A PLACENTA HÁROM-DIMENZIÓS POWER DOPPLER TECHNIKÁVAL TÖRTÉNŐ VIZSGÁLATA CUKORBETEGSÉGGEL ÉS MÉHEN BELÜLI NÖVEKEDÉSI RESTRIKCIÓVAL SZÖVŐDÖTT TERHESSÉGEKBEN

Ph.D. Thesis összefoglaló

Dr. Molnár András
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Témavezetők:

Dr. Németh Gábor, Ph.D.
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Dr. Surányi Andrea, Ph.D.
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetője:
Prof. Dr. Kemény Lajos, M.Sc.
Reprodukciós Egészségtan Program vezetője:
Prof. Dr. Bártfai György, M.Sc.

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
Szeged, 2015.

1. Publikációk listája

I. Surányi A, Kozinszky Z, **Molnár A**, Nyári T, Bitó T, Pál A. Placental three-dimensional power Doppler indices in mid and late pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. Prenatal Diagnosis. 2013;33(10):952-8. **IF_{2013}: 2,514**

II. **Molnár A**, Surányi A, Nyári T, Németh G, Pál A. Examinations of placental 3-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. The International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015;129(1):5-8. **IF_{2013}: 1,563**

III. Surányi A, **Molnár A**, Németh G, Pál A. A magzati súly és placentatérfogat arányának ultrahangos vizsgálata cukorbetegséggel szövődött terhességekben. Gyermekgyógyászat. 2015. **in press**

2. Rövidítések

2-D	two- dimensional (két-dimenziós)
2-DCD	two-dimensional color Doppler (két-dimenziós color Doppler)
2-DPD	two-dimensional power Doppler (két-dimenziós power Doppler)
3-D	three- dimensional (három-dimenziós)
3-DPD	three-dimensional power Doppler (három-dimenziós power Doppler)
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology (Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium)
AD	abdominal diameter (abdominalis átmérő)
AOR	adjusted odds ratio (korrigált esély hányados)
BMI	body mass index (kg/m^2) (testtömeg index (kg/m^2))
CI	confidence interval (megbízhatósági tartomány)
D	minimum telediastolic velocity (telediasztolés sebesség minimum; cm/s)
FI	flow index
GA	gestational age (terhességi kor)
GDM	gestational diabetes mellitus (gesztációs diabetes mellitus)
HIV	human immunodeficiency virus (humán immunodeficiencia vírus)
IUGR	intrauterine growth restriction (méhen belüli növekedési restrikció)
OGTT	oral glucose tolerancia test (orális glükóz tolerancia teszt)
PD	power Doppler
Na_2EDTA	natrium ethynildiamintetraacetat
PI	pulsatily index (pulzatilis index)
RI	resistance index (rezisztencia index)
S	maximum systolic velocity (szisztolés sebesség maximum; cm/s)
T1DM	type I diabetes mellitus (I típusú diabetes mellitus)
VOCAL	virtual organ computer-aided analysis (virtuális szerv számítógépes analízis)
VFI	vascularisation flow index (vascularizációs flow index)
VI	vascularisation index (%) (vascularizációs index (%))
vs	versus
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

3. Bevezetés

A méhlepénynek több fontos feladata van: elválasztja a magzati és anyai keringést, tápanyaggal és oxigénnel látja el a fejlődő embriót, endokrin szervként funkcionál, illetve kiválasztja a salakanyagokat. Ezért a placenta kielégítő vaszkularizációja nagyon fontos a magzat méhen belüli fiziológiás fejlődéséhez. A patológiás foetomaternális keringés megemelkedett rezisztenciája a placenta cirkulációjának és működésének elégtelenségéhez is vezethet, mely a magzat csökkent oxigénellátását eredményezheti. Ezért az olyan anyai megbetegedések, - mint például a cukorbetegség- amelyek az érrendszer megbetegedését eredményezik, így az uteroplacentális keringés állapotát is befolyásolják. Ezáltal hatást gyakorolnak a magzat tápanyagellátására és növekedésére, melyet a lepény keringésének mérésével nyomon tudunk követni.

