhespathológiai állapot kialakulása, mely a perinatalis morbiditas és mortalitás arányát emeli.

2.3.1. A parturitio szabályozása

A szülés fennmaradása lényegében a méhösszehúzóerők megindulásának gátlása vagy késleltetése révén válik lehetségessé. A myometrium nyugalomban maradása számos anyai és magzati tényező összjátékának az eredménye. Abban az esetben, ha a szülés a 37. terhességi hét előtt megindul, a méhkontraktilitást stimuláló tényezők közül egy vagy több aktiválódása áll a háttérben.

2.3.1.1. Szteroidhormonok

A progeszteron szerepe nagy jelentőségű a méhizomzat nyugalomban maradásában, noha ennek pontos élettani mechanizmusa nem ismert. Míg a terhesség korai időszakában a progeszteront a sárgatest termeli, a második trimesztertől a legfőbb progeszteronforrása a placenta, illetve a magzati eredetű szövetek. A hormon szintje a terhesség egésze alatt folyamatosan növekszik. Miközben a beágyazódásban játszott alapvető szerepe közismert és bizonyított, a terhesség fennmaradásában játszott pontos élettani szerepe egyelőre részleteiben nem ismert.

Akárcsak a progeszteron, az ösztrogén szintje is a terhesség előrehaladtával növekszik. Valószínűsíthető, hogy élettani szerepe elsősorban a myometrium oxytocin-receptorainak a szenzitivizálásában érhető tetten. Szülést követően az anyai szérumban a progeszteron- és ösztrogénszintje egyaránt drámai módon csökken.

2.3.1.2. Corticotropin relasing hormon (CRH)

A CRH a hypothalamusban termelődik, élettani funkciója a hypophysis corticotrop hormontermelésének serkentése. Terhesség alatt a CRH-szekréció fokozódik, ráadásul a hypothalamuson kívül a placentában is megindul. Valószínűsíthető, hogy a hormon a szülés megindulásában fontos élettani szerepet játszik. Kimutatták, hogy a szülést megelőzően a terhes szérumban a CRH szintje hirtelen ugrásszerű emelkedést mutat (Smith 2007).

A lepényi eredetű CRH stimulálja a magzati és anyai hypophysis ACTH-termelését, ami a mellékvesék fokozott kortizol-termelésében realizálódik (Lye és mtsai 2001). Az anyai kortizoltermelés fokozódása az uteroplacentaris szövetek prosztaglandin-tartalmának, valamint a szérum dehidroepiandrosztendion-szulfát (DHEA-S) szintjének növekedésével együtt idézi elő a szülés megindulását (McLean és mtsai 1995). A magzati kortizoltermelés pozitív feedback segítségével a lepényi CRH-szekréciónak serkenti.

2.3.1.3. Gyulladásos mediátorok

Az intrauterin infekció, mely a koraszülések hátterében gyakran merül fel mint etiológiai tényező, a méhizomzat aktiválódásához, illetve az idő előtti burokrepedéshez biokémiai folyamatok láncolatán keresztül vezet. A CRH-hormon szérumszintjének megemelkedése a kortizol szint emelésén keresztül a magzatburok ciklooxygenáz-2 (COX-2) termelésének fokozódását okozza, amely a prosztaglandinok, illetve egyéb gyulladásos citokinek produkciójának fokozása révén vezet a cervix kötőszöveti matrixának az átépüléséhez, illetve a méhizomzat aktiválódásához (Goldenberg és mtsai 2008b).

2.3.1.4. Mechanikai hatások

A méh „tartalmának” növekedése szintén hatással van a szülés megindulására. Ezt támasztja alá az is, hogy polyhydramnion, illetve többes terhesség esetén nagyobb eséllyel lehet koraszülésre számítani. Az esetleges magzatvíz-többlet, illetve a magzat(ok) növekedése méhizomzat egyre fokozódó feszüléséhez vezet, ami mind valószínűbbé teszi a simaizomrostok kontrakcióinak, vagyis a szülésnek a megindulását (Chaudhari és mtsai 2008).

2.4. A koraszülés genetikai tényezői

2.4.1. Koraszülés: genetikailag predisponált kórkép?

A koraszülés genetikai hátterének tisztázása – lévén egy multifaktoriális kóreredetű terhespathológiai kórképről szó - meglehetősen nehéz feladat. E komplex etiológiai háttér kialakulásában számos gén, illetve környezeti tényező vesz részt, s ezek egymással való kölcsönhatása még nehezebben értelmezhetővé teszi az amúgy is összetett kóreredetet (Dizon-Townson és mtsai 2001). A helyzetet tovább nehezíti, hogy bizonyos, markáns hatású környezeti tényezők, mint az alacsony szocioökonómiai helyzet vagy dohányzás „elfedhetik” az egyébként fennálló, koraszülésre való genetikai hajlamot. Mindezek ellenére tudományos szempontból bizonyítást nyert, hogy egyes családokban a koraszülés előfordulása genetikailag hajlamosított állapot következménye (Winkvist és mtsai 1998).

Miként azt a 2.2.3.8. alfejezetben áttekintettem, a családi halmozódás vizsgálatának tekintetében az egyik legfontosabb információ az előzményben előfordult koraszülés. Egy 1984-ben publikált, közel 28000 esetet feldolgozó norvég tanulmány megállapította, hogy az előzményben szereplő egy koraszülés esetén 17, két koraszülés esetén közel 29% az ismétlődési kockázat (Hoffman és mtsai 1984). Hasonló nagyságrendű mintán végzett dán és skót vizsgálatok megerősítették ezeket az adatokat (Basso és mtsai 1999; Carr-Hill és mtsai 1985). A legnagyobb esetszámot feldolgozó tanulmányt Adams és munkacsoportja jegyzi, akik 2000-ben az Egyesült Államok Georgia államában csaknem 180000-es populációban vizsgálták a koraszülés családi halmozódását (Adams és mtsai 2000). Túl a már említett kutatási eredmények megerősítésén értékes konklúzióknak bizonyult a koraszülés előfordulási gyakoriságának és a rassznak az összefüggésére rávilágító megállapítás. Igazolást nyert, hogy az afroamerikai nők körében csaknem 9%-kal magasabb a koraszülés ismétlődése, mint a fehér amerikai populációban (lásd 2.2.3.3. alfejezet).

Egyelőre abban a vonatkozásban viszonylag kevés megbízható adat áll rendelkezésre, hogy a gravida saját, születésekor fennálló terhességi kora befolyással bír-e a koraszülés ismétlődésére. Egyes vizsgálatok egyértelmű kapcsolatot vélelmeznek

e két tényező között, míg mások ennek az ellenkezőjét konkludálják (Porter és mtsai 1997; Magnus és mtsai 1993).

2.4.2. Génpolimorfizmusok és a koraszülésre való hajlam

Az ún. *single nucleotide polimorfizmusok* (single nucleotide polymorphism; SNP) a DNS kódoló és nem kódoló szakaszainak olyan pontmutációk révén jellemezhető változatai, melyek számos genetikai háttérrel rendelkező kórkép etiológiájának vizsgálata során az érdeklődés homlokterébe kerültek (Wang és mtsai 2006; Kawaida és mtsai 2005; Edwards és mtsai 2006).

A fertőzés, illetve a gyulladás a koraszülés eseteinek csaknem 60%-ában mint fő vagy társ-etiológiai tényező megjelenik (Goldenberg és mtsai 2002). A méhen belüli fertőzés miatt koraszüléssel végződő terhességek közül számos esetben diagnosztizálták a gyulladásos citokinek valamely génjének vagy génjeinek polimorfizmusát; elsősorban a TNF-alfa (TNF), az interleukin-6 (IL-6), az interleukin-4 (IL-4) tartoznak ebbe a csoportba (*1. táblázat*) (Kalish és mtsai 2004; Roberts és mtsai 1999; Moore és mtsai 2004; Simhan és mtsai 2003). A leggyakoribb koraszüléshez társuló gyulladásos génpolimorfizmusokat az anyai és magzati oldalon egyaránt diagnosztizálták; ezek a TNF- α , az IL-6, az IL-4, a mátrix metalloproteáz 9 (MMP-9), illetve a vascularis endothelialis growth factor (VEGF) gének polimorfizmusai.

Gén	Polimorfizmus	Irodalom
TNF-alfa	-308	Roberts 1999; Moore 2004
interleukin-6	-174	Simhan 2003
interleukin-4	-590	Kalish 2004
vascularis endothelialis growth factor (VEGF)	936	Papazoglou 2004

1.táblázat. A koraszüléssel leggyakrabban kapcsolatba hozott anyai génpolimorfizmusok

2.4.3. A koraszülésre való hajlam szűrése SNP-vizsgálatok révén

Mind a klinikai, mind az elméleti kutatással foglalkozó kutatók nagy előszeretettel alkalmazzák vizsgálataik tárgyául a DNS-t, ami ellentétben az instabil szerkezetű RNS-sel, illetve a fehérjék többségével, nagy stabilitást mutat. Ahogy a koraszülés etiológiája kapcsán említést nyert, e terhespathológiai kórkép háttérében számos gén kóroki szerepe valószínűsíthető. Ennek különös jelentősége abban áll, hogy komoly kihívást jelent egy olyan „genetikai szűrőpanel” létrehozása, mely nagyjából megfelel a komplex etiológiai háttérnek. A szóba jövő gének között első sorban érdemelnek a gyulladást mediáló gének (pl. citokinek, toll-like receptor gének) említést, melyek a koraszülés eseteinek csaknem kétharmadában érintettséget mutatnak. Ugyancsak említést érdemlőek az uteroplacentaris rendszer működését (pl. alvadási faktorok génjei, angiotenzionogén génje), a méhizomzat kontraktilitását (MMP-gének, oxytocin génje), a metabolikus anyagcsere-útvonalakat (N-acetiltranszferáz, alkohol-dehidrogenáz), valamint az oxidatív stresszt (nitrogén-oxid szintáz, kataláz génje) befolyásoló és szabályozó gének, melyek ugyancsak hatást gyakorolnak a koraszülés bekövetkezésére (2. táblázat) (Orsi és mtsai 2007).

Mínt hogy a koraszülés háttérében leggyakrabban előforduló fertőzés vezet a méhizomzat akitválódásához és/vagy idő előtti burokrepedéshez, így az ennek kialakulásában szerepet játszó MMP-gének potenciális eszközei lehetnek a koraszülésre való hajlam genetikai előjelzésének. A méhen belüli fertőzés következtében létrejövő citokin-aktiválódás az MMP-gének aktiválódásához vezet, ami az enzimaktivitás fokozódása révén idő előtti burokrepedést és/vagy méhizomzat-aktiválódást hoz létre. Mind a mátrix-metalloproteázok, mind azok szöveti gátlói tekintetében számos polimorfizmus került leírásra (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13; TIMP-1, TIMP-2; TIMP-3; tissue inhibitor metalloproteáz) (Jormsjo és mtsai 2001; Joos 2002; Krex és mtsai 2003; Zhou 2004). A kezdeti bizakodás ellenére, manapság inkább a polimorfizmusok összessége alapján definiált ún. egyéni specifikus haplotípusok felállításában, semmint bizonyos gének polimorfizmusának vizsgálatában vélik megtalálni a koraszülés genetikai szűrésének hatékony eszközét.

Polimorfizmus	Variáns allél	Vizsgált populáció	Kimenetel	Referencia
Interleukin-1β +3953 (C/T)	az interleukin-1 β in vitro növeli a termelt fehérje mennyiségét	afroamerikai, hispán-amerikai	a magzat T-allél hordozó-állapota fokozza a koraszülés hajlamot	Genc 2002
Tumor-necrosis faktor alfa -308 (G/A)	az A-allél növeli a fehérje termelését	afroamerikai	az A-allél jelenlétében gyakoribb az IEBR-rel induló koraszülés	Roberts 1999
Tumor-necrosis faktor alfa -863 (C/A)	az A-allél in vitro növeli, in vivo csökkenti a fehérje termelését	vegyes amerikai	összefüggés nem igazolódott	Amory 2004
interleukin-6 -174 (G/C)	a C-allél csökkenti a fehérje termelését	vegyes amerikai	CC-genotípus esetén a koraszülés esélye alacsonyabb	Simhan 2003
V. alvadási faktor		mexikói	összefüggés nem igazolódott	Valdez 2004
II. alvadási faktor		mexikói	összefüggés nem igazolódott	Valdez 2004
Metil-tetrahydrofolát-reduktáz +677 (C/T)		mexikói	a T-allél koraszülésre hajlamosít	Valdez 2004
β2-adrenerg receptor Arg16Gly	a Gly16 allél in vitro fokozza receptor-deszenzitizációt	hispán-amerikai	Arg16 homozigóta állapot esetén a koraszülés esélye alacsonyabb	Landau 2002
Vascularis endothelialis faktor -634 (G/C)	a C-allél fokozza a VEGF-termelést	görög	összefüggés nem igazolódott	Papazoglou 2004
Vascularis endothelialis faktor +936 (C/T)	a T-allél csökkenti a fehérje termelődését	görög	a T-allél koraszülésre hajlamosít	Papazoglou 2004
Dihydrofolát-reduktáz 1p bp deléció az I.intronban	a deléció csökkenti a folsav felhasználhatóságát	afroamerikai, hispán-amerikai	a deléciós allél koraszülésre hajlamosít	Johnson 2005

2.táblázat Leggyakrabban vizsgált génpolimorfizmusok a koraszülésre való hajlam hátterében (IEBR: idő előtti burokrepedés)

2.4.4. Közös gén, közös környezet

A koraszülés családi halmozódása korántsem jelenti azt, hogy feltétlenül genetikai hajlam áll a háttérben. Mind az anya-leány, mind az iker-iker vizsgálatok markánsan felvetették annak a lehetőségét, hogy a közös vagy igen hasonló környezet erőteljes szerepet játszik az azonos fenotípus, vagyis a koraszülésre való fokozott hajlam kialakulásában (Clausson és mtsai 2000; Treloar és mtsai 2000; Kistka és mtsai 2008). Az ikervizsgálatok különösen akkor adtak módot értékes következtetések levonására, amikor az ikerleányok egymástól elszakítva, eltérő környezetben növekedtek. A vizsgálatok azt is igazolták, hogy a genetikai hajlam tekintetében el kell különíteni az anyai és magzati genetikai tényezőket; az előbbieket a koraszülésben játszott kóros szerep valószínűsége 14, utóbbiak kapcsán 11%-nak bizonyult (Lunde és mtsai 2007).

