

A placentáris eredetű növekedési faktor magas vérnyomással szövődött terhességben

Doktori tézisek

Dr. Gullai Nóra

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rigó János, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Sobel Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Telek Tamás, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kulka Janina, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Végh György, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Erdélyi Dániel, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2018

Bevezetés

A terhesség alatti hipertóniák a leggyakoribb és legsúlyosabb terhespatológiai kórképek közé tartoznak. A magas vérnyomással járó betegségek egyaránt befolyásolják az anyai és magzati morbiditást, illetve mortalitást. A fejlett országokban megközelítőleg minden ötödik anyai haláleset a terhesség alatti hipertóniák valamilyen szövődményével áll kapcsolatban.

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

A növekedési faktorok a természetben előforduló, jellemzően fehérje vagy szteroidhormon szerkezetű molekulák, melyek stimulálják a sejtsztódást, differenciálódást, elsősorban a növekedésben és a regenerációban van élettani szerepük. Az angiogenezis faktorainak története a XX. század első felére nyúlik vissza. A harmincas évek végén felvetették, hogy rosszindulatú tumorokban valamilyen anyag az érképződést stimulálhatja. Melwin és Algire 1956-ban leírták, hogy normál szövet és tumorszövet vazoproliferatív válaszkészsége között jelentős különbségek vannak. Folkman és munkatársai 1971-ben számoltak be arról, hogy izolálták az első angiogenezist szabályozó molekulát. Malignus daganatszövet homogenizálását követően egy kifejezett angiogén aktivitással rendelkező, 100 kDa nagyságú glikoproteint azonosítottak, amelyet tumor angiogenezis faktornak (TAF) neveztek el.

Az 1990-es évek elején több VEGF izoformát, valamint három VEGF receptort azonosítottak. 1991-ben a nápolyi egyetem Genetikai és Biofizikai Intézetében Maria Graziella Persico munkacsoportja egy, a VEGFR-1 (Flt-1) receptorhoz kötődő új ligandumot fedezett fel, melyet terminusig hordott humán placentaszövetből izoláltak. Az újonnan felfedezett molekula aminosavsorrendje a VEGF-fel 53%-ban megegyezik, a PDGF-fel (vérlemezke eredetű növekedési faktornal - platelet derived growth factor) pedig távolabbi rokonságot mutat. A fehérjét placentáris növekedési faktornak (PIGF) nevezték el.

A placentáris eredetű növekedési faktor (PIGF) a terhesség teljes időtartama alatt szintetizálódik, fő forrása a trofoblasztsejt. A méhlepényen kívül

nagyobb mennyiségben termelődik PIGF a pajzsmirigyben és a hörgők hámsajtjeiben, de kisebb mennyiségben számos sejttypusban is képződik, például a limfociták bizonyos alcsoportjaiban, a simaizomszövetekben, a garatmandulában, a herében vagy a prosztata sejtjeiben is.

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

2004-ben a „Calcium for Preeclampsia Prevention Trial” keretén belül Levine és munkatársai megállapították, hogy a terhesség utolsó két hónapjában a normál terhességet viselő gravidák keringésében az sFlt1 plazmaszintje szignifikánsan emelkedett és a PIGF plazmaszintje szignifikánsan csökkent. Azon terhes nők körében, akiknél később praeclampsia fejlődött ki, a plazmaszint változásai korábban következtek be és jóval kifejezettebbek voltak. Vizsgálatuk során észlelték, hogy az sFlt-1 plazmaszintjének emelkedése átlagosan 5 héttel megelőzte a praeclampsia tüneteinek első megjelenését. A felfedezés jelentőségét tovább növeli, hogy már igen korán, a terhesség első felében, a 13-16. terhességi hét között szignifikánsan alacsonyabb volt a PIGF plazmaszintje azon várandós nők vérkeringésében, akiknél később praeclampsia fejlődött ki. A patológiás és fiziológias terhességet viselők PIGF-értékei között a legnagyobb különbség közvetlenül a betegség kialakulása előtti időszakban mutatkozott, párhuzamosan az sFlt-1 plazmaszintjének patológiás esetekben történő emelkedésével. Kifejezettebb volt a különbség súlyos, korai kezdetű és méhen belüli növekedési retardációval szövődött praeclampsia esetén is.