Terhességben széles körben használják a hagyományos két-dimenziós (2-D) ultrahangot a méhlepény jellemzésére. A 2-D ultrahang vizsgálat a placenta morfológiáját, anatómiáját, elhelyezkedését, tapadását, rendellenességét, méretét, color/power vagy pulzatilis Doppler ultrahangos értékelését tartalmazza. A 2-D-s ultrahang alkalmas arra, hogy a legtöbb terhességben a normális és abnormális placentát vizsgáljuk. A méhlepény 3-D vizsgálata placentális érrendszerről és áramlásról ad információt. A három-dimenziós power Doppler (3-DPD) technika, valamint a Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) program által elkészíthető kvantitatív 3-DPD hisztogram analízis a placenta áramlásáról és vaszkularizációjának kvantitatív és kvalitatív megítéléséről ad további információt. A 3-DPD ultrahang az intraplacentális erek jellemzőit, mint például a vererek tekeredéseit, elágazódásokat és átmérő változásait tudja ábrázolni. A VOCAL program a vaszkularizációt a placentális indexek segítségével számszerű módon tudja jellemezni.

A terhességi cukorbetegség hatására a lepény ödémás lesz és megvastagszik, valamint vaszkularizáltsága romlik. A vércukorszint ingadozások, illetve a inzulinszintek hatása legjobban a bolyhok arteriae villisiae rendszerén követhető nyomon, ahol a kedvezőtlen feltételek mellett az érelágazások száma csökken, illetve a érfal megvastagszik. A placenta vaszkularizációjának vizsgálata egyre nagyobb teret nyer, mivel magzati növekedési restrikció során a Doppler vizsgálattal mérhető uteroplacentális keringés eltérései és a magzati keringés redisztribúciója későn és kevésbé érzékelhetően jelentkezik.

Napjainkban a méhen belüli restrikcióval (IUGR) és diabetes mellitus-szal szövődött terhességek előfordulási gyakorisága egyre növekvő tendenciát mutat, ezért egyre nagyobb szerep jut az ultrahangnak a patológiás terhesek kiszűrésében, nyomon követésében és a

perinatális morbiditás, mortalitás csökkentésében. Vizsgálatunkban a placenta vaszkularizációját vizsgáltuk 3-DPD technika és VOCAL program segítségével normál és kóros (diabetes mellitus-szal (GDM/T1DM) és IUGR-ral szövődött terhességek) terhességekben. A Szegedi Tudományegyetem Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikájának járóbeteg ambulanciáján 2011 és 2013 között megjelent terheseket vontunk be a vizsgáltunkba.

4. A vizsgálatunk célja a következők voltak:

I. GDM/T1DM

1. A placentális 3-DPD indexek kiértékelése a második és harmadik trimeszterben szénhidrát anyagcserezavarral szövődött (GDM és T1DM) terhességekben.
2. A 3-DPD indexek változásának vizsgálata a terhességi kor (GA) függvényében.
3. Azon hipotézis vizsgálata, mely szerint az arteria uterina/umbilicalis 2-D color Doppler (2-DCD) indexek és a placentális 3-DPD indexek között összefüggés van mind a T1DM és GDM, mind a kontroll csoport tekintetében.

II. IUGR

1. A placentális 3-DPD index vizsgálata második és harmadik trimeszterben IUGR-ral szövődött terhességekben.
2. Konvencionális arteria uterina/umbilicalison mért 2-DCD indexek és a 3-DPD indexek közötti összefüggések vizsgálata IUGR-ral szövődött terhességekben.
3. A graviditás, paritás és pre-gesztációs BMI hatása a vaszkularizációs változásokra.
4. Perinatális komplikációk vizsgálata IUGR-ral szövődött terhességekben.

5. Anyag és módszerek

5.1. GDM/T1DM diagnózisa

A GDM és T1DM diagnosztikájában az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kritériumrendszerét vettük alapul, mely a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlásával megegyező. Vizsgálatunkban a cukorbetegség megállapítására a terhesség 24-28. hete között történő orális cukor terheléses vizsgálatot (OGTT) használtuk:

egy 8 órás éhezési periódust követően a terhesnek 75g glükóz oldatot kellett elfogyasztania. Az OGTT a diabétes-t kiszűrő és diagnosztizáló vizsgálatként alkalmazzák.

Az anyai vér mintákban (a mintául szolgáló kémcső kálium-oxalátot és nátrium-fluoridot/ Na2 EDTA tartalmazott) lévő glükóz szintjét a nulladik perc és két óra elteltével mértük. A GDM diagnózisa felállítható, ha:

a, az éhgyomri vércukorszint $\geq$ 7 mmol/l vagy

b, az éhgyomri glükózszint normál, de a postprandiális 120 perces érték $\geq$ 7,8 mmol/l vagy

c, a random glükóz szint, amit különböző időpontokban mérnek $\geq$ 11,1 mmol/l. Olyan nőknél, akiknek a terhességük előtt már DM diagnosis fennállt, nem végeztük el az OGTT-t, hanem étrendi tanácsokkal láttuk el őket.