2.4.5. Az apai oldal szerepe a koraszülésre való hajlam kialakulásában

Az apa személye és a koraszülésre való predispozíció összefüggését illetően a tudományos közvélemény megosztott. Miközben egyes tanulmányok eltérő apa esetén a különböző terhességek kapcsán a koraszülés eltérő előfordulási gyakoriságát igazolták (Li 1999; Vatten és mtsai 2003), addig nagyobb esetszámú vizsgálatok a kapcsolat egyértelmű fennállását erősítették meg (Wilcox és mtsai 2008). Valószínűsíthető, hogy az apa személye kismértékben gyakorol befolyást a szülés időzítésére, illetve a koraszülés valószínűségére (Chaudhari és mtsai 2008).

2.4.6. A rassz szerepe a koraszülésben

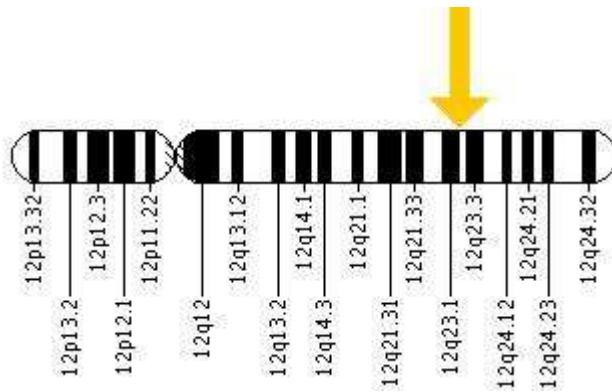
A rassz szerepét a koraszülés háttérében amerikai tanulmányok vizsgálták, ami elsősorban az amerikai populáció genetikai sokszínűségével magyarázható. Igazolták, hogy afroamerikai nők esetén a koraszülés valószínűsége magasabb, mint a fehérek körében (Adams és mtsai 2000; Palomar és mtsai 2007); ugyanakkor nehéz elkülöníteni

a genetikai és a környezeti tényezők szerepét. Utóbbiak jelentősége nem elhanyagolható, hiszen az afroamerikai nők szociökönómiai státusza általában alacsonyabb, mint fehér honfitársaiké, s ez „elfedheti” a genetikai meghatározottság tényleges különbségeit (David és mtsa 2007; Plunkett és mtsa 2008) (lásd 2.4.1 alfejezet). A vizsgálati eredmények alapján igazolást nyert, hogy a színes bőrű terhesek átlagosan 2 héttel rövidebb ideig viselik terhességüket, mint a fehérek.

2.4.7. Az insulin like growth faktorok (insulin-like growth factor; IGF) szerepe a koraszülés etiológiájában

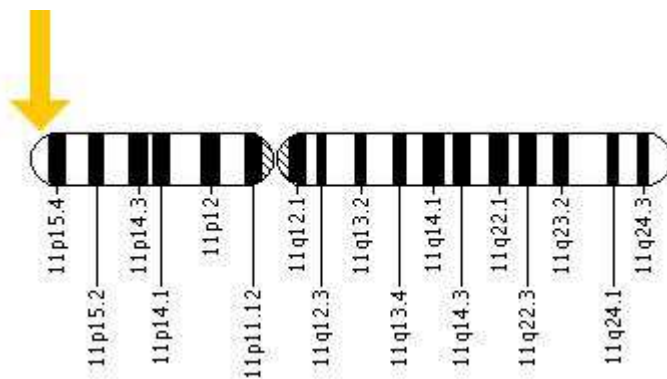
A koraszülés leggyakoribb okának tartott felszálló infekció következtében kialakuló méhúri fertőzés létrejöttét markáns molekuláris változások követik, s ezek között az insulin-like growth faktor-rendszert érintők kiemelkedően fontosak és a koraszülés etiológiája szempontjából alapos vizsgálatra érdemesek (Verhaeghe és mtsai 2003; Rahkonen és mtsai 2010; Cooley és mtsai 2010). Valószínűsíthető, hogy az intrauterin infekció következtében kialakuló magzati immunválasz hatást gyakorol az IGF-rendszer működésére (Hansen-Pupp és mtsai 2007), és bizonyos, koraszülöttség kapcsán gyakori szövödmények kialakulásával is összefüggésbe hozható (Oświecimska és mtsai 2008).

Az IGF-I összetett funkciójú fehérje, melynek génje a 12. kromoszómán helyezkedik el (12q22-24.1) Magzati szövetekben kb. a 9. terhességi héttől már kimutatható, 6 héttel később a magzati keringésben is megjelenik (Wang és mtsai 1992; Ashton és mtsai 1985). Receptorai a terhesség korai periódusában is több szövetben azonosíthatók, ráadásul ekkor érzékenységük lényegesen nagyobb az IGF-I-gyel szemben, mint a születést követően (Gluckman és mtsai 1981). Az IGF-I biológiai „hozzáférhetőségét” a magzat számára hat IGF-kötő fehérje (IGF-binding protein; IGFBP) regulálja. A terhesség utolsó harmadában, miként gyermek- és felnőttkorban is, a legfontosabb IGF-I kötő fehérje az IGFBP-3.



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

Az IGF-II szintén az intrauterin növekedésben szerepet játszó fehérje, melynek génje a 11. kromoszómán helyezkedik el (11p15.5), közvetlenül az insulin (INS) és a tirozin-hidroxiláz (TH) génjeinek szomszédságában. Az IGF-II az intrauterin sejtdifferenciáció endocrin és autocrin serkentésével járul hozzá a magzat méhen belüli növekedéséhez (Pahlman és mtsai 1991; Jones és mtsa 1995). Az első trimeszterben főleg a magzati tüdő állítja elő. A második trimeszter elején magzatvízben mérhető szintje kb. 3.2-szer magasabb, mint az IGF-I-é (Gluckman és mtsai 1981).



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

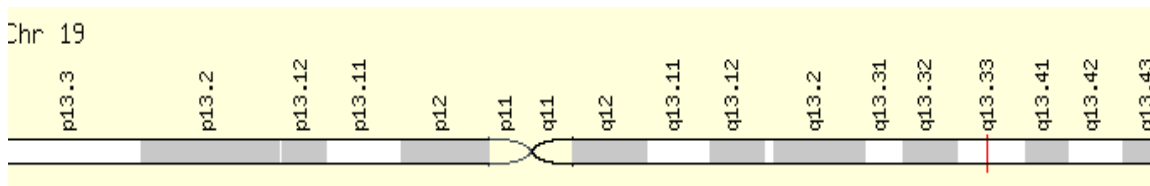
2.4.8. Az apoptózis szerepe a koraszülés etiológiájában

A programozott sejthalál (apoptózis) alapvető szerepet játszik a lepény terhesség alatti fejlődésében, illetve - a terhesség vége felé közeledve-, öregedésében. Utóbbira utal a görög eredetű *apoptosis* szó jelentése is: „fáról lehulló levél” (Daher és mtsai 2008). A programozott sejthalál szabályozásában több gén vesz részt; ezek közül egyesek proapoptotikus (programozott sejthalált elősegítő), míg mások antiapoptotikus (programozott sejthalált gátló) hatással rendelkeznek. Ebben az összetett regulációs rendszerben a Bcl-2 (B cell lymphoma 2) fehérjecsald tagjai kulcsszereppel bírnak (Agata és mtsai 2009; Heazell és mtsai 2011; Ray és mtsai 2009; Petros és mtsai 2004).

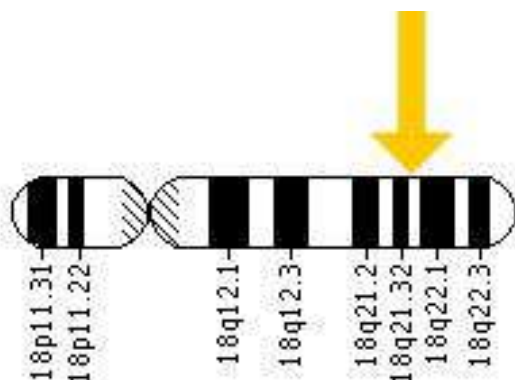
Szerkezeti és funkcionális sajátosságaik alapján a Bcl-2 gének is pro- és antiapoptotikus génekre oszthatók. Mindkét csoportra jellemző, hogy egy vagy több homológ domain-nel rendelkeznek (BH1, BH2, BH3, BH4; BH: Bcl-2 homológ), melyek a Bcl-2 géncsalád tagjai közötti interakciók kialakításában játszanak fontos szerepet (Germain és mtsai 2003; Budd és mtsai 2001; Ratts és mtsai 2000). Az antiapoptotikus gének közé tartozik a Bcl-2, a Bcl-x_L (Bcl-extra long), az A1, a Bcl-w és a Boo gének; ezek a négyféle homológ domain (BH1-4) bármelyikét tartalmazhatják. A proapoptotikus gén-alcsoportba tartozó gének (Bax, Bak, Box stb.) csak BH3 homológ domain-nel rendelkezhetnek. Az előbbi csoportból a Bcl-2, míg az utóbbiból a Bax bír a legmarkánsabb biológiai hatással; a programozott sejthalál létrejötté – leegyszerűsítve – e két gén egyensúlya viszonyától függ (Agata és mtsai 2009; De Falco és mtsai 2001; Straszewski-Chavez és mtsai 2005).

Egyes tanulmányok konklúziója alapján a programozott sejthalál előfordulási gyakorisága a terhességi kor előrehaladtával nő, s ez szorosan összefügg a Bcl-2 géncsalád tagjainak működésével (Smith és mtsai 1997; Halperin és mtsai 2000; Endo és mtsai 2005). A lepény megfelelő fejlődése, működése, majd fiziológias „öregedése” a terhesség kiviselésének és a terminus közeli szülésnek alapvető feltétele. A koraszülésen kívül a méhen belüli retardációt, túlhordást, és preeclampsziát is a trophoblast-sejtek rendellenes apoptotikus aktivitásával hozzák összefüggésbe (Agata és mtsai 2009; Diplas és mtsai 2009; Allaire és mtsai 2000; Hu és mtsai 2006). Újabb kutatások a lepényi apoptózis fiziológias folyamatának a megváltozását az oxigenizáció folyamatosságának az ingadozásához (hipoxia-reoxigenizáció; hypoxia-

reoxygenization; HR) kötik. Az elmélet lényege, hogy az oxigénellátás ingadozása szabad gyökök felszabadulása révén oxidatív stresszállapotot hoz létre, amely a pro- és antiapoptotikus gének egyensúlyzavarán keresztül a lépényszöveti sejtek megváltozott mértékű apoptózist okozza (Hung és mtsai 2008; Isihara és mtsai 2000).



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



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

2.4.9. A fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere szerepe a koraszülés etiológiájában

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

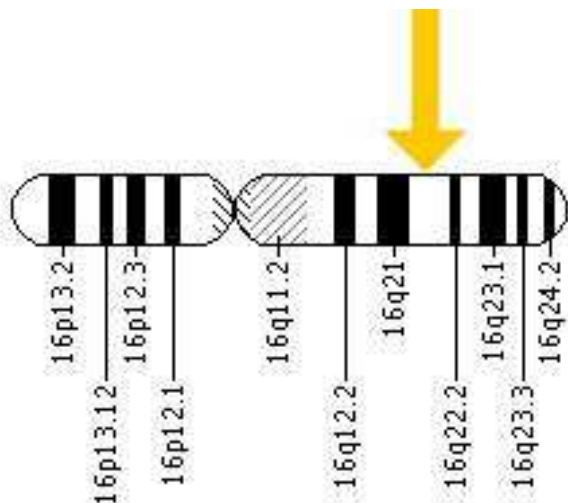
11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (11 β -HSD) enzim két izoenzime (11 β -HSD1; 11 β -HSD2) alapvető szerepet játszik a glükokortikoid anyagcserében (Stewart és mtsai 1999) mindkettő megtalálható a placentában. A 1. típusú izoenzim (11 β -HSD1) NADP(H)-dependens működésű; a kortizol-kortizon átalakulást katalizálja mindkét irányban. A 11 β -HSD1 elsősorban a chorionban termelődik, de megtalálható a deciduában, a syncytiotrophoblast-sejtekben és a lepényi erek vascularis endothel rétegében is (Sun és mtsai 1997; Johnstone és mtsai 2005). Noha az enzim hatása kétirányú, funkciójában a nagyobb hangsúlyt a biológiailag inaktív kortizon biológiailag aktív kortizollá alakulásának elősegítése kapja (Bujalska és mtsai 1997). A 11 β -HSD2 izoenzim működésében NAD-dependens és *in vivo* csak oxidáz hatással rendelkezik, vagyis a kortizol-kortizon átalakulást katalizálja (Wächter és mtsai 2009). Az enzim az agy-, vese- és lepényszövetben nagyobb, míg a zsír- és májszövetben kisebb mennyiségben található. A terhesség során a 11 β -HSD2 izoenzim kialakít egy ún. *placentaris barriert*, melynek lényege, hogy kontrollálja és limitálja a magzat anyai kortizol hormonnal szembeni expozícióját (Benediktsson és mtsai 1997; Tzschope és mtsai 2009). Ahogy a terhesség növekedésével az anyai szérum glükokortikoid-koncentrációja emelkedik, úgy nő a 11 β -HSD2 enzim aktivitása is, hogy a magzatot a fokozódó anyai hormonhatással szemben védelmezze (Myatt és mtsai 2010; Struwe és mtsai 2007; Schoof és mtsai 2001).