Célkitűzések

Tudományos munkám céljaként az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

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

Betegek és módszer

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

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

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

Vizsgálatom a Helsink Deklarációban lefektetett szabályok betartásával történt és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága a „TUKEB 52/2008” számon engedélyezte azok kivitelezését.

A terhesség befejezésének javallatai

A császármetszés javallatát a nemzetközileg elfogadott irányelvek szerint állítottuk fel. Terhességi korra való tekintet nélkül császármetszést végeztünk HELLP-szindróma kialakulása esetén, súlyos és konzervatív eszközökkel nem kontrollálható, terápia rezisztens hipertónia fennállásakor, 10 g/24 óránál nagyobb mértékű proteinuria jelentkezésekor, epigastriális fájdalommal társult, 70 mIU/ml feletti SGOT/SGPT érték esetén, 100 000 G/l alatti thrombocytá szám, tüdőödéma, súlyos oliguria, perzisztáló fejfájás, látászavar jelentkezésekor, fenyegető eclampsiás görcsroham esetén, illetve ha magzati veszélyállapot alakult ki: súlyos oligohydramnion alakult ki, kóros uteroplacentáris véráramlási viszonyokat mértünk, ha patológiás CTG-leletet kaptunk vagy ha súlyos méhen belüli növekedési elmaradást észleltünk. Amennyiben a fenti körülmények nem jelentkeztek, a terhesség lezárását a betöltött 37. terhességi hét utáni időszakban végeztük.

Adatgyűjtés, mintavétel

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

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

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

Mérési technika

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

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

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

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

Ezek a következők voltak:

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

A magzati erek véráramlás-mérése

A magzati erek véráramlásának mérését a vizsgálati periódusban a Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Ultrahang Laboratóriumában a magzati áramlásvizsgálathoz megfelelő képzéssel és abban megfelelő jártassággal rendelkező vizsgáló személy végezte. Az ultrahangvizsgálatok végzésének módja a Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság szakmai állásfoglalásaiban megjelenteknek megfelelően történtek. A vizsgálathoz használt ultrahangberendezések típusa Philips HD11 és Samsung Medison X8 volt. Az áramlási paramétereket kórosnak tekintettem, ha az arteria umbilicalison vagy az aorta descendensen diasztolés blokk vagy reverz áramlás jelentkezett, illetve, ha a magzati vérkeringés centralizációjának jeleit észleltük.

Oligohydramnion, IUGR, kóros CTG-görbe

Oligohydramniont véleményeztünk, amennyiben a magzatvíz index (az uterus négy kvadránsában mért legnagyobb vertikális magzatvíz zseb méretének összege) 5 centiméter alatti volt. Méhen belüli növekedési elmaradást a terhességi kornak megfelelő 10 percentilis érték alatti becslült súlyú magzatoknál diagnosztizáltunk.

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

Statisztikai számítások

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

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

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

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

Eredmények

Az egészséges kontroll csoportban az anyai életkor mediánja 31 (29-34) év volt, a gesztációs hipertóniás, krónikus hipertóniás és ráakódásos praeclampsziás csoportokban 34 (29-35) év, a praeclampsziás esetekben 33 (30-37) év, míg HELLP-szindróma esetén 30 (28-33) év volt. A véréletkor mért legmagasabb szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek a praeclampsziás, ráakódásos praeclampsziás és HELLP-szindrómás csoportban voltak mérhetőek. Tekintettel arra, hogy az ACOG és az NHBPEP klasszifikációja alapján 160/110 Hgmm feletti vérnyomás esetén a hipertóniás kórkép súlyosnak minősül, megállapíthatjuk, hogy az általam vizsgált praeclampsziás esetek többsége súlyos praeclampsziának tekinthető. A betegség kialakulása emellett mind a praeclampsziás, mind a ráakódásos praeclampsziás, mind pedig a HELLP-szindrómás csoportban jellemzően a 30. terhességi héten történt, tehát a praeclampsziások többsége korai kezdetű praeclampsziában szenvedett.