A GDM szempontjából magas rizikójú terheseknél a terhességük 12-16. hete között korai OGTT-t végeztünk és amennyiben az eredmény határérték alatt volt, a gesztáció 24-28. hete között megismételtük a vizsgálatot. Hazánkban azon terheseknél, akik nem mutatnak magas rizikót GDM tekintetében, terhességük 24-28. hete között végzünk OGTT-t.

5.2. Az IUGR diagnózisa

Az IUGR diagnosztikájában az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium (ACOG) ajánlásával szinkronban, a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium protokollját követjük. Azt a magzatot tekintjük növekedésében restrikciósnak (IUGR), akinek a becsült súlya a nemének és korának megfelelő standard 10 percentilis alatt van.

5.1.1. GDM/T1DM

A terheseket két csoporba osztottuk:

I. nem patológiás kontroll csoportra (n=113) és

II. egy eset csoportra, melyhez a diabetes-szel szövődött terhesek két alcsoportja tartozott (n=99):

II. a, T1DM (n=43) és

II. b, GDM (n=56).

Kizáró oknak számított az ikerterhesség, megvastagodott tarkóredő ($\geq$3mm) a terhesség 11+0 és 13+6 hete között, magzati vagy az 1 havi utánkövetési újszülöttkori

strukturális vagy kromoszómális rendellenességek, a placenta nem megfelelő elhelyezkedése (placenta praevia), hátsó falon tapadó méhlepény, bevallott drog-, alkohol-, nikotin és túlzott koffein fogyasztás, keringésjavító gyógyszerek (oxerutin, kálcium dobesilate), illetve ha nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot. Szisztémás betegséggel (autoimmun betegség, vasculitis, haemophylia, thrombophylia, hypertonia, HIV fertőzés, stb.) szövődött cukorbetegség, illetve kóros HgA1C érték.

5.2.1. IUGR

A terheseket két csoportba soroltuk: nem patológiás kontroll csoportba (n=171) és IUGR csoportba (n=52). A kizáró okok megegyeznek a GDM/T1DM vizsgálatban foglaltakkal (4.1.1.) diabetes mellitus diagnózissal kiegészítve. A hátsó falon tapadó lepény nem tartozott a kizárási kritériumok közé.

5.3. Hagyományos kétdimenziós (2-D) és color Doppler vizsgálatok

A terhességi kor (GA) meghatározása az utolsó menstruációs ciklus első napjának megállapítása alapján és/vagy a terhesség 10. hetében történő ultrahang biometria (ülőmagasság és biparietális átmérő) figyelembe vételével történt. Ha a különbség több, mint 10 napnak adódott, akkor a GA meghatározása az ultrahang mérés alapján történt. Először egy hagyományos 2-D-s elemzés szolgáltatott adatokat a magzat helyzetéről és tartásáról, testmozgásáról, a placenta elhelyezkedéséről és a köldökzsinór eredéséről. Alapértelmezett beállításként a 2-D-s vizsgálatnál a „Obstetrics /2-3 trimeszter” beállítást használtuk minden esetben. Ezen vizsgálatot egy magzati biometria követte, mely a biparietális távolságot, fejkörfogatot, haskörfogatot és a combcsont hosszát foglalta magában. A magzati súlyt az ultrahang gép a Hadlock B-féle formula segítségével határozta meg. Az arteria uterina és umbilicalis konvencionális 2-D color Doppler vizsgálatát is elvégeztük és az áramlás S/D hányadosát és rezisztancia indexét (RI) számítottuk ki az RI=S–D/S képlet alapján, ahol is az S a maximális szisztolés sebesség és a D a minimális telediasztolés sebesség. Mindemellett a pulzatilis indexet (PI) is mértük a PI=S-D/átlag sebesség képletének segítségével. Ezen indexeket az ultrahang gép kijelzőjén található adatokról olvastuk le.

5.4. A placenta háromdimenziós (3-D) ultrahang vizsgálata

A 3-DPD ultrahang, valamint a kvantitatív 3-DPD hisztogram analízis a placenta vaszkularizációjának és vérellátásának kvantitatív és kvalitatív értékelését teszi lehetővé.