A terhesség végén a csökkenő transplacentaris glükokortikoid transzport valószínűsíthetően stimulálja a később, újszülött korban fontos élettani szereppel bíró hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely kialakulását és működését (Challis és mtsai 2001). Ha a 11 β -HSD2 enzim által kialakított placentaris barrier működése elégtelen, és a magzat nagyobb mennyiségű anyai glükokortikoid hormon hatásának van kitéve, a magzati fejlődés lelassul, a terhességi kornak megfelelőnél alacsonyabb születési súly várható (kis mennyiségű anyai glükokortikoid stimulálja a magzati szervek méhen belüli fejlődését) (Struwe és mtsai 2007; Reinisch és mtsai 1978). Koraszülés esetén az alacsony születési súly részben a 11 β -HSD2 enzim csökkent működésének köszönhető (Ward és mtsai 1994).

A magzatburkokban található 11 β -HSD1 enzim feedback-mechanizmus révén vesz részt a szülés megindításában. A kortizol a prosztaglandinok metabolizmusát gátolja, szintézisüket stimulálja, mely utóbbi a 11 β -HSD1 fokozott aktivitásához vezet

(Schoof és mtsai 2001a,b). A terhesség előrehaladtával a placentaris 11 β -HSD1-gén expressziója fokozódik (Giannopoulos és mtsai 1982). Valószínűsíthető, hogy a terhesség 20-24. hetében a 11 β -HSD2 / 11 β -HSD1 arány megnövekedése következtében a szteroid-anyagcsere folyamatainak súlypontja a kortizol inaktivációról a glükokortikoid-szintézisre kerül.

A koraszülöttek, különösen az igen kis születési súllyal világra jövők a méhen belül általában nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíciónak voltak kitéve. Lényeges szempont, hogy a fenyegető koraszülés esetén a magzati tüdő érlelése céljából alkalmazott szteroid-profilaxis még kifejezettebbé teheti az élettani mértéket eredendően meghaladó glükokortikoid hatást (Kajantie és mtsai 2003; Marciniak és mtsai 2011).



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

3. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim alapjául a 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán kezelt 104 koraszülött és 140 érett újszülött születése kapcsán nyert lepényminta, illetve a terhességekre vonatkozó számos klinikai információ szolgált.

Vizsgálataim célja az volt, hogy összehasonlítsam a koraszüléssel járó terhességekből származó lepények IGF-génexpressziós mintázatát, apoptotikus génaktivitását, valamint a fetomaternalis glükokortikoid-forgalom szabályzásában kiemelt szerepet játszó 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását egészséges, érett terhességekből származó placenták hasonló értékeivel, s ezzel hozzájáruljak az IGF-rendszer, az apoptózis és a fetomaternalis glükokortikoid forgalom koraszülésben játszott kóroki szerepének a 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 céljául a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Volt-e szignifikáns különbség a koraszülöttet, illetve érett magzatot világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében? 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 korról, illetve a magzat nemével?
8. Hogyan alakult a koraszüléssel végződő terhességekből származó leányok Bax- (proapoptotikus) és Bcl-2-gén (antiapoptotikus) expressziós mintázata érett újszülöttet eredményező szülésekből származó placenták hasonló értékeihez viszonyítva? Milyen kóros szerepet játszik az apoptózis a koraszülés létrejöttében?

9. Mutatott-e bármilyen korrelációt a Bax és Bcl-2 gének placentaris aktivitása a koraszüléskor fennálló gestatiós korrall, illetve a magzat nemével?

10. Mekkora placentaris génexpressziós aktivitást mutatott a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 génje (11 β -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 β -HSD2 gén placentaris aktivitása a koraszüléskor fennálló gestatiós korrall, illetve a magzat nemével?

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. Beteganyag

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán kezelt 104 koraszüléssel végződő terhesség kapcsán nyert lepényminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 140 érett újszülött születésekor nyert lepényminta génexpressziós eredményeihez, ezen kívül bizonyos klinikai információk, vizsgálati eredmények összevetésére is sor került. A koraszülés diagnosztikus kritériumának a betöltött 37. terhességi hétnél fiatalabb terhességi kort és/vagy a 2500 grammnál alacsonyabb születési súlyt tekintettük. A koraszülés a vizsgált esetekben spontán méhtevékenység 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, lepénytapadási 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 lepényből történt mintavétel során minden esetben kb. 2x2x2 cm (8 cm³) nagyságú szövetdarabot nyertünk, melyet a génexpressziós vizsgálat megkezdéséig -70 °C-on tároltunk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont terhesek 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 terhespathológiai 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.

4.2. RNS tisztítás és cDNS szintézis

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.

4.3. Valósídejű PCR

A reverz transzkripció reakcióelegyet nukleázmentes vízzel háromszorosára hígítottuk. A valósídejű PCR-hez 1 µl kihígított cDNS-t (~15 ng RNS-nek megfelelő) és 1 x SYBR Green Master Mixet (Applied Biosystems) használtunk fel. A primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg. A valósídejű PCR reakciót 1 µl cDNS, 1 pmol, gén-specifikus Forward és Reverse primer és 1 x SYBR Green PCR Master mix felhasználásával 20 µl 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.

4.4. Statisztikai elemzés

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 génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük: (1) túlműködés: ha a számított adat Ln értéke >1 , $p < 0,05$; (2) alulműködés: ha a számított adat Ln értéke <-1 , $p < 0,05$; (3) működésében nem változott: ha a számított adat Ln értéke $<1, >-1$, $p < 0,05$. Minden statisztikai kiértékelésre GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) programot használtunk.

A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez 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.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Klinikai adatok

5.1.1. Anyai életkor, életkorcsoport szerinti megoszlás

A koraszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.7 ± 5.20 évnek, míg az érett érett magzatot szülő terhesek esetén 31.45 ± 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 (49 eset) az anyai életkor 31-35 év közé esett (3. táblázat).

Anyai életkor	<25 év	25-30 év	31-35 év	36-40 év	>40
n; %	4 (3,8%)	29 (27,9%)	49 (47,1%)	20 (19,2%)	2 (1,9%)

3. táblázat A koraszülő nők életkor szerinti megoszlása

5.1.2. A terhességi kor alakulása a koraszüléskor

A terhességi kor mediánértéke a vizsgált koraszülések esetén $32,8 \pm 3,7$ hétnek bizonyult. Az esetek 13,5%-ában (14 eset) a terhesség a 24-28. terhességi héten, 17,3%-ában (18 eset) a 28-32. hét között, míg 68,3%-ában (71 eset) a 33-37. gestációs hét között ért véget (4. táblázat). Egy esetben a bizonytalan gestációs kor miatt a koraszülés diagnózisa az újszülött 2500 gramm alatti születési súlya alapján került felállításra.

Terhességi kor (hét)	24-28.	28-32.	32-37.
n; %	14 (13,5%)	18 (17,3%)	71(68,3%)

4. táblázat A koraszülő nők terhességi kor szerinti megoszlása

5.1.3. A gravida terhesség alatti testsúlyváltozása és a terhesség előtti BMI értékének alakulása

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 ($BMI_{\text{koraszülő nők}}: 21,2 \pm 3,72$; $BMI_{\text{érett szülő nők}}: 23,3 \pm 2,92$; $p > 0,05$)

5.1.4. A koraszülés megindulásának módja. A koraszülöttek nemi összetétele

5.1.4.1. A koraszülés megindulásának módja

A koraszülés az esetek 70,2%-ában (73/104 eset) idő előtti burokrepedéssel, míg 29,8%-ában (31/104 eset) spontán méhtevékenységgel indult meg.

5.1.4.2. A koraszülöttek nemi összetétele

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) ($p > 0.05$)

5.1.5. A koraszülésre vonatkozó előzmény alakulása. A gravida koraszülöttsége

5.1.5.1. A koraszülésre vonatkozó előzmény

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.

5.1.5.2. A gravida koraszülöttsége

A vizsgált esetek 17,2%-ában a koraszülöttet világra hozó nő maga is koraszülött volt (7/41 eset; az anya születésekor fennálló terhességi kor vagy születési súlya 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. Azon eseteket vizsgálva, melyekben az anya születési súlya 2500 gramm alatti volt, a világra jött kora újszülött 6 esetben volt fiú és csak egy esetben leány (Cramer V: 0,465).

5.1.6. A hüvely B csoportú Streptococcus-fertőzésének fennállása a koraszülést megelőző 4 hétben. A dohányzás előfordulása a vizsgált koraszülő nők körében

5.1.6.1. A hüvely B csoportú Streptococcus-fertőzésének fennállása a koraszülést megelőző négy hétben

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 pozitív, míg 85,3%-ban (29/34) negatív adódott. Érett szülést megelőzően a vizsgálatra 92 esetben került sor; a leletet az esetek 81,5%-ában (75/92) negatív, míg 18,5%-ban (17/92) pozitív találtuk ($p > 0,05$); szignifikáns különbség

nem volt igazolható.

5.1.6.2. A dohányzás előfordulása a vizsgált koraszülő nők körében

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.

5.2. Génexpressziós eredmények

5.2.1. Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének expressziós mintázata

Az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének génexpressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (5. táblázat).

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
IGF-1 (NC_000012)	5'-AATAGAGACGGGTTTTACC-3'	5'-TGAGGAGAATGATCATGT-3'
IGF-2 (NC_000011)	5'-AGCAGGTGTGTAAACAGAGG-3'	5'-AGAGGTCCCACAGAGCTT-3'
IGFBP3 (NC_000007)	5'TTCTGTTTGTGGTGAAGTGA-3'	5'-GATAGGAAGCGACAAGAAAA-3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

5.táblázat. A real-time PCR-kísérletekben használt gének és primer szekvenciák

5.2.1.1. Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének placentáris aktivitása koraszülöttektől származó lepénymintákban érett magzatok lepényi génaktivitásához képest.

Az IGF-I, IGF-II, illetve IGFBP-3 gének expressziójának összehasonlítására 104 koraszülött és 140 érett magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor; a koraszülések kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az IGF-I génjének alulműködése ($\text{Ln } 2^{\alpha}$: -1,57; $p=0,04$), volt megfigyelhető az érett magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest (6. táblázat). Az IGF-II, illetve az IGFBP-3 gének működése az érett, illetve koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban működési különbséget nem mutatott.

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(I.)}$	$\Delta Ct_{\text{kora}} \pm SE^{(II.)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(III.)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	LCL	UCL	p	Gén-expressziós változás
IGF-1	$3,18 \pm 0,82$	$5,45 \pm 0,90$	$-2,27 \pm 0,60$	-1,57	0,67	-3,26	0,04	Alulműködés
IGF-2	$4,56 \pm 0,93$	$3,88 \pm 0,80$	$0,68 \pm 0,90$	0,47	-2,40	1,12	0,06	Működésében nem változott
IGFBP3	$4,82 \pm 0,76$	$5,38 \pm 0,90$	$-0,56 \pm 0,59$	-0,38	-3,42	0,92	0,04	Működésében nem változott

(I.) $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

(II.) $\Delta Ct_{\text{kora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

(III.) $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{kora}}$

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

$n_{\text{kora}} = 104$

$n_{\text{érett}} = 140$

6. táblázat. Génexpressziós mintázat koraszülött méhlepény szövetben érett méhlepény szövetéhez képest

5.2.1.2. Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének placentáris aktivitása a koraszüléskor fennálló terhességi kor függvényében

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 (7. táblázat).

7. táblázat. IGF-I, IGF-II és IGFBP3 gének expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Terhességi kor	IGF-I Ln 2^a	Változás	p	IGF-II Ln 2^a	Változás	p	IGFBP-3 Ln 2^a	Változás	p
14	24-28. hét	-1,18	alulműködés	0,03	0,12	Nem változott	0,04	-0,89	Nem változott	0,05
18	28-32. hét	-1,53	alulműködés	0,04	0,73	Nem változott	0,05	0,35	Nem változott	0,05
71	32-36. hét	-2,00	alulműködés	0,04	0,56	Nem változott	0,04	-0,23	Nem változott	0,04

n_{kora} = 103 (Megjegyzés: A terhességi kor egy esetben nem volt pontosan megállapítható)

5.2.1.3. Az IGF-I, IGF-II és IFGBP-3 gének placentáris aktivitása koraszülött fiú újszülöttektől származó lepénymintákban koraszülött leányok lepényi génaktivitásához képest.