A fentieknek megfelelően a szülés idejének medián értéke a praeclampsziás és a HELLP-szindrómás csoportokban a 31. és 32. hét volt. Koraszülés leggyakrabban a HELLP-szindrómás csoportban, 20/20 esetben (100%) és a praeclampsziás csoportban, 22/23 esetben (96%) fordult elő, a ráakódásos praeclampsziás csoportban pedig a koraszülés gyakorisága 14/17-nek (82%) adódott. A koraszülés aránya a gesztációs hipertóniás csoportban 7/18 (39%), a krónikus hipertóniás csoportban 11/25 (44%) volt.

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

Amikor a pozitív és negatív PIGF-teszt cut-off értékének a terhességi kornak megfelelő normáltartomány 5 percentiliséét tekintettem (1. táblázat), a 23 praeclampsziás betegből 22 alkalommal kaptam pozitív eredményt (95,7%). A PIGF-teszt a HELLP-szindrómásoknál 20 esetből 19 (95%), a ráakódásos praeclampsziásoknál 17-ből 14 esetben (82,4%) adott pozitív eredményt. Gesztációs hipertóniában szenvedő gravidák esetén 18-ből 8 (44,4%), míg a krónikus hipertóniás esetekben 25-ből 15 betegnél (60%) kaptam pozitív eredményt.

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

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

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

Az 1. táblázat mutatja be, hogy a praeclampsia, ráarakódásos praeclampsia és HELLP-szindróma csoportokból összesen öt gravida esetében adott negatív eredményt a PIGF-teszt. Három ráarakódásos praeclampsziás gravida esetében a következő PIGF plazmaszinteket mértem: 123 (a 33. terhességi héten levéve), 149 (a 34. terhességi héten levéve) és 265 (a 33. terhességi héten levéve). Mindhárman a kórkép enyhe formájában szenvedtek és érett súlyú újszülötteket hoztak a világra terhességük 38., 37. és 36. hetében. Egyetlen HELLP-szindrómás esetben kaptam negatív teszteredményt, ebben az esetben a terhességi kornak megfelelő PIGF plazmaszint alsó 5. percentilisé 70,4 pg/ml volt, a gravida esetében 70,9 pg/ml-t mértem és a 34. terhességi héten kényszerültünk lezárni terhességét. Ebben az esetben méhlepényi rendellenességnek tüneteit nem észleltük, enyhe vérnyomásemelkedése és proteinúriája volt. A praeclampsziás csoportban is

egy beteg PIGF-tesztje lett negatív. Az ebben az esetben mért PIGF plazmaszintje jóval a határérték felett volt, viszont a legmagasabb vérnyomás értékei is csak a normálértékek felső határán mozogtak (140/90 Hgmm) és csak jelzett proteinúriája volt. Méhlepényi elégtelenségnek az ő esetében sem észleltük tüneteit és a 37. terhességi héten hozta világra egészséges, érett súlyú újszülöttjét.

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

Az 2. táblázatban foglaltam össze a placentáris növekedési faktor plazmakoncentrációit diagnosztikus csoportonként.

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

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

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

Míg a PIGF koncentrációja a vártak megfelelően az egészséges kontroll csoportban volt a legmagasabb, az összes, terhesség alatt jelentkező hipertóniás betegcsoportban alacsonyabb értékeket kaptam a kontroll csoport értékeihez viszonyítva. A kontroll csoport PIGF plazmaszintjének medián

értéke 331 (163-633) pg/ml, a gesztációs hipertóniások PIGF plazmaszintje ennek körülbelül a fele, 168 (28-527) pg/ml volt.

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

3. táblázat. A pozitív PIGF-teszttel rendelkezők aránya a terhesség időtartama szerint csoportosítva, a normál terhességben mért, a terhességi kornak megfelelő átlagos PIGF plazmaszint 5 percentilisést használva cut-off értékek.