5.4.1. Háromdimenziós power Doppler (3-DPD) ultrahang

A 3-DPD ultrahang vizsgálat ábrázolni tudja az intraplacentáris erek karakterisztikáját, nevezetesen az erek denzitását, elágazódását és átmérő változásait. A 3-DPD ultrahang vizsgálatot alkalmasabbnak tartjuk a 2-D power Doppler (2-DPD) módszerrel szemben a placentában található másodlagos és harmadlagos erek megítélésében.

5.4.2. Kvantitatív háromdimenziós power Doppler (3-DPD) hisztogram analízis

A 3-D-s mérés volumenkép adatai "voxelek" apró egységeiből álló adathalmazból adódnak össze. A voxelek a szürke és színesskála összes információjával rendelkeznek egy 0-100-ig terjedő intenzitási skálának megfelelően. Ezen értékek alapján ez a fajta mérési rendszer 3-DPD-s mutatókhoz juttat hozzá, melyekkel az ereket és az áramlást tudjuk jellemezni.

a, vaszkularizációs index (VI): ami a színes voxel/teljes voxel arányra utal, a tanulmányozott területen a színes voxelek számát méri, ami a kérdéses területen megtalálható vererek számát hivatott feltüntetni és azt százalékos számban megjeleníteni (vaszkularitás).

b, flow index (FI): ami az összes színes voxel közül az átlagos színértéket képviseli és az átlagos véráramlás intenzitását mutatja meg egy 0-100-ig terjedő skálán (placenta véráramlása, mértékegység nincs).

c, vaszkularizációs flow index (VFI): ami a súlyozott színes voxel/teljes voxel arányra utal, egyesítve mindezt az erek meglétéről (vaszkularitás) és a szállított vérsejtek mennyiségéről (áramlás) szerzett információval. Ez az érték 0-100 között lehet (mértékegység nincs).

5.5. Térfogat meghatározás

A placentális térfogatok és a 3-DPD indexek meghatározására használt leképezett képek a vizitek alkalmával történtek. Mindegyik mintát 3-D-s képalkotó módszerrel vizsgáltuk, ahol is a color és grey-scale értékekkel kapcsolatos információkat dolgoztuk fel és egyesítettük, hogy azok így egy 3-D-s képet alkossanak. Széli elhelyezkedésű placenta esetén annak érdekében, hogy megfelelő képeket kapjunk, a hasi transzducert enyhén dőlt állapotba pozícionáltuk. A PD ablakot a placenta fölé helyeztük, hogy az leképezze az érrendszert a bazálistól a chorion lemezekig. Gyors, mentési beállítást használtunk, hogy elkerüljünk az anyai vagy magzati mozgásból adódó bármilyen nemű artefaktumot. A 3-D-s statikus térfogati-dobozt a köldökzsinór eredésénél található legjobban vascularizált terület fölé

helyeztük. A leképezés szögét a maximális 70º-ra állítottuk be. A térfogati leképezést kb. 5-15 másodperces intervallumokban készítettük anyai apnoe és a magzat nyugalmi állapota idején.

5.6. A power Doppler (PD) indexek kiszámítása

A lementett képeket a későbbiekben a VOCAL program segítségével elemeztük ki. A képek multiplanáris módban lettek lementve. Az általunk használt szonobiopszia *(Mercé-típusú szonobiopszia)* egy reprodukálható és hiteles módszer. Azáltal, hogy az érrendszerről reprezentatív mintát ad, az egész terhesség során alkalmazható, szemben egyéb olyan módszerekkel, ahol az egész placentát kell megjeleníteni.

5.7. Statisztika

5.7.1. Statisztikai analízis módszerek a GDM/T1DM csoportokban

A statisztikai analízist a Windows 17.0 verzió számára készített SPSS programmal végeztük. A sorozatos változókat medián±standard deviációként fejeztük ki. A három alcsoporttól (T1DM vs. GDM vs. kontroll csoport) függő sorozatos változók összehasonlítására a Kruskal-Wallis tesztet használtuk, míg a két alcsoport (T1DM vs. GDM) közötti összehasonlítást a Mann-Whitney-U teszt segítségével készítettük el. A kategórián belüli változók egyváltozós összehasonlítását $\chi 2$ teszttel végeztük. A GA-tól függő lineáris regressziós együttható értékeit és egyenleteit is kiszámítottuk a VI, FI, és VFI indexekhez, mind a diabeteses, mind a kontroll csoport számára. A GA-nak megfelelő placentális indexek (25, 50, 70 percentilis) eloszlását megterveztük és a diabeteses terhességek számára a várható értékeket is kiszámítottuk. A placentális 3-DPD indexek (VI, FI, VFI) és a 2-DCD indexek (arteria uterina/umbilicalis PI) közötti kapcsolatot Spearman féle rangkorreláció alapján határoztuk meg.

5.7.2. Statisztikai analízis módszerek az IUGR csoportban

A statisztikai analízist a Windows 17.0 verzió számára készített SPSS programmal végeztük. Egy variancia elemzést (ANOVA) is végeztünk azon célból, hogy megvizsgáljuk a 3-DPD indexek kapcsolatát a graviditással, paritással és a pre-gesztációs testtömeg index-szel (BMI). A Mann–Whitney *U* tesztet, a *t* tesztet és a *z* score-t használtuk fel arra, hogy az IUGR betegek és a kontroll csoport közötti 3-DPD indexeket (VI, FI, VFI); a becsült magzati súlyt, születési súlyt és születési hosszt; a szülés módját; intrauterin komplikációk előfordulását; neonatális intenzív osztályra szállítás arányát; az Apgar értékeket az 1., 5. és 10. percben és a köldökzsinór artériás pH-t hasonlítsuk össze. A $p \leq 0{,}01$ eredményt statisztikailag

szignifikánsnak tekintettük. Egy kvantilis regressziós módszert alkalmaztunk arra, a terhesség, szülés és pre-gesztációs BMI index miként befolyásolja a 3-DPD-s indexeket (VI, FI, VFI). A placentáis 3-DPD indexek (VI, FI, VFI) és a 2-DCD indexek (arteria uterina/umbilicalis PI, RI) közötti kapcsolatot Spearman féle rangkorreláció alapján határoztuk meg.

6. Eredmények

6.1. GDM/T1DM

A terhességek jellemzői a következők voltak [GDM (n=56), T1DM (n=43), kontroll csoport (n=113)]: az anya életkora (évek) (átlag±S.D.): [GDM (33±5,1), T1DM (32±5), kontroll csoport (30,7±5,4)], a gesztáció heteinek száma (hét) (átlag±S.D.): [GDM (30^{+7}±6^{+4}), T1DM (31 ±7^{+4}), kontroll csoport (28^{+4} ±5^{+5})], becsült magzati súly (gramm) (átlag±S.D.): [GDM (1723±1007), T1DM (1737±1222), kontroll csoport (1223±195,1)]. A Kruskal-Wallis teszt alapján (p>0,05) a kontroll, GDM és T1DM csoportok között nem mutatható ki szignifikáns eltérés. A két diabéteszes alcsoport között az ultrahang alapján becsült magzati súly nem különbözött logisztikus regressziós analízisben a gesztációs kor és a placentáris 3-DPD indexek (p>0.05) tekintetében.

A vizsgált csoportokban a következő indexek voltak a placentális vaszkularizációs paraméterek: VI (átlag±S.D.): [GDM (5,30±3,88), T1DM (4,81±3,72), kontroll csoport (10,26±6,73), p<0,001], FI (átlag±S.D.): [GDM (36,71±7,18), T1DM (36,86±10,44), kontroll csoport (44,83±8,47), p<0,001]; VFI (átlag±S.D.): [GDM (2,12±1,58), T1DM (2,02±1,87), kontroll csoport (4,94±3,73), p<0,001)]. A Kruskal-Wallis tesztek kimutatták, hogy diabeteses terhes nők esetén mindhárom placentális index szignifikánsan csökkent a kontroll csoporttal történő összevetésben (p<0,001 mindegyik indexnél). A placentális indexek egyike sem mutatott szignifikáns különbséget a T1DM és GDM terhességek között (p>0,05). A többváltozós logisztikus regressziós analízis kimutatta, hogy egy előrehaladottabb terhességi korban a GDM előfordulási esélyei megnőnek [p<0,001, korrigált esély-hányados (adjusted odds ratio-AOR): 1,1 (95% megbízhatósági tartomány (Confidence Interval-CI):1,07-1,16)] alacsonyabb FI [p<0,001, AOR: 0,88 (95%CI: 0,85-0,93)], vagy magasabb GA és alacsonyabb VI [p<0,001, AOR: 0,83 (95%CI: 0,77-0,94)], vagy magasabb GA és alacsonyabb VFI [p<0,001, AOR: 0,63 (95%CI: 0,51-0,77)]. Ha az összes 3-DPD index alacsony [FI: p<0,001, AOR: 0,91 (95% CI: 0,87-0,94)]; [VFI: p<0,001, AOR: 0,64 (95% CI: 0,55-0,75)]; [VI: p<0,001, AOR: 0,83 (95% CI: 0,77-0,89)] a terhesség későbbi szakaszában,

akkor annak a kockázata is jelentősen nagyobb, hogy a terhesség bármilyen típusú diabetes-szel szövődjön [p<0,001, AOR: 1,10 (95% CI: 1,06-1,14)].

A placentális 3-DPD indexeket a GA-val összefüggésben a kontroll és a diabeteses csoport között is vizsgáltuk. A kontroll csoport eseteiben a VI, FI, VFI és a GA közötti lineáris regressziós egyenletek a következők voltak: FI=47,82+(-0,13*GA); r=0,123, p<0,001; VI=14,67+(-0,20*GA); r=0,288, p<0,001; VFI=7,44+(-0,11*GA); r=0,233, p<0,001. A GA előrehaladtával az összes 3-DPD index enyhén csökkent, de ez matematikailag egy állandó értéket képviselt végig a terhesség alatt. Diabeteses terhes nőknél az alábbiak voltak a lineáris regressziós egyenletek: FI=43,41+(-0,23*GA); r=0,182, p=0,07; VI=6,93+(-0,06*GA); r=0,012, p<0,25; VFI=3,24+(-0,04*GA); r=0,164, p=0,107. A T1DM és GDM csoportokban az egyenletek nem különböztek jelentős mértékben egymástól és az egyenletek paraméterei a kontroll csoporttal való összevetésben szignifikánsan eltérőek voltak.

A Spearman-féle rangkorreláció (p<0,01) által meghatározott placentális 3-DPD indexek és a 2-DCD indexek (arteria uterina/umbilicalis PI, RI) között nem volt összefüggés.

6.2. IUGR

Demográfiai és szülészeti jellegzetességeket vizsgáltunk [kontroll csoport (n=171), IUGR (n=52)]. A placenta elhelyezkedés [(kontroll csoport: mellső fali: 97 (56,7%), p=0,23; hátsó fali: 74 (43,3%), p=0,22) vs. (IUGR: mellső fali: 29 (55,8%), p=0,23; hátsó fali: 23 (44,2%) p=0,22)] és 1 perces Apgar értékek (átlag ± SD) [kontroll csoport: (8,9 ± 2,3) vs. IUGR: (9,0 ± 1,4) p=0,12]) tekintetében nem volt szigifikáns eltérés a csoportok között. Graviditás [kontroll csoport: < 3: 123 (71,9%), ≥3 : 48 (28,1%) vs. IUGR: (<3: 28 (53,8%), ≥3: 24 (46,1%), p=0,01], paritás [kontroll csoport: (< 3: 87 (83,6%), ≥3: 17 (16,4%), vs. IUGR: (<3: 26 (76,4%), ≥3: 8 (23,6%) p=0,01], pre-gesztációs BMI (átlag ± SD.) [kontroll csoport: (22,1 ± 2,5) vs. (IUGR: (21,9 ± 1,5) p=0,01], köldökzsinór artéria pH-ja (átlag ± SD): [kontroll csoport: (7,2 ± 0,2) vs. IUGR: (6,9 ± 1,6), p=0,01], és 5 valamint 10-perces Apgar értékek (átlag ± SD.): [kontroll csoport: (9,3 ± 1,3; 9,5 ± 0,8) vs. IUGR: (9,7 ± 0,9; 9,8 ± 1,0), p=0,01] szignifikánsan különböztek.

A kontroll csoporttal történő összehasonlításban az IUGR csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a 3-DPD indexek (VI, FI, VFI) értékei. [VI (medián (interkvartilis range) %): kontroll csoport: 10,1 (8,6-10,9), IUGR: 3,7 (3,2-4,2), p=0,001; FI (medián (interkvartilis range)): kontroll csoport: 45,1 (44,1-53,1), IUGR: 40,0 (39,7-42,5), p=0,0012;

VFI (medián (interkvartilis range)): kontroll csoport: 4,8 (4,4-5,3), IUGR: 2,2 (2,1-2,4), p=0,0001]. Megvizsgáltuk a paritás, graviditás és pre-gesztációs BMI placentális vaszkularizációra kifejtett hatását is. A kvantilis regressziós analízis alapján a graviditás, paritás és pre-gesztációs BMI nem volt lényeges hatással a VI, FI és VFI értékekre (p>0,01), de a kontroll és IUGR csoport között szignifikáns különbséget ki lehetett mutatni a VI, FI és VFI értékekben (p<0,01).

Az IUGR csoportban 12 újszülöttnél (23,1%), valamint a kontroll csoportban 12 újszülöttnél (7,0%) fordult elő perinatális komplikáció (p=0,01). Az IUGR betegeknél 16 csecsemőnél (30,8%), a kontroll csoportban pedig 13-nál (7,6%) volt szükség újszülött intenzív osztályon történő ápolásra (p=0,01). Az esetcsoportban a terhesség átlagos hossza 38,4 hét volt (interkvartilis range: 37,3–39,1 hét) és 39,1 hét (interkvartilis range: 38,1–40,0; p=0,2) a kontroll csoportban. Az esetcsoportban az átlagos születési súly 2674,4 ± 752,1 g, míg a kontroll csoportban 3351,9 ± 522,4 g volt (p=0,01). Az esetcsoportban az átlagos születési hossz 46,5 ± 3,4 cm, míg a kontroll csoportban 49,6 ± 2,45 cm volt (p=0,01). Az IUGR-ben szenvedőknél a terhességük 30-38. hete között becsült magzati súly átlagos z-score -2,9 volt és ez azt jelzi, hogy az IUGR betegeknél a becsült magzati súly a kontroll csoport átlagához képest alacsonyabb volt, majdnem a normál háromszorosával. A Spearman-féle rangkorreláció (p<0,01) által meghatározott placentális 3-DPD indexek és a 2-DCD indexek (arteria uterina/umbilicalis PI, RI) között nem volt összefüggés.

7. Megbeszélés

7.1. GDM/T1DM

Normál terhességeknél nem találtunk összefüggést a 3-DPD indexek és a GA között. A terhesség során a VI, FI és VFI indexek állandóak voltak. **A terhesség második és harmadik trimeszterében a GDM/T1DM lepényi angiogenezisre kifejtett hatását ultrahanggal a mi munkacsoportunk vizsgálta először a világon.** Diabetes-szel szövődött terhességeknél a 3-DPD indexek csökkenő tendenciája volt kimutatható. A VI, FI és VFI értékek tekintetében voltak átfedések a kontroll és a diabeteses csoport között, ezért a 3-DPD indexek nem diagnosztikusak a diabetesben. A T1DM-mel és GDM-mel szövődött terhességek méhlepény érhálózatának kvantitatív változásai nincsenek egyértelműen leírva. Diabeteses terheseknél a csökkent placentális VI és VFI összefüggésbe hozható a gátolt

angiogenezissel, az arteriolák csökkent számával és az erek hipertrófiás falával. A csökkent FI érték egy szűkebb belső vaszkuláris átmérőre utal.

A diabetes mellitus-szal összefüggésbe hozható eltérő placentális változások a gesztációs kortól függnek. A terhesség második felében a vaszkulopatia rontja a méhlepényben a véráramlást, főként rossz glikémiás egyensúly meglétekor. Diabetes esetén a csökkent placentális véráramlás (FI) okai a következők: a spirális artériák nem megfelelő nyitása, akut atherosis, az intervillosus tér volumen csökkenése, villus ödéma és duzzadt villusok miatt. A GDM kapcsolatba hozható a csökkent érelágazódással, gyengébb tekeredéssel és mérsékelt vaszkuláris átmérővel. A placentális vaszkulatura megváltozása a méhlepény csökkent funkciójához vezet. Mivel a T1DM és GDM esetén a placenta volumene és súlya növekedik (a placentális parenchymás és villus szövet térfogata nagyobb, mint nem diabéteszes normál terhességek során), ezáltal a volumen egységhez képest a VI is arányosan kisebb lesz.

Az uteroplacentális keringést az arteria uterina és umbilicalis áramlásmérésével lehet nyomon követni. Vizsgálatunk alátámasztja más kutatócsoportok eredményeit is atekintetben, hogy a GDM nem idéz elő változásokat az uterinális és umbilicális áramlásban. Diabetesben az umbilicális artéria megnövekedett vérellátási rezisztenciája csak egy kései kórjelzője a méhlepényben található ischaemiás vaszkuláris elváltozásoknak, ezért a hagyományos és indirekt uteroplacentális ultrahangos vizsgálathoz hozzávettük a placentális mikrocirkuláció elemzését.

Vizsgálatunkban a “Mercé-típusú szonobiopsziát” egy kifinomult, hiteles módszerként alkalmaztuk, ahol mind az intra-observer, mind az inter-observer hibák kisebb mértékűek. Ezt a módszert nem csupán az első trimeszter során lehet használni, amikor a magas kockázatú terhességekben bekövetkező rendellenességek túlnyomó többsége még ki sem fejlődött, hanem a második és harmadik trimeszterben is.

A reprodukálhatósággal kapcsolatos tanulmányok kimutatták, hogy a placentális mikrocirkuláció szonobiopsziás mérése megfelelő lehet, amikor hosszú távon akarunk placentális indexeket mérni (a gesztáció 10-ik és 41-ik hete között). A terhesség végéig ultrahanggal látótérbe tudjuk hozni a köldökzsinór eredésnek a helyét. A második trimeszter kései szakaszától lehetetlen a méhlepényt tökéletesen látni a méh hátsó falán, ezért a hátsó falon tapadó méhlepénnyel rendelkezőket kizártuk. Ráadásul a magzati csontváz mineralizációjának növekedése csökkenti az ultrahangos vizsgálat hatásosságát az árnyékképződés miatt.

Kutatásunkban a T1DM-szal szövődött terheseknek nem volt egyéb mikrovaszkuláris megbetegedése, mint például retinopathia vagy nephropathia, bár a magzati méhlepény erei drámai változást mutattak a VI, FI és VFI értékekben.

Vizsgálatunk során a legjobban vaszkularizált placenta területet (a köldökzsinór eredésénél) vizsgáltuk összevetve azt egy standard volumen egységgel. A vaszkularizáció legpontosabb mérési módszereként szonobiopsziát alkalmaztunk. A szonobiopszia során mért placentális 3-DPD indexek egyértelműen csökkenő tendenciát mutatnak a diabeteses anyák későbbi terhességi heteiben. Ráadásul, méréseink azt is bizonyítják, hogy a köldökzsinór eredéséhez közeli placentális területnek a vaszkularizációja normál terhességben állandó, ami majd a glükóz metabolizmus zavara miatt romlani fog. Azonban szignifikáns különbséget nem figyelhetünk meg azon esetek között, ahol is a diabetes már előzőleg (T1DM és GDM), vagy a terhesség közepén illetve végén alakul ki.

7.2. IUGR

Az IUGR-ral szövődött és a kontroll csoportba tartozó terhesek nem tértek el jelentős mértékben az anyai életkor, a terhesség időtartama a vizsgálat idején, az 1 perces Apgar érték és a placenta elhelyezkedésének tekintetében. Ez a megállapítás azt jelzi, hogy ezek a tényezők a terhesség folyamán nincsenek hatással az artériák állapotára vagy az angiogenesis mértékére.

Az IUGR-ral szövődött terhes nők körében a császármetszés gyakorisága lényegesen nagyobb volt, mint a kontroll csoport tagjai körében.

Az Apgar értékek csökkentek az összes 3-DPD index-szel egyetemben, viszont az 5 és 10 perces Apgar értékek a VI, FI és VFI tekintetében szignifikáns eltérést mutattak, ami a méhen belüli restrikcióban szenvedő újszülöttek gyenge posztnatális alkalmazkodásával magyarázható. Posztnatálisan olyan komplikációk merültek fel (ami a placentális hypoxiával hozható összefüggésbe), mint például hypothermia, hypoglikémia, polychythemia, hyperviszkozitás, légzési problémák és a méhen belüli restrikcióban szenvedő újszülöttek többször igényeltek neonatális intenzív osztályos kezelést. Mindhárom 3-DPD indexben történő csökkenés szignifikáns volt. A VFI az esetleges komplikációk legérzékenyebb indikátora. Mi azonban az FI használatát ajánljuk a perinatális komplikációk tekintetében kockázatosabb IUGR-ral szövődött terhességek kiszűrésére, mert ezt a paramétert egyéb tényezők, mint például a gépi beállítások kevésbé befolyásolják. A három vaszkularizációs

index közül az FI rendelkezik a