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 IFGBP-3 gének túlműködése (IGF-II: $\text{Ln } 2^\alpha$: 2,04; $p=0,04$; IFGBP-3: $\text{Ln } 2^\alpha$: 2,04; $p=0,03$) volt igazolható (8. táblázat).

8. táblázat. A génexpressziós mintázat alakulása koraszülött fiúk méhlepény szövetében koraszülött leányok méhlepény szöveti génaktivitásához képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{lány}} \pm SE^{(I)}$	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(II)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(III)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	LCL	UCL	p	Gén-expressziós változás
IGF-I	$5,12 \pm 0,80$	$5,78 \pm 0,60$	$-0,66 \pm 0,46$	0,63	-0,13	1,31	0,04	Működésében nem változott
IGF-II	$2,79 \pm 0,40$	$1,09 \pm 0,70$	$1,70 \pm 0,70$	1,17	0,46	2,04	0,04	Túlműködött
IFGBP3	$6,11 \pm 0,62$	$4,65 \pm 0,53$	$1,46 \pm 0,44$	1,01	0,25	1,63	0,03	Túlműködött

(I.): $\Delta Ct_{\text{lányKora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

$n_{\text{lányKora}} = 55$

(II.): $\Delta Ct_{\text{fiúKora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$;

$n_{\text{fiúKora}} = 49$

(III.): $\alpha = \Delta Ct_{\text{lányKora}} - \Delta Ct_{\text{fiúKora}}$;

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

5.2.2. A Bax- és Bcl-2-gének expressziós mintázata

A Bax és Bcl-2-gének génexpressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (9. táblázat).

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
Bcl-2 (NM_000633)	5'-ATGTGTGTGGAGAGCGTCAACC-3'	5'-TGAGCAGAGTCTTCAGAGACAGCC-3'
Bax (NM_004324)	5'- CCTTTTCTACTTTGCCAGCAAAC -3'	5'- GAGGCCGTCCCAACCAC -3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

9.táblázat. A real-time PCR-kísérletekben használt gének és primer szekvenciák

5.2.2.1. A Bax- és Bcl-2 gének placentáris aktivitása koraszülöttektől származó lepénymintákban érett magzatok lepényi génaktivitásához képest.

Az apoptózist stimuláló Bax-gén és az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén placentáris expressziójának érett szülésekből származó lepényekkel történő összehasonlítására 104 koraszülésből származó és 140 érett, eutróf magzattól származó lepény vizsgálata alapján került sor (10. táblázat); a lepényszöveti mintákban a Bcl-2-gén aktivitása nem változott ($\text{Ln } 2^\alpha$: -0.15), ugyanakkor a Bax-gén túlműködése ($\text{Ln } 2^\alpha$: 1.35) volt igazolható.

10. táblázat. A génexpressziós mintázat koraszülött méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez képest

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{érett}} \pm SE^{(I.)}$	$\Delta Ct_{\text{kora}} \pm SE^{(II.)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(III.)}$	$\text{Ln } 2^\alpha$	LCL	UCL	p	Génexpressziós változás
Bcl-2	$2,76 \pm 0,48$	$2,53 \pm 0,70$	$-0,23 \pm 0,60$	-0,15	-1,12	0,91	0,07	Működésében nem változott
Bax	$2,97 \pm 0,80$	$1,02 \pm 0,65$	$1,95 \pm 0,72$	1,35	0,82	2,13	0,04	Túlműködött

(I.) $\Delta Ct_{\text{érett}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{kora}} = 104$

(II.) $\Delta Ct_{\text{kora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{érett}} = 140$

(III.) $\alpha = \Delta Ct_{\text{érett}} - \Delta Ct_{\text{kora}}$

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

5.2.2.2. A Bax és BCl-2 gének placentáris aktivitása a koraszüléskor fennálló terhességi kor függvényében

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. (Ln 2^a: 0.03), 28-32. (Ln 2^a: -0.58) és 32-36. hét (Ln 2^a: 0.04) között lezajló koraszülések esetén különbség nem volt igazolható, addig a Bax-gén a 28-32. (Ln 2^a: 1.56) illetve a 32-36. hét (Ln 2^a: 1.41) között lezajló koraszülések esetén túlműködést mutatott, ugyanakkor a 24-28. gestatiós héten (Ln 2^a: 0.87) bekövetkező koraszülések esetén aktivitásában nem változott (11. táblázat).

11. táblázat. A Bax és BCl-2 gének expressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Terhességi kor	Bax Ln 2 ^a	Működésváltozás	p	Bcl-2Ln 2 ^a	Működésváltozás	p
14	24-28. hét	0,87	Nem változott	0,03	0,03	Nem változott	0,05
18	28-32. hét	1,56	Túlműködés	0,04	-0,58	Nem változott	0,06
71	32-36. hét	1,41	Túlműködés	0,04	0,40	Nem változott	0,06

n_{kora} = 103 (Megjegyzés: a terhességi kor egy esetben nem volt megállapítható)

5.2.2.3. A Bax és Bcl-2 gének placentáris aktivitása koraszülött fiú újszülöttektől származó lepénymintákban koraszülött leánymagzatok lepényi génaktivitásához képest

A koraszüléssel végződő terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2-gén expressziójának nemtől függő érdemi változását nem találtuk (Ln 2^a: 0.65; Ln 2^a: 0.85) (12. táblázat).

12. táblázat. A génexpressziós mintázat fiú koraszülött méhlepény szövetben lány koraszülött méhlepény szövethez viszonyítva.

Gén neve	$\Delta Ct_{\text{lány}} \pm SE^{(I)}$	$\Delta Ct_{\text{fiú}} \pm SE^{(II)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(III)}$	$\ln 2^{\alpha}$	LCL	UCL	<i>p</i>	Gén-expressziós változás
Bax	4,85 ± 0,70	5,14 ± 0,61	-0,29 ± 0,42	0,66	-0,12	1,37	0,05	Működésében nem változott
Bcl-2	2,56 ± 0,30	1,29 ± 0,70	1,27 ± 0,70	0,85	0,42	1,84	0,04	Működésében nem változott

(I.): $\Delta Ct_{\text{lányKora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

(II.): $\Delta Ct_{\text{fiúKora}} = Ct_{\text{vizsgált gén}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$

(III.): $\alpha = \Delta Ct_{\text{lányKora}} - \Delta Ct_{\text{fiúKora}}$

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

$n_{\text{lányKora}} = 55$

$n_{\text{fiúKora}} = 49$

5.2.3. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2 (11 β -HSD2) gén expressziós mintázata

A 11 β -HSD2 gén génexpressziós vizsgálatához szükséges primereket Primer Express Software-rel (Applied Biosystems) terveztük meg (13. táblázat).

13. táblázat. A real-time PCR kísérletekben használt primerek és szekvenciák

Gén neve és azonosítója	Forward primer	Reverse primer
11 β -HSD2 (NC_000016)	5'-AGGAAAGCTCATGGGAGGACTAG-3'	5'-ATGGTGAATATCATCATGAAAAAGATTC-3'
β -Actin (M10277)	5'-GGCACCCAGCACAAATGAAG-3'	5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3'

5.2.3.1. A 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása koraszülöttektől származó lepénymintákban érett magzatok lepényi génaktivitásához képest

A 11 β -HSD2 gén placentáris expressziója a 104 koraszülésből származó lepénymintán a 140 érett magzattól származó minta génaktivitási értékeihez képest (14. táblázat) alulműködést ($\ln 2^{\alpha}$: -1.87) mutatott.

14. táblázat. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2-es típus génexpressziós mintázat koraszülött méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva.

Gén neve	$\Delta C t_{\text{érett}} \pm SE^{(I.)}$	$\Delta C t_{\text{kora}} \pm SE^{(II.)}$	α érték $\pm SE(\alpha)^{(III.)}$	$\text{Ln } 2^{\alpha}$	LCL	UCL	p	Gén-expressziós változás
11β-HSD2	5,32 \pm 0,57	8,02 \pm 0,85	-2,70 \pm 0,83	-1,87	-2,67	0,11	0,04	alulműködött

(I.) $\Delta C t_{\text{érett}} = C t_{\text{vizsgált gén}} - C t_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{kora}} = 104$

(II.) $\Delta C t_{\text{kora}} = C t_{\text{vizsgált gén}} - C t_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{érett}} = 140$

(III.) $\alpha = \Delta C t_{\text{érett}} - \Delta C t_{\text{kora}}$

UCL: upper confidence limit; LCL: lower confidence limit

5.2.3.2. A 11 β -HSD2 gének placentáris aktivitása a koraszüléskor fennálló terhességi kor függvényében

A terhességi kor függvényében a koraszülésből származó lepényszövetekben mért 11 β -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 ($\text{Ln } 2^{\alpha}$: -0.86), addig a 28-32. ($\text{Ln } 2^{\alpha}$: 0.06), illetve 32-36. gestációs hét ($\text{Ln } 2^{\alpha}$: 0.05) között lezajló koraszülések esetén génaktivitás-csökkenés volt igazolható (15. táblázat).

15. táblázat. A 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2-es típus génexpressziós szintje kora méhlepény szövetben érett méhlepény szövethez viszonyítva a terhességi kor függvényében.

n	Terhességi kor	11 β -HSD2 $\text{Ln } 2^{\alpha}$	Génexpressziós változás	p
14	24-28.hét	-0,86	Működésében nem változott	0,05
18	28-32. hét	-2,23	Alulműködött	0,04
71	32-36. hét	-1,89	Alulműködött	0,04

$n_{\text{kora}} = 103$ (Megjegyzés: a terhességi kor egy esetben nem volt megállapítható)

5.2.3.3. A 11 β -HSD2 g \acute{e} n placent \acute{a} ris aktivit \acute{a} sa korasz \acute{u} l \acute{o} tt fi \acute{u} \acute{u} jsz \acute{u} l \acute{o} ttekt \acute{o} l sz \acute{a} rmaz \acute{o} lep \acute{e} nymint \acute{a} kban korasz \acute{u} l \acute{o} tt le \acute{a} nymagzatok lep \acute{e} nyi g \acute{e} naktivit \acute{a} s \acute{a} hoz k \acute{e} pest

A korasz \acute{u} léssel v \acute{e} gz \acute{o} d \acute{o} terhess \acute{e} gekben le \acute{a} ny, illetve fi \acute{u} magzat esetén a lep \acute{e} nyi 11 β -HSD2 g \acute{e} n aktivit \acute{a} s \acute{a} nak nemt \acute{o} l f \acute{u} gg \acute{o} érdemi v \acute{a} ltoz \acute{a} s \acute{a} t nem tal \acute{a} ltuk (Ln 2 $^{\alpha}$: -0.22)

(16. t \acute{a} bl \acute{a} zat).

16. t \acute{a} bl \acute{a} zat: A g \acute{e} nexpresszi \acute{o} s mint \acute{a} zat fi \acute{u} kora m \acute{e} hlep \acute{e} ny sz \acute{o} vetben l \acute{a} ny kora m \acute{e} hlep \acute{e} ny sz \acute{o} vethoz viszony \acute{i} tva.

G \acute{e} n neve	$\Delta C t_{\text{l\acute{a}ny}} \pm SE^{(I.)}$	$\Delta C t_{\text{fi\acute{u}}} \pm SE^{(II.)}$	α \acute{e} rt \acute{e} k $\pm SE(\alpha)^{(III.)}$	Ln 2 $^{\alpha}$	LCL	UCL	p	G \acute{e} n- expresszi \acute{o} s v \acute{a} ltoz \acute{a} s
11β-HSD2	7,85 \pm 0,73	8,17, \pm 0,79	-0,32 \pm 0,55	-0,22	-0,83	1,02	0,05	M \acute{u} k \acute{o} d \acute{e} s \acute{e} ben nem v \acute{a} ltozott

(I.): $\Delta C t_{\text{l \acute{a} nyKora}} = C t_{\text{vizsg \acute{a} lt g \acute{e} n}} - C t_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{l \acute{a} ny}} = 55$

(II.): $\Delta C t_{\text{fi \acute{u} Kora}} = C t_{\text{vizsg \acute{a} lt g \acute{e} n}} - C t_{\beta\text{-actin}}$

$n_{\text{fi \acute{u} }} = 49$

(III.): $\alpha = \Delta C t_{\text{l \acute{a} nyKora}} - \Delta C t_{\text{fi \acute{u} Kora}}$

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

6. MEGBESZÉLÉS

Az anyai életkor koraszülés, illetve érett szülés esetén szignifikáns különbséget nem mutatott; vizsgálati anyagunkban leggyakrabban 31-35 év közötti anyai életkorhoz társulva fordult elő; szemben *Bhattacharya* vizsgálataival, aki a koraszülésre leginkább hajlamos korcsoportot a 20 év körüli, illetve annál fiatalabb korosztályban azonosította (*Bhattacharya és mtsai 2010*).

A terhességi kor mediánértéke a vizsgált koraszülések esetén $32,8 \pm 3,7$ hétnek bizonyult. Az esetek kb. kétharmadában a koraszülés a betöltött 33. terhességi hét után, míg csaknem egyharmadában a 24-32. terhességi hét ment végbe. A koraszülés bekövetkezésének időpontja a postnatalis prognózis, illetve az esetleges neonatológiai ellátás szempontjából bír különösen nagy jelentőséggel, ezen túlmenően –ahogy azt génexpressziós vizsgálataink közül némely bizonyította-, az etiológia genetikai tényezőinek komplexitása szempontjából is érdemi különbséget mutathat.

A gravida nutricionális állapotával összefüggésben súlygyarapodása – megfelelően a hosszabb terhességi időnek- érett szülések kapcsán szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint koraszülések esetén. Amennyiben a terhesség előtti BMI-t (vagyis a tápláltsági fokot) tekintjük, melyet a koraszülésre való egyik hajlamosító tényezőként tartanak számon, koraszülő nők között a terhesség előtti Body Mass Index nem bizonyult szignifikánsan alacsonyabbnak, mint az érett újszülöttet világra hozó nők körében. Az irodalmi adatoktól (*Liabsuetrakul 2011; Oken és mtsai 2009; Chen és mtsai 2009*) való eltérést egyfelől magyarázhatja az esetszám, ugyanakkor arra is felhívhatja a figyelmet, hogy egyes környezeti tényezők kóroki szerepe a koraszülés hátterében kisebb lehet, mint korábban feltételeztük.

A koraszülés az esetek kb. 70%-ában idő előtti burokrepedéssel indul. A terhesség során a magzatburok mikroanatómiájában drámai változások következnek be; mind vastagsága, mind a mechanikai hatásokkal szembeni ellenállóképessége folyamatosan csökken (*Kataoka és mtsai 2002*). Ezen túlmenően a choriodecidialis sejtek metalloproteináz aktivitásában, citokin-termelésében, illetve az amnion és a chorion sejtjeinek apoptotikus aktivitásában is markáns változások következnek be (*Runic és mtsai 1998; Balkundi és mtsai 2003*).

A koraszülött és érett újszülöttek nemi megoszlásában szignifikáns különbség nem volt kimutatható, vagyis –miként az korábban is ismert volt-, a magzati nem a koraszülés valószínűségével érdemi összefüggést nem mutat.

Az a tény, hogy vizsgálati anyagunkban a koraszülő nők 14,4%-a korábban már átesett koraszülésen (szemben az érett újszülöttet világra hozó asszonyok 4,3%-os arányával) egyértelműen azt a vélekedést támasztja alá, hogy a koraszülésre való hajlam genetikailag meghatározott lehet. E genetikai meghatározottság a terhességgel kapcsolatos biokémiai szabályozó mechanizmusokat érintő hajlamosítottság ugyanúgy lehet, mint például az anatómiai adottságokat meghatározó alkati sajátosság. Számos esetben az hajlamosító tényezők kombinációjával kell számolni.

A koraszülő gravidák 17,2%-a maga is koraszülött volt (érett magzatot szülő nők esetén ez az arány 6,2%). Koraszülött nők koraszülött gyermekei vizsgálati anyagunkban gyakrabban voltak fiúk, mint lányok (6 vs. 1), ám a rendkívül kis esetszám érdemi következtetés levonására nem ad módot.

A koraszülés megindulásához az esetek 70,2%-ában idő előtti burokrepedés vezet. Mind ezekben, mind a spontán fájástevékenységgel induló koraszülések eseteiben legvalószínűbb okként a méhen belüli fertőzés kialakulása feltételezhető, s ez akkor is így van, ha a vizsgálati anyagunkban a B csoportú Streptococcus szűrés eredménye ezt egyértelműen nem támasztja alá (koraszülők esetén pozitív: 14,7%; érett szülők esetén pozitív: 18,5%). Koraszülés esetén a felszálló fertőzés a gyulladáshoz vezető mediátorok (IL-6; IL-8; TNF- α) megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát (Hansen-Pupp és mtsai 2007). Az IL-6 és IL-9 elsősorban a hepatocytákban gyakorol hatást az IGF-GH tengely működésére, míg a TNF- α – egyelőre csak in vitro kísérletekben igazolt módon- főleg az IGF-1 receptorok gátlása révén fejt ki hatását az IGF-rendszerre (Kelley és mtsai 2004).

Vizsgálatok azt is igazolták, hogy a gyulladáshoz vezető mediátorok insulin-like growth factor rendszerre gyakorolt gátló hatása a szülést követő 72 óra elteltével oldódik (Hansen-Pupp és mtsai 2005), vagyis a funkciócsökkenés érdemi hatásai elsősorban méhen belül, illetve a szülést követő néhány órán belül érvényesülnek, hosszabb távon nem. Hansen-Pupp 2007-ben publikált eredményei azt is igazolták, hogy az IGF-I szintjének csökkenése összefügg az agy fehér- és szürkeállományának lassabb

fejlődésével (Hansen-Pupp és mtsai 2007); végső fokon a fertőzés maga közvetlenül is szerepet játszhat a koraszülötteknél gyakori idegrendszeri szövődmények kialakulásában. A felszálló fertőzés IGF-rendszert gátló hatása érett újszülöttek esetén nem érvényesül (Nagy és mtsai 2011). Érdekes párhuzam, hogy míg a fetalis distress foka –egyfajta kompenzáló mechanizmusként- az IGF-I magzati szérumszintjével feltehetően pozitív korrelációt mutat, addig a fertőzés –más mechanizmusok mellett- az IGF-rendszer blokkolásán keresztül is kifejti hatását. Ennek alapján az is feltételezhető, hogy intrauterin fertőzés esetén csökkenhet a magzat distresszűrő képessége, ami a szülőszobai észlelés-ellátás tekintetében különösen fontos összefüggés.

Az idő előtti burokrepedés révén meginduló koraszülés hátterében az IGF-rendszer érintettségén túl a Bcl-2 és Bax apoptotikus gének hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek is fontos szerepet játszanak (Sagol és mtsai 2002; Menon és mtsai 2004). Alapvetően a környezeti tényezők (a hüvelyflóra összetétele, a terhes nutricionális állapota, immunstátusza stb.) és az intrinsic sejtszintű mechanizmusok (apoptózis, metalloproteináz aktiválódás) együtt vezetnek koraszüléshez.

A környezeti tényezők közül a koraszülés legmarkánsabb etiológiai tényezőjének a terhesség alatti dohányzás bizonyult. Koraszülő nők körében közel 4-szer gyakoribb volt a rendszeres nikotinabusus azon nőkhöz képest, akik érett újszülöttet hoztak világra (26,9% vs. 7,1%). Ennek jelentősége nemcsak abban áll, hogy a dohányzás a normális méhen belüli fejlődéséhez szükséges hozzáférhető oxigén mennyiségét csökkenti a magzat számára, hanem abban is, hogy a tartósan csökkent oxigenizáció feltehetően hatást gyakorol a magzati szérum IGF-I mennyiségére is (Cooley és mtsai 2004), ami a magzat méhen belüli állapota szempontjából alapvető jelentőségű energiabevitel-oxigenizáció tengely egyensúlytalanná válásának kompenzációjában is szerepet játszhat. A csökkent oxigénellátás gátolhatja a 11 β -HSD2-enzim aktivitását is, mely az anyai glükokortikoid hatással szembeni barrier hatékonyságának csökkenéséhez vezet.

A koraszülések kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az érett szülések során nyert lepénymintákhoz képest az IGF-I génjének alulműködése volt igazolható, míg az IGF-II, illetve IGFBP-3 génexpressziós mintázata változást nem mutatott. Mivel a koraszülés leggyakrabban intrauterin infekcióra vezethető vissza, s ennek kapcsán a gyulladáshoz vezető mediátorok IGF-rendszert, ezen belül is elsősorban az IGF-I működését

blokkoló hatása (Cooley és mtsai 2010) érvényesül, e génexpressziós eredmény sor alakulása nem tekinthető váratlannak. Minthogy a méhen belüli fertőzés diagnózisa nem minden koraszülés esetén állítható fel, így az ilyen esetekben kialakuló következményes IGF-I szintcsökkenésre, illetve ennek feltételezett következményeire (idegrendszeri szövődmények nagyobb esélye, energiaellátás egyensúlyzavara, distressztűrő képesség csökkenése) sem lehet minden esetben számítani.

A különböző terhességi korban bekövetkező koraszülések kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az IGF-I, a kontroll esetekhez képest alulműködést mutatott. Egyes irodalmi adatok ennek inkább az ellenkezőjét állítják, amennyiben az IGF-I aktivitásának változását a terhességi korról hozzák szoros összefüggésbe (Verhaeghe és mtsai 2003). Az IGF-II, illetve az IGFBP-3 gének expressziós aktivitása koraszülés esetén a terhességi korról semmilyen összefüggést nem mutat.

Fiú és lány koraszülöttektől származó lepényminták összevetése alapján az IGF-II, illetve IGFBP-3 gének túlműködése volt igazolható fiúk esetén. E jelenség magyarázata két egymástól független mechanizmus lehet. Az IGF-II gén fiúmagzatoknál fennálló túlműködése IUGR esetén, valamint második trimeszterben nyert magzatvíz-mintákból is kimutatható volt (Nagy és mtsai 2011), s okaként az IGF-II nemre specifikus fenotípusjegyek kialakulásában játszott szerepe valószínűsíthető. Az IGFBP-3-gén fiúmagzat esetén fokozott expressziójának magyarázata egyelőre várat magára. Egyes tanulmányok az IGFBP-3 fokozott expresszióját –mindkét nemből- a koraszülés (különösen a 32. hét előtt) egyfajta előjelének tekintik (Nagy és mtsai 2011).

A lepényszövet fiziológiás beágyazódásakor a sejtmigrációt mind térben mind időben limitálja a méh, ugyanakkor a trophoblast-proliferáció molekuláris mechanizmusai egyelőre ismeretlenek. Az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a lepényszövetben a terhesség teljes időtartama alatt azonosítani lehet (De Falco és mtsai 2001; Straszewski-Chavez és mtsai 2005). Élettani tempójú méhen belüli magzati fejlődés esetén terminusközelben az antiapoptotikus hatású Bcl-2 gén expressziós értékeinek alakulása a szakirodalmat erőteljesen megosztja. Noha egyes vizsgálati eredmények érett, eutróf terhesség végén a Bcl-2-gén túlműködéséről számolnak be (Cirelli és mtsai 1999; Sgarbosa és mtsai 2006), a valószínű alulműködésre vonatkozó adatok túlsúlyban vannak (De Falco és mtsai 2001; Halperin és mtsai 2000; Endo és mtsai 2005; McLaren és mtsai 1999; Barrio és mtsai 2004). Az

apoptózist serkentő hatású Bax-gén expressziója élettani terhesség vége felé közeledve valószínűleg növekszik, legalábbis az irodalmi adatok erre utalnak (Straszewski-Chavez és mtsai 2005; Endo és mtsai 2005). Ez annál is valószínűbb egyébként, mivel a terminus közelében a lepényszövet fiziológias öregedésével kell számolni, mely szoros kapcsolatban áll a lepényszöveti trophoblastsejtek apoptotikus aktivitásának a fokozódásával.

Az apoptózis szerepét a koraszülés megindulásában számos tanulmány vizsgálta. *Sagol* és munkacsoportja sem az antiapoptotikus hatású Bcl-2, sem a proapoptotikus hatású Bax-gének lepényi expressziója tekintetében érdemi különbséget nem észlelt a kontroll (érett) terhességekből származó lepényminták hasonló értékeihez viszonyítva (*Sagol* és mtsai 2002). *Daher* vizsgálatai –kis esetszám (n=7) alapján– koraszülés esetén mind a Bax-, mind a Bcl-2-gén aktivitásának csökkenését igazolták érett terhességekből származó lepényi értékekhez képest (*Daher* és mtsai 2008). Ezzel szemben *Fortunato* a koraszülésekből származó lepényszöveti mintákban a Bax-gén aktivitásának egyértelmű fokozódását, míg a Bcl-2-gén aktivitáscsökkenését észlelte (*Fortunato* és mtsai 2000). Vizsgálataink –részben– megfelelnek a *Fortunato* által publikált eredményeknek. A koraszülésből nyert lepénymintákon a proapoptotikus hatású Bax-gén egyértelmű aktivitásfokozódását észleltük, ugyanakkor, az apoptózist gátló Bcl-2-gén tekintetében nem igazoltunk génexpressziós változást. 104 koraszülésből származó lepényminta vizsgálata alapján úgy tűnik, hogy a koraszülés megindulásában érintett apoptózis folyamatában elsősorban az azt stimuláló Bax-gén túlműködése és kevésbé a gátló hatású Bcl-2-gén alulműködése játszhat szerepet.

A koraszülés idején fennálló terhességi kor a proapoptotikus hatású Bax-gén lepényi aktivitása tekintetében lényeges szempont, mivel a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán aktivitásfokozódást mutat; a Bcl-2-gén működésében változás egyáltalán nem volt verifikálható. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében az apoptózis feltehetően kisebb jelentőségű, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben. Feltételezhető, hogy e terhességekben a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító „tulajdonságai” (életkor, tápláltsági állapot, dohányzás, anamnézis stb.) játszanak meghatározóbb szerepet.

Az újszülött neme tekintetében az apoptotikus génaktivitás semmilyen különbséget nem mutatott, vagyis e sejtszintű folyamat koraszülés kapcsán definiálható kóroki szerepe nem függ az újszülött nemétől.

Élettani terhességekben a terminus közeledtével a placenta nagy mennyiségű 11 β -HSD2-t termel mely egy placentaris barrier révén óvja a magzatot az anyai kortizolhatással szemben (Tzschoppe és mtsai 2009). Koraszülés esetén etiológiai tényezőként –egyéb okok mellett- a 11 β -HSD2-génaktivitás csökkenése következtében e barrier hatékonyságának csökkenése feltételezhető, mely az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni gyengébb védelem kialakulásához vezet. Ennek jelentősége összetett: a fokozott anyai szteroid-expozíció a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza, ezen kívül elégtelenné válhat, akár ellehetetlenülhet a magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely méhen belüli aktivációja (Ulinski és mtsai 2006), melynek normális működése a szülést követően számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet.

A koraszülöttek alacsonyabb születési súlyában a rövidebb intrauterin fejlődésre rendelkezésre álló időn túl a nagyobb mértékű anyai glükokortikoid-expozíció is szerepet játszik, ami –miként azt vizsgálataim is igazolták- a csökkent 11 β -HSD2-aktivitás következménye. E csökkent enzimaktivitás háttérében állhat mutáció (vagyis genetikai ok), de lehet a következménye krónikus distresst eredményező magzati állapotnak (pl. preeclampsia) is (Aufdenblatten és mtsai 2009). Amennyiben az enzim csökkent működése háttérében génmutáció áll, úgy a várandósnak 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.

Egyes tanulmányokban napvilágot látott, hogy a koraszülés, vagy az intrauterin retardáció háttérében a csökkent placentaris 11- β HSD2 aktivitás kapcsán a postnatalis 1. életévben a csecsemők növekedési üteme meghaladja az érett, eutróf terhességekből származó kisgyermekek testméret-növekedésének sebességét. E jelenség valószínűsíthetően egy „rebound” hatás eredménye, melynek lényege, hogy a tartós, méhen belül fennálló anyai glükokortikoid expozíció hirtelen megszűnésével a

testnövekedés felszabadul a hormonális gátlás alól (Tzschoppe és mtsai 2009; Aufdenblatten és mtsai 2009). A placentaris 11 β -HSD2-génexpresszió alakulása a 37. terhességi hét után befejeződik, érett terhességeket követően a postnatalis növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Ezt is figyelembe véve valószínűsíthető, hogy a „fetal programming” kialakulásában a terhesség alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként- a 11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszanak. A nagymértékű magzati glükokortikoid-expozíció már a terhesség során kialakíthatja a felnőttkori cardiovascularis, metabolikus és neuroendokrín kórképekre való fokozott hajlamot (Seckl és mtsai 1995; Benediktsson 1993).

Fenyegető koraszülés esetén a magzati tüdő érlelését gyorsítandó, s ezzel a koraszülöttség egyik legveszélyesebb szövődményét (a respiratoricus distress szindrómát) megelőzendő, egyes országokban ún. szteroid-profilaxist alkalmaznak, melynek lényege, hogy –amennyiben a koraszülés gyógyszeresen visszatartható- a terhes szervezetébe több alkalommal szintetikus glükokortikoidot (pl. bethametason) juttatnak, s ezzel a tüdőszövet érését segítik elő. Európában és az Egyesült Államokban a szülönők 7-8%-a részesül szteroid-profilaxisban (Kajantie és mtsai 2003). Miközben azonban a kezelés előnyei (a tüdőszövet gyorsabb érése, az RDS csökkent kockázata) messzire mutatóak, addig nem minden esetben mérlegelik az esetleges mellékhatásokat, melyek – főleg többször alkalmazott kezelés esetén- az idegsejtek pusztulása, esetleges postnatalis idegrendszeri tünetek kialakulása, illetve intrauterin növekedési retardáció lehetnek (Wapner és mtsai 2007, Murphy és mtsai 2012). Különösen azon terhesek esetén merül fel e szövődmények esélye, akiknél a pozitív előzmény okán a koraszülés hátterében génmutációhoz köthető csökkent 11 β -HSD2-aktivitás állhat fenn.

A koraszülés idején fennálló terhességi kor a 11 β -HSD2 gén lepényi aktivitása tekintetében lényeges szempont, mivel a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán aktivitáscsökkenést mutat; ami arra utal, hogy az anyai glükokortikoidokkal szemben nagyobb mértékű expozíció elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések esetén jön etiológiai tényezőként szóba. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések hátterében a megváltozott fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere feltehetően kisebb szerepet játszik.

Az újszülött neme tekintetében a 11β -HSD2- génaktivitás semmilyen különbséget nem mutatott, vagyis e sejtszintű folyamat koraszülés kapcsán definiálható kóroki szerepe nem függ az újszülött nemétől.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

A koraszülöttet világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.7 ± 5.20 évnek, míg az érett magzatot szülő terhesek esetén 31.45 ± 3.12 évnek bizonyult; *a kettő között szignifikáns különbség nem volt igazolható* ($p > 0,05$).

Amennyiben az anyai életkort korcsoportokra bontva vizsgáltam, szignifikáns különbség e szempontból sem igazolódott; az esetek 47,1%-ában (49 eset) az anyai életkor 31-35 év közé esett.

A terhességi kor mediánértéke a vizsgált koraszülések esetén $32,8 \pm 3,7$ hétnek bizonyult. Az esetek 13.5%-ában (14 eset) a terhesség a 24-28. terhességi héten, 17,3%-ában (18 eset) a 28-32. hét között, míg 68,3%-ában (71 eset) a 33-37. gestatiós hét között ért véget. (Egy esetben a bizonytalan gestatiós kor miatt a koraszülés diagnózisa az újszülött 2500 gramm alatti születési súlya alapján került felállításra.)

Az érett-, illetve kora- újszülötteket világra hozó terhesek terhesség alatti súlygyarapodása 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-érték tekintetében - melyet ugyancsak a koraszülésre való hajlammal lehet összefüggésbe hozni-, a koraszülő, illetve az érett újszülötteket világra hozó nők között szignifikáns különbség nem volt megállapítható ($BMI_{\text{koraszülő nők}}: 21,2 \pm 3,72$; $BMI_{\text{érett szülő nők}}: 23,3 \pm 2,92$; $p > 0,05$)

A koraszülés az esetek 70,2%-ában (73/104 eset) idő előtti burokpedéssel, míg 29,8%-ában (31/104 eset) 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).

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; mindezek alapján *a terhelő előzmény etiológiai szerepe tekintetében a koraszülő és érett újszülöttet világra hozó nők között szignifikáns különbséget mutattam ki.*

A vizsgált esetek 17,2%-ában a koraszülöttet világra hozó nő maga is koraszülött volt. Az érett újszülöttet világra hozó nők körében a koraszülöttség 8,7%-nak bizonyult ($p < 0,05$).

A terhesgondozás során a koraszülést megelőző 4 hétben elvégzett hüvelykenet-vizsgálat B-csoportú *Streptococcus*-fertőzés igazolása céljából az esetek 14,7%-ában pozitív, míg 85,3%-ban negatív eredményt mutatott. Érett szülést megelőzően a vizsgálat eredményét az esetek 81,5%-ában negatívnak, míg 18,5%-ban pozitívnak találtam ($p > 0,05$). A hüvely B-csoportú *Streptococcus* fertőzés a koraszülő és érett újszülöttet világra hozó nők között szignifikáns különbséget nem mutatott, ugyanakkor az eredmény értékelésekor az eme epidemiológiai tényező vizsgálata vonatkozásában behatárolt esetszám tényétől nem lehet eltekinteni.

A terhesség alatti dohányzást illetően a koraszüléssel járó terhességekben a rendszeresen dohányzók aránya 26,9%-nak, míg az érett kontrollcsoportban 7,1%-nak bizonyult ($p < 0,05$), vagyis a koraszülés hátterében felmerülő környezeti tényezők között a dohányzás markáns kóroki szerepe igazolódott.

A 104 koraszülés kapcsán nyert lepényszöveti mintában 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 működési 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 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

túlműködése volt igazolható, melynek alapján az IGF-II, illetve az IGFBP-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.

Az apoptózis bekövetkezésére hatást gyakorló géneket a lepényszövetben a terhesség teljes időtartama alatt azonosítani lehet. 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 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, ugyanakkor a 24-28. gestációs héten bekövetkező koraszülések esetén 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 „tulajdonságai” (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 β -HSD2 gén placentáris expressziója a koraszülésekből származó lepénymintákon az érett mintákhoz képest alulműködést mutatott. Élettani terhességekben a terminus közeledtével a placenta nagy mennyiségű 11 β -HSD2-t termel, mely egy placentaris barrier révén óvja a magzatot az anyai kortizolhatással szemben. Koraszülés esetén a 11 β -HSD2-génaktivitás csökkenése e barrier hatékonyságának csökkenéséhez vezet, melynek következtében az anyai glükokortikoidok hatásaival szembeni gyengébb védelem jön létre. 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 β -HSD2-aktivitás következménye. E csökkent enzimaktivitás háttérben állhat mutáció (vagyis genetikai ok), de lehet a következménye krónikus distresst eredményező magzati állapotnak (pl. preeclampsia) is. *Amennyiben az enzim csökkent működése háttérben génmutáció áll, úgy a várandósnak 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.

A 11 β -HSD2 aktivitás csökkenése révén fellépő fokozott anyai szteroid-expozíció a magzat méhen belüli fertőzésének nagyobb esélyét is magában hordozza. Valószínűsíthető, hogy a „*fetal programming*” kialakulásában a terhesség alatti *fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve –ennek részeként- a 11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszanak.*

A terhességi kor függvényében a koraszülésből származó lepényszövetekben mért 11 β -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.

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 β -HSD2 gén aktivitásának nemtől függő érdemi változását nem találtam.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A koraszülés kialakulása, miként számos fejlődési rendellenesség, illetve krónikus betegség létrejötte genetikai tényezők és környezeti hatások összjátékára vezethető vissza. Vizsgálataim igazolták, hogy a koraszülésre nézve pozitív anamnézis fokozza az ismételt koraszülés kockázatát. A koraszülés környezeti-demográfiai tényezői közül a terhesség előtti tápláltsági fok (BMI) hajlamosító szerepe nem igazolódott, ugyanakkor a terhesség alatti dohányzás igen markáns etiológiai tényezőnek bizonyult. Ennek jelentőségét az is növeli, hogy a tartós hypooxygenizáció az IGF-rendszer befolyásolásán keresztül valószínűsíthető hatást gyakorol az újszülött energiaforgalmára, anyagcseréjére is, ezenkívül a placentaris 11 β -HSD2-génaktivitás, s az anyai glükokortikoid hatással szembeni barrier hatékonyságának csökkenéséhez vezet.

Az idő előtti burokrepedést követő koraszülés megindulása, melyben a Bcl-2 és Bax apoptotikus gének hatására aktiválódott metalloproteináz enzimek is fontos szerepet játszanak, az esetek többségében méhúri felszálló fertőzésre vezethető vissza, ami a gyulladással mediátorok megnövekedett mennyiségén keresztül csökkenti az IGF-rendszer működésének hatékonyságát. Ennek megfelelően a koraszülések kapcsán nyert lepényszöveti mintákban az IGF-I génjének alulműködése a koraszülések háttérében oly gyakori intrauterin infekció következményeként értelmezhető. Vizsgálataim révén igazolódott, hogy a koraszülés megindulásában szerepet játszó apoptózis folyamatában elsősorban az azt stimuláló Bax-gén túlműködése és kevésbé a gátló hatású Bcl-2-gén alulműködése játszhat szerepet. A 24-28. terhességi hét között lezajló koraszülések háttérében az apoptózis feltehetően kisebb szerepet játszik, mint a 28. gestációs hét utáni esetekben; előbbieken a gravida egyéb, koraszülésre hajlamosító tényezői lehetnek jelentősebbek.

A 11 β -HSD2 gén lepényi aktivitása is csak a 28. terhességi hét után lezajló koraszülések kapcsán mutat csökkenést, az anyai glükokortikoidokkal szembeni csökkent védelem elsősorban az e terhességi korcsoportba tartozó koraszülések esetén jön kórosi tényezőként szóba. A 11 β -HSD2-génaktivitás csökkenésének háttérében állhat mutáció, de lehet a következménye krónikus distresst eredményező magzati állapotnak is.

SUMMARY

Premature delivery, like developmental disorders in general and some of the chronic medical conditions, can be explained by a complex interplay of environmental and genetic factors. In the studies presented above, I showed that prior history of premature delivery in the mother is a risk factor for recurrence of premature delivery. Among environmental factors, body mass index (BMI), a surrogate marker for nutritional status, does not increase the risk for premature delivery, whereas smoking has a marked effect on this risk. The significance of the latter becomes even more pronounced if the likely effect of chronic hypoxia on fetal energy distribution and metabolism is considered, an effect likely mediated through the IGF system. An additional adverse effect of chronic hypoxia is the lowering of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene activity resulting in an impairment of placental defenses against maternal glucocorticoids through a dysfunctional placental barrier.

Premature rupture of the membranes is commonly due to intrauterine infection, which decreases the functional activity of the IGF system by increasing levels of inflammatory mediators. Another important factor participating in this process is the activation of metalloproteinase enzymes induced by an altered activity of the apoptotic genes Bcl-II and Bax. Accordingly, the underexpression of the IGF-I gene in premature delivery can be considered an adverse effect of intrauterine infection that is commonly seen in this condition. I also showed evidence that the apoptotic process, which proved to be an important mechanism in the development of premature delivery, is in the majority of cases induced by an overexpression of the proapoptotic Bax gene and less commonly by the underexpression of the antiapoptotic Bcl-2 gene. In pregnancies where premature delivery occurs between gestational weeks 24-28, the role of apoptosis appears to be minimal compared to those ending in premature delivery after gestational week 28. In the former case, mechanisms other than apoptosis may be more important.

Regarding placental 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene activity, a decreased activity can be detected only after gestational week 28. This suggests that a decreased placental defense against maternal glucocorticoids may be an important mechanism of premature delivery only after gestational week 28. The decrease of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene activity may be explained by either a mutation of the gene or by the development of chronic fetal distress.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*, 2008; 111: 805-807.
2. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA*, 2000; 283: 1591-1596.
3. Agata KB, Anita S, Urszula KK, Agnieszka NK, Grzegorz B. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in placentas from pregnancies complicated by treated and non-treated fetal growth restriction. *Ginekol Pol*, 2009; 80: 652-656
4. Allaire DC, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 271-276.
5. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol*, 2005; 105: 1084-1091.
6. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 1557-1563.
7. Anderson ABM, Turnbull AC. Comparative aspects of factors involved in the onset of labor in ovine and human pregnancy. In: Klopper A, Gardner J (eds), *Endocrine Factors in Labour*. Cambridge University Press, London, 1973: 141.
8. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Copper R, Conner M. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 194: 617-623.
9. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM, McNellis D, Leveno KJ, Wapner R, Moawad A, O'Sullivan MJ, Caritis SN, Iams JD, Langer O, Miodovnik M, Dombrowski M. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 847-855.
10. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res*, 2009; 65: 1-9.

11. Asbóth G, Gimes G, Hertelendy F, Tóth M. The relation between thromboxane and prostaglandin synthesis in human decidua tissue: a comparison of eicosanoid synthesis in minced tissue with that in a cell-free preparation. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002: 101-108.
12. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, MacKenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) 1 and 2 in human foetal plasma and relationship to gestational age and foetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985; 110: 558-563.
13. Aufdenblatten M, Baumann M, Raio L, Dick B, Frey BM, Schneider H, Surbek D, Hocher B, Mohaupt MG. Prematurity is related to high placental cortisol in preeclampsia. *Ped Research*, 2009; 65: 198-202.
14. Balkundi DR, Ziegler JA, Watchko JF, Craven C, Trucco M. Regulation of Fas L/Fas in human trophoblasts: possible implications for chorioamnionitis. *Biol Reprod*, 2003; 69: 718-724.
15. Barrio E, Calvo MT, Romo A, Alvarez R, Gutiérrez JI, Naval J, Ferrández Longás A. Intrauterine growth retardation: study of placental apoptosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004; 3: 451-456.
16. Basso O, Olsen J, Christensen K. Study of environmental, social, and paternal factors in preterm delivery using sibs and half sibs. A population-based study in Denmark. *J Epidemiol Community Health*, 1999; 53: 20-23.
17. Behrman RE, Butler AS (eds), *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. National Academies Press, Washington (DC), 2007
18. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191:1124-1129.
19. Benedetto MT, De Cicco F, Rossiello F, Nicosia AL, Lupi G, Dell'Acqua S. Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor. *J Steroid Biochem*, 1990; 35:205-208.
20. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 46: 161-166.

21. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet*, 1993; 341: 339-341.
22. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv*, 1990; 45: 415-440.
23. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER Campbell DM, Lee AJ, Norman JE. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2010; 115: 1125-1133.
24. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2001; 98:379-385.
25. Budd R. Activation induced cell death. *Curr Opin Immunol*, 2001; 13: 356-362.
26. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. *Lancet*, 1994; 344: 841-844.
27. Bujalska I, Shimojo M, Howie A, Stewart PM. Human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue. *Steroids*, 1997; 62: 77-82.
28. Burghardt RC, Mitchell PA, Kurten R. Gap junction modulation in rat uterus. II. Effects of antiestrogens on myometrial and serosal cells. *Biol Reprod*, 1984; 30: 249-255.
29. Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192: 1341-1346; discussion 1346-1347.
30. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985; 92: 921-928.
31. Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, Coutiño B, Ramírez-Peredo J, Parra A. Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. *Med Hypotheses*, 2005; 64 : 241-247.
32. Casey ML, MacDonald PC. Biomolecular processes in the initiation of parturition: decidual activation. *Clin Obstet Gynecol*, 1988; 31: 533-552.

33. Casey ML, MacDonald PC. Human parturition. In: Bruner JP (ed), *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Saunders, Philadelphia, 1994: 765.
34. Cazan-London G, Mozurkewich EL, Xu X, Ransom SB. Willingness or unwillingness to perform cesarean section for impending preterm delivery at 24 weeks' gestation: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193: 1187-1192.
35. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG, Holloway A, Alfaidy N, Patel FA, Whittle W, Fraser M, Moss TJ, Newnham J. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol*, 2001; 185: 135-144.
36. Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: Knobil E, Neill JD (eds), *The physiology of reproduction*. Raven, New York, 1994: 985-1012.
37. Chaudhari BP, Plunkett J, Ratajczak CK, Shen TT, DeFranco EA, Muglia LJ. The genetics of birth timing: insights into a fundamental component of human development. *Clin Genet*, 2008; 74: 493-501.
38. Chen A, Klebanoff MA, Basso O. Pre-pregnancy body mass index change between pregnancies and preterm birth in the following pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2009; 23: 207-215.
39. Chow L, Lye SJ. Expression of the gap junction protein connexin-43 is increased in the human myometrium toward term and with the onset of labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170: 788-795.
40. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenberg M, Garfield R, Elger W. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 1760-1770.
41. Cirelli N, Moens A, Lebrun P, Gueuning C, Delogne-Desnoeck J, Vanbellinghen AM, Meuris S. Apoptosis in human term is not increased during labour but can be massively induced in vitro. *Biol Reprod*, 1999; 61: 458-463.
42. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG*, 2000; 107: 375-381.

43. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*, 2006; 295: 1809-1823.
44. Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103: 16-18.
45. Cooley SM, Donnelly JC, Collins C Geary MP, Rodeck CH, Hindmarsh PC. The relationship between maternal insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) and IGFBP-3 to gestational age and preterm delivery. *J Perinat Med*, 2010; 38: 255-259.
46. Cooley SM, Donnelly JC, Geary MP, Rodeck CH, Hindmarsh PC. Maternal and fetal insulin-like growth factors 1 and 2 and IGFBP-3 and their relationship to fetal acidosis. *J Perinat Med*, 2004; 32: 418-421.
47. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, Ramsey R, Cotroneo P, Collins BA, Johnson F, Jones P, Meier AM. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 1286-1292.
48. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO, Cutter GR, DuBard MB, Corliss DK, Andrews JB. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 748-754.
49. Copper RL, Goldenberg RL, Dubard MB, Hauth JC, Cutter GR. Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 666-671.
50. Culhane JF, Rauh V, McCollum KF, Elo IT, Hogan V. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 1272-1276.
51. Cunningham FG, Gant NF. Parturition. In: Cunningham GF, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC (eds), *Williams Obstetrics 21st edition*, McGraw-Hill, New York, 2001: 251-290.
52. Csapó A, Goodall M. Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. *J Physiol*, 1954; 126: 384-395.

53. Daher S, Guimarães AJ, Mattar R, Ishigai MM, Barreiro EG, Bevilacqua E. Bcl-2 and Bax expressions in pre-term, term and post-term placentas. *Am J Reprod Immunol*, 2008; 60: 172-178.
54. David R, Collins J Jr. Disparities in infant mortality: what's genetics got to do with it? *Am J Public Health*, 2007; 97: 1191-1197.
55. De Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol*, 2005; 105: 532-536.
56. De Falco M, De Luca L, Acanfora F, Cavallotti I, Cottone G, Laforgia V, De Luca B, Baldi A, De Luca A. Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J*, 2001; 33: 421-425.
57. Diplas AI, Lambertini L, Lee MJ, Sperling R, Lee YL, Wetmur J, Chen J. Differential expression of imprinted genes in normal and IUGR human placentas. *Epigenetics* 2009; 4: 235-240.
58. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: a genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2001; 15: 57-62.
59. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, Faber V, Sullivan LM, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch I, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol*, 2007; 110: 318-324.
60. Edwards RK, Ferguson RJ, Duff P. The interleukin-1 beta +3953 single nucleotide polymorphism: cervical protein concentration and preterm delivery risk. *Am J Reprod Immunol*, 2006; 55: 259-264.
61. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Dombrowski MP; Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2009; 113: 48-52.
62. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1700-1711.
63. Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med*, 2005; 16: 79-84.

64. Esplin MS, Varner MW. Genetic factors in preterm birth--the future. *BJOG*, 2005; 112: 97-102.
65. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 147-148.
66. Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 1468-1476.
67. Fuchs AR, Husslein P, Fuchs F. Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*, 1981; 141: 694-697.
68. Germain M, Shore GC. Cellular distribution of Bcl-2 family proteins. *Sci STKE*, 2003; 173: 10.
69. Giannopoulos G, Jackson K, Tulchinsky D. Glucocorticoid metabolism in human placenta, decidua, myometrium and fetal membranes. *J Steroid Biochem*, 1982; 17: 371-374.
70. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Dambrosia JM, Munroe DJ, Tsang S, Stewart C, Nelson KB. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2007; 109: 384-391.
71. Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in mammalian fetus. *Endocr Rev*, 1981; 2: 363-395.
72. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2004; 104: 777-783.
73. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood

- Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2008a; 198: 43. e1-5.
74. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev*, 2002; 60: 19-25.
 75. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008b; 371: 75-84.
 76. Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, Adeniyi-Jones S, Sinkala M, Msmanga G, Martinson F, Hoffman I, Fawzi W, Valentine M, Emel L, Brown E, Mudenda V, Taha TE. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2006 ; 194: 650-661.
 77. Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, Yoon BH, Carstens M, Espinoza J, Iams JD, Gonzalez R. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192: 678-689.
 78. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, Wilson-Costello D, Klein N. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA*, 2005; 294: 318-325.
 79. Halperin R, Peller S, Rotschild M, Bukovsky I, Schneider D. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*, 2000; 50: 84-87.
 80. Hampton T. Genetic link found for premature birth risk. *JAMA*, 2006; 296: 1713-1716.
 81. Hansen-Pupp I, Harling S, Berg AC, Cilio C, Hellström-Westas L, Ley D. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res*, 2005; 58: 946-952.
 82. Hansen-Pupp I, Hellström-Westas L, Cilio CM Andersson S, Fellman V, Ley D. Inflammation at birth and the insulin-like growth factor system in very preterm infants. *Acta Paediatr*, 2007; 96: 830-836.
 83. Heazell AE, Sharp AN, Baker PN, Crocker IP. Intra-uterine growth restriction is associated with increased apoptosis and altered expression of proteins in the p53 pathway in villous trophoblast. *Apoptosis*, 2011; 16: 135-144.

84. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol*, 1995; 85: 909-914.
85. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1737-1742.
86. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol*, 1984 ; 27: 539-552.
87. Hu R, Zhou S, Li X. Altered Bcl-2 and Bax expression is associated with cultured first trimester human cytotrophoblasts apoptosis induced by hypoxia. *Life Sci*, 2006; 79: 351-355.
88. Hueston WJ, Knox MA, Eilers G, Pauwels J, Lonsdorf D. The effectiveness of preterm-birth prevention educational programs for high-risk women: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1995; 86: 705-712.
89. Hung TH, Chen SF, Liou JD Hsu JJ, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta*, 2008; 29: 565-583.
90. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*, 1996; 334: 567-572.
91. Iams JD, Johnson FF, Parker M. A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1994; 84: 227-230.
92. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Paul RH, Dombrowski MP, Thurnau G, McNellis D; Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*, 2002; 346: 250-255.
93. Iams JD, Stilson R, Johnson FF, Williams RA, Rice R. Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 486-490.

94. Ingelfinger JR. Prematurity and the legacy of intrauterine stress. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2093-2095.
95. Isihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez J, Samoto T, Maruo T. Changes in proliferative potential, apoptosis and Bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Endocr J*, 2000; 47: 317-327.
96. Johnstone JF, Bocking AD, Unlagedik E, Challis JR. The effects of chorioamnionitis and betamethasone on 11beta hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and the glucocorticoid receptor in preterm human placenta. *J Soc Gynecol Investig*, 2005; 12: 238-245.
97. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*, 1995; 16: 3-34.
98. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD, Sandford AJ. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet*, 2002; 11: 569-576. Erratum in: *Hum Mol Genet*, 2003; 12: 803-804.
99. Jormsjö S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 1834-1839.
100. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M, Andersson S. Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin End Metab*, 2003; 88: 493-500.
101. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC, Witkin SS. Interleukin-4 and -10 gene polymorphisms and spontaneous preterm birth in multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190: 702-706.
102. Kataoka S, Furuta I, Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Kishida T, Kobayashi N, Fujimoto S. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of the membranes and chorioamnionitis. *Placenta*, 2002; 23: 224-231.
103. Kawaida R, Yamada R, Kobayashi K, Tokuhira S, Suzuki A, Kochi Y, Chang X, Sekine A, Tsunoda T, Sawada T, Furukawa H, Nakamura Y, Yamamoto K.

- CUL1, a component of E3 ubiquitin ligase, alters lymphocyte signal transduction with possible effect on rheumatoid arthritis. *Genes Immun*, 2005; 6: 194-202.
104. Keirse MJNC. Prostaglandins in parturition. In: Keirse M, Anderson A, Gravenhorst J (eds), *Human Parturition*. Martinus Nijhoff, The Hague, Netherlands 1979: 101.
 105. Kelley KW. From hormones to immunity: the physiology of immunology. *Brain Behav Immun*, 2004; 18: 95-113.
 106. Kistka ZA, DeFranco EA, Lighthart L, Willemsen G, Plunkett J, Muglia LJ, Boomsma DI. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 199: 43.e1-5.
 107. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, DeBaun MR, Muglia LJ. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 131.e1-6.
 108. Klerman LV, Ramey SL, Goldenberg RL, Marbury S, Hou J, Cliver SP. A randomized trial of augmented prenatal care for multiple-risk, Medicaid-eligible African American women. *Am J Public Health*, 2001; 91: 105-111.
 109. Kovács L, Pál A. Az izomsejtmembrán potenciálváltozásainak biokémiai alapjai. In: Papp Z (szerk.), *A szülészeti-nőgyógyászati tankönyv*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 249-251.
 110. Kragt H, Keirse MJ. How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery? *Br J Obstet Gynaecol*, 1990; 97: 317-323.
 111. Kramer MS, Coates AL, Michoud MC, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1995; 86: 744-748.
 112. Krex D, Röhl H, König IR, Ziegler A, Schackert HK, Schackert G. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, and -3 polymorphisms in a white population with intracranial aneurysms. *Stroke*, 2003; 34: 2817-2821.
 113. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 1992; 80:173-177.

114. Leeson SC, Maresh MJ, Martindale EA, Mahmood T, Muotune A, Hawkes N, Baldwin KJ. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103: 48-53.
115. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2003a ; 189: 139-147.
116. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2003b ; 188: 752-758.
117. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2009; 24: 146-153.
118. Li DK, Odouli R, Liu L, Vinson M, Trachtenberg E. Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2004; 104: 594-600.
119. Li DK. Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology*, 1999; 10: 148-152.
120. Liabsuetrakul T. Southern Soil-Transmitted Helminths and Maternal Health Working Group. Is international or Asian criteria-based body mass index associated with maternal anaemia, low birthweight, and preterm births among Thai population? An observational study. *J Health Popul Nutr*, 2011; 29: 218-228.
121. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. Maternal and paternal influences on length of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 880-885.
122. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, Kendall JZ, Knox BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res*, 1973; 29: 111-159.
123. Liggins GC, Kennedy PC, Holm LW. Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*, 1967; 98: 1080-1086.
124. Little B, Tait JF, Tait SA, Erlenmeyer F. The metabolic clearance rate of progesterone in males and ovariectomized females. *J Clin Invest*, 1966; 45: 901-912.

125. Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196: 424-432.
126. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med*, 1991; 325: 669-674.
127. Louis JM, Ehrenberg HM, Collin MF, Mercer BM. Perinatal intervention and neonatal outcomes near the limit of viability. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 1398-1402.
128. Luke B, Mamelle N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Papiernik E, Johnson TR. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 849-862.
129. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*, 2007; 165: 734-741.
130. Lye S, Challis J. Parturition. In: Bocking A, Harding R (eds). *Fetal growth and development*. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2001: 241-266.
131. MacDonald PC, Casey ML. Preterm birth. *Sci Am*, 1996; 3: 42-49.
132. Macdorman MF, Mathews TJ. Recent trends in infant mortality in the United States. *NCHS Data Brief*, 2008; 9: 1-8.
133. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190: 1504-1508.
134. Magnus P, Bakketeig LS, Skjaerven R. Correlations of birth weight and gestational age across generations. *Ann Hum Biol*, 1993; 20: 231-238.
135. Malpas P. Postmaturity and malformation of the fetus. *J Obstet Gynecol Br Emp*, 1933; 40: 1046-1049.
136. Marciniak B, Patro-Małysza J, Poniedziałek-Czajkowska E, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011; 12: 750-757.

137. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005; 352: 9-19.
138. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*, 2006; 55: 1-101.
139. McDonald TJ, Nathanielsz PW. Bilateral destruction of the fetal paraventricular nuclei prolongs gestation in sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 764-770.
140. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*, 2008; 111: 35-41.
141. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased incidence of apoptosis in non-labour-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. *Hum Reprod*, 1999; 14: 2895-2900.
142. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*, 1995; 1: 460-463.
143. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 590-596.
144. Menon R, Fortunato SJ. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membrane. *J Soc Gynecol Invest*, 2004; 11: 427-437.
145. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1885-1893.
146. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA; OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1885-1894.
147. Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ, Reid JG, Simpson NA. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG*, 2004; 111: 125-132.
148. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007; 29: 35-44.

149. Morken NH, Källen K, Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2006 ; 195: 154-161.
150. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA. Effect of Antenatal Corticosteroids on Fetal Growth and Gestational Age at Birth. *Obstet Gynecol*, 2012; 119: 917-923.
151. Myatt L, Sun K. Role of fetal membranes in signaling of fetal maturation and parturition. *Int J Dev Biol*, 2010; 54: 545-553.
152. Myers DA, McDonald TJ, Nathanielsz PW. Effect of bilateral lesions of the ovine fetal hypothalamic paraventricular nuclei at 118-122 days of gestation on subsequent adrenocortical steroidogenic enzyme gene expression. *Endocrinology*, 1992; 131: 305-310.
153. Nagy Zs, Börzsönyi B, Demendi Cs, Joó JG. Gender specific gene expression of IGF-1 and IGF-2 in second trimester amniotic fluid cells. *Obstet Gynecol* 2011 (under review)
154. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 455-460.
155. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. *Semin Perinatol*, 1980; 4: 45-66.
156. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 1991; 29: 297-301.
157. Oken E, Kleinman KP, Belfort MB, Hammitt JK, Gillman MW. Associations of gestational weight gain with short- and longer-term maternal and child health outcomes. *Am J Epidemiol*, 2009; 170: 173-80.
158. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2005; 105: 857-868.

159. Orsi NM, Gopichandran N, Simpson NA. Genetics of preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007; 21: 757-772.
160. Oświecimska JM, Stojewska M, Behrendt J, Pikiewicz-Koch A, Ziora KT, Szczepanska M, Barc-Czarnecka M, Godula-Stuglik U. Effect of intrauterine infection and perinatal risk factors on serum concentrations of insulin like growth factor (IGF-I) in full-term and preterm newborns. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008; 29: 222-229.
161. Owen J, Iams JD, Hauth JC. Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 586-596.
162. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*, 2001; 286: 1340-1348.
163. Pahlman S, Meyerson G, Lindgren E et al. Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 9994-9998.
164. Palomar L, DeFranco EA, Lee KA, Allsworth JE, Muglia LJ. Paternal race is a risk factor for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 152.e1-7.
165. Pepe, G.J., Albrecht, E.D. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr. Rev*, 1995; 16: 608–648.
166. Pereira L, Cotter A, Gómez R, Berghella V, Prasertcharoensuk W, Rasanen J, Chaithongwongwatthana S, Mittal S, Daly S, Airoidi J, Tolosa JE. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 483.e1-8.
167. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr*, 2009; 154: 169-176.
168. Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2-family proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2004; 1644: 83-94.
169. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*, 2008; 40: 167-195.

170. Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol*, 1997; 90: 63-67.
171. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Paavonen J. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*, 2010; 117: 701-710.
172. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*, 2006; 118: 1207-1214.
173. Ratts VS, Tao XJ, Webster CB, Swanson PE, Smith SD, Brownbill P, Krajewski S, Reed JC, Tilly JL, Nelson DM. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium. *Placenta*, 2000; 21: 361-366.
174. Ray J, Jurisicova A, Caniggia I. IFPA Trophoblast Research Award Lecture: the dynamic role of Bcl-2 family members in trophoblast cell fate. *Placenta*, 2009; 30: 96-100.
175. Rea C. Prolonged gestation, acrania, monstrosity and apparent placenta praevia in one obstetrical case. *JAMA*, 1898; 30: 1166
176. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science*, 1978; 202: 436-438.
177. Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG, Holder J, Macones GA, Morgan MA, Strauss JF 3rd, Parry S. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180:1297-1302.
178. Runic R, Lockwood C, Lachapelle L, Dipasquale B, Demopoulos RI, Kumar A, Guller S. Apoptosis and Fas expression in human fetal membranes. *J Clin Endocrin Metab*, 1998; 83: 660-666.
179. Sagol S, Sagol O, Ozkal S, Asena U. Role of apoptosis Bcl-2 and Bax protein expression in premature rupture of membrane. *J Reprod Med*, 2002; 47: 809-815.

180. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 2008; 371: 261-269.
181. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Reedy NJ, Lowe TW, McIntire DD. Maternal youth and pregnancy outcomes: middle school versus high school age groups compared with women beyond the teen years. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 184-187.
182. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Repp R, Knerr I, Rascher W, Dötsch J. Course of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mRNA expression during human gestation. *Eur J Endocrinol*, 2001a; 145: 187-192.
183. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J. Decreased gene expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001b; 86: 1313-1317.
184. Seckl JR, Benediktsson R, Lindsay RS, Brown RW. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995; 55: 447-455.
185. Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA, Costa E, Calderon IM, Gonçalves CR, Bevilacqua E, Rudge MV. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006; 73: 143-149.
186. Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 1339-1345.
187. Simhan HN, Krohn MA, Roberts JM, Zeevi A, Caritis SN. Interleukin-6 promoter -174 polymorphism and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 915-918.
188. Sitteri PK, MacDonald PC. The utilization of circulating dihydroisoandrosterone sulfate for oestrogene synthesis during human pregnancy. *Steroids*, 1963; 2: 713-715.
189. Smith R. Parturition. *N Engl J Med*, 2007; 356: 271-283.

190. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 57-65 .
191. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 206: 376-386.
192. Soloff MS, Fernstrom MA, Periyasamy S, Soloff S, Baldwin S, Wieder M. Regulation of oxytocin receptor concentration in rat uterine explants by estrogen and progesterone. *Can J Biochem Cell Biol*, 1983; 61: 625-630.
193. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2007; 110: 405-415.
194. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm*, 1999; 57: 249-324.
195. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*, 2004; 292: 2357-2365.
196. Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev*, 2005; 7: 877-897.
197. Struwe E, Berzl GM, Schild RL, Beckmann MW, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J. Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 43.e1-6.
198. Sun K, Yang K, Challis JR. Differential expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 300-305.
199. Szabó I, Gócze P. Koraszülés. In: Papp Z (szerk.), *A szülészet-nőgyógyászat tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007: 282.
200. Tita AT, Cliver SP, Goepfert AR, Conner M, Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 367.e1-6.

201. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr*, 2007; 151: 450-456.
202. Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res*, 2000; 3: 80-82.
203. Tzschoppe A, Struwe E, Blessing H et al. Placental 11beta-HSD2 gene expression at birth is inversely correlated with growth velocity in the first year of life after intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*, 2009; 65: 647-653.
204. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1672-1681.
205. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol*, 2006; 21: 903-909.
206. Vatten LJ, Skjaerven R. Effects on pregnancy outcome of changing partner between first two births: prospective population study. *BMJ*, 2003; 327: 1138.
207. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 135.e1-7.
208. Verhaeghe J, Van herck E, Billen J et al. Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 485-491.
209. Vohr BR, Allen M. Extreme prematurity--the continuing dilemma. *N Engl J Med*, 2005; 352: 71-72.
210. Wächter R, Masarik L, Bürzle M, Mallik A, von Mandach U. Differential expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human placenta and fetal membranes from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther*, 2009; 25: 328-335.
211. Wang HS, Chard T. The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol*, 1992; 132: 11-19.

212. Wang SS, Cerhan JR, Hartge P, Davis S, Cozen W, Severson RK, Chatterjee N, Yeager M, Chanock SJ, Rothman N. Common genetic variants in proinflammatory and other immunoregulatory genes and risk for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Res*, 2006; 66: 9771-9780.
213. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1190-1198.
214. Ward K, Argyle V, Meade M, Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 1235-1239.
215. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol*, 1994; 21: 523-542.
216. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME; Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190: 745-750.
217. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol*, 2008; 167: 474-479.
218. Winkvist A, Mogren I, Högberg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *Int J Epidemiol*, 1998; 27: 248-254.
219. Yost NP, Bloom SL, Twickler DM, Leveno KJ. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth. *Obstet Gynecol*, 1999; 93: 510-516.
220. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B; Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 793-797.
221. Zhou Y, Yu C, Miao X, Tan W, Liang G, Xiong P, Sun T, Lin D. Substantial reduction in risk of breast cancer associated with genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 399-404.

10. 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 β -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 β -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 β -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.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki

Dr. Paulin Ferenc professzor emeritusnak, Klinikám volt igazgatójának, aki elindított pályámon, és akinek klinikai, tudományos szemlélete meghatározó volt témaválasztásomban.

Dr. Pajor Attila professzor úrnak, a Klinika jelenlegi igazgatójának, aki mindvégig támogatta munkámat és biztosította a nyugodt felkészülés lehetőségét.

Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunktusnak, témavezetőmnek, aki az elmúlt években fáradtságot nem ismerve segítette tudományos előmeneteletemet, bevezetett a klinikai genetika világába, és akinek szakmai tudása, tudomány iránti elkötelezettsége példaértékű számomra.

Dr. Börzsönyi Balázs barátomnak, munkatársamnak, akinek személyes támogatására a nehéz pillanatokban mindig számíthattam és akinek elkötelezettsége, kitartása nélkül ez a tudományos munka nem jött volna létre.

Kollégáimnak, akik tanácsaikkal, ötleteikkel számos alkalommal segítették munkámat.

Külön szeretném megköszönni a Klinika dolgozóinak, szülésznőknek, műtősnőknek, műtőssegédeknek és aneszteziológiai asszisztenseknek a minták összegyűjtésében tanúsított önzetlen segítségüket.

Hálával tartozom családomnak türelmükért, támogatásukért és a nyugodt háttér biztosításáért.