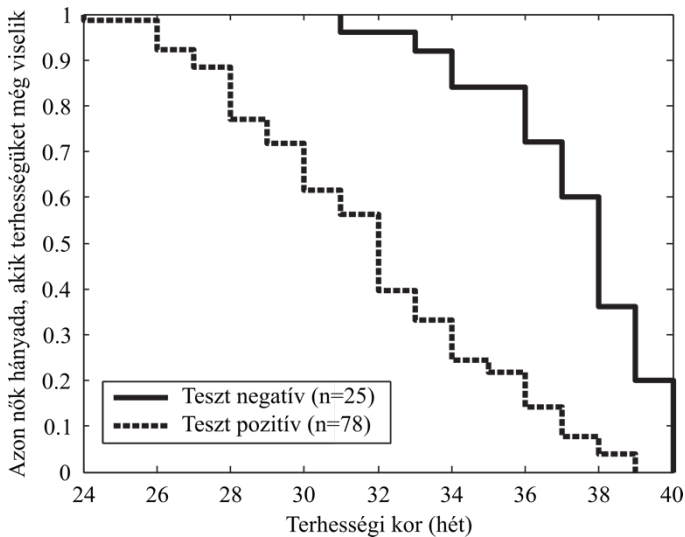
| | N | N+ | N+% | 95%LCI | 95%UCI |
|-----------------------|----|----|------|--------|--------|
| TK < 35 ⁺⁰ | 63 | 59 | 93,7 | 0,845 | 0,982 |
| TK 35-37 | 11 | 8 | 72,7 | 0,390 | 0,940 |
| TK 36 ⁺⁶ | 29 | 11 | 37,9 | 0,207 | 0,577 |
| TK < 37 | 74 | 67 | 90,5 | 0,815 | 0,961 |
| TK < 37 ¹ | 71 |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

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

A 3. táblázatban a terhesség hosszának a PIGF-teszttel való viszonya látható a terhességi kornak (TK) megfelelően, cut-off értéként szintén az élettani

terhesség esetén mérhető PIGF plazmaszintek alsó 5 percentilis értékét használva.

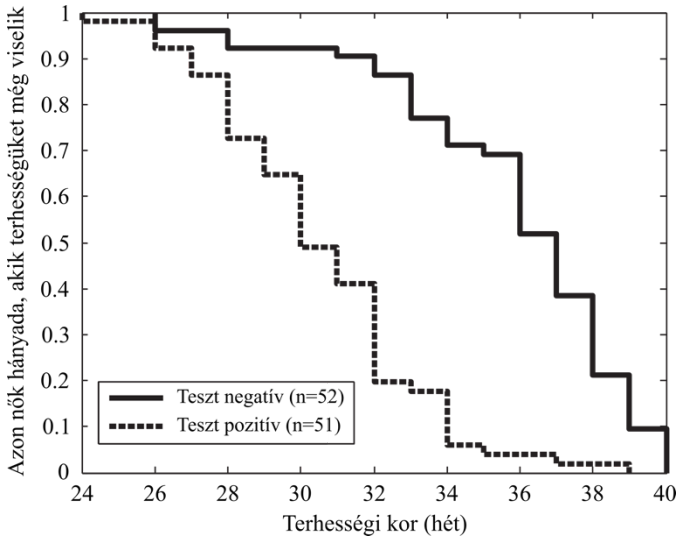
Hatvanhárom gravida esetében fejeződött be a terhesség a 35. terhességi hetet megelőzően, közülük 59 esetben (93,7%) adott pozitív eredményt a PIGF-teszt. A 37. terhességi hét előtt befejeződött terhességeket vizsgálva összesen 74 esetben fordult elő koraszülés. Közülük három esetben nem a hipertóniához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



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

Az 1. ábra Kaplan-Meier görbék segítségével hasonlítja össze a terhesség hosszát a pozitív és negatív PIGF-teszttel rendelkező gravidák között.

A pozitív és negatív teszt közötti cut-off érték 12 pg/ml volt (1.a ábra) vagy a különböző terhességi korokra jellemző PIGF plazmaszintek alsó 5 percentilise (1.b ábra). Az ábrákon láthatjuk, hogy pozitív PIGF-tesztet mutató gravidák esetében a terhesség hossza a negatív teszttel bírókhoz képest rövidebb, függetlenül attól, hogy mit tekintetem cut-off értéknek.



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

A 4. táblázat foglalja össze a PIGF plazmaszinteket és a flowmetriás eredményeket a diagnózisok és a perinatális kimenetel (koraszülés, IUGR) szerint.

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

A 89-ből 20 esetben (22,5%) kaptunk kóros flowmetriás leletet és mind a 20 esetben alacsony, tehát 100 pg/ml érték alatti PIGF plazmaszintet mértem. A

konkordancia a PIGF-szint és a magzati áramlási paraméterek között szignifikáns, a p értéke 0,0023.

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

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

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

Érett szülés terminusban 28 esetben zajlott. Közülük 11 esetben gesztációs hipertónia, 13-ban krónikus hipertónia, 3-ban ráakódásos praeeclampsia, 1

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

A 22 IUGR-t mutató magzatnál minden esetben alacsony vagy igen alacsony PIGF- szintet mértem, a 22 esetből 10-ben (45,5%) a flowmetria is kóros eredményt hozott. A 61 koraszülést eredményező terhességből 20 esetben (32,8%) volt az áramlásmérés eredménye kóros és mind a húsz esetben alacsony vagy igen alacsony PIGF-értéket mértem. 41 esetben (67,2%) volt az áramlásmérés eredménye negatív, azonban a 41-ből 36 gravida esetében (87,8%) a PIGF plazmaszint az alacsony vagy igen alacsony kategóriába esett.

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

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

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

Következtetések

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

Saját publikációk jegyzéke

A dolgozat témájában megjelent közlemények

1. Gullai N.; Stenczer, B.; Molvarec, A.; Fugedi, G.; Veresh, Z.; Nagy, B.; Rigo, J. (2013) Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy, *Hypertens Res*, 36: 457-462. IF: 2,936
2. Molvarec, A., Gullai, N., Stenczer, B., Fugedi, G., Nagy, B., Rigo, J. (2013) Comparison of placental growth factor and fetal flow Doppler ultrasonography to identify fetal adverse outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy: an observational study, *BMC Pregnancy Childbirth*, 13: 161. IF: 2,152
3. Alasztics B., Gullai N., Molvarec A., Rigó J. (2014) Az angiogén faktorok szerepe praeclampszában, *Orv Hetil*, 155: 1860-1866.

Egyéb közlemények

1. Balázsa T., Bíró J., Gullai N., Ledent C., Sperlágh B. (2008) CB1-cannabinoid receptors are involved in the modulation of non-synaptic [³H]serotonin release from the rat hippocampus. *Neurochem Int*, 52: 95-102. IF: 3,228
2. Bertalan R., Patocs A., Nagy B., Derzsy Z., Gullai N., Szappanos A., Rigo J., Racz K. (2009) Overrepresentation of BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. *Clin Chim Acta*, 405: 148-152. IF: 2,535
3. Gullai N., Szűcs M., Debreczeni-Mór A., Stenczer B., Molvarec A., Rigó J. (2010) Meteorológiai tényezők és a praeclampsia előfordulási gyakoriságának összefüggései, *Magy Nőorv L*, 73: 225-228.
4. Stenczer B., Molvarec A., Veresh Z., Gullai N., Nagy G., Walentin S., Sziujártó J., Rigó J. (2011) Circulating levels of the anti-angiogenic thrombospondin 2 are elevated in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90: 1291-1295. IF: 1,771

5. Csermely Gy., Elekes T., Molnár L., Hozsdora A., Gullai N., Keszthelyi G. (2015) Az első trimeszteri kiterjesztett szűrés jelentősége és metodikája, Magy Nőorv L, 73: 126-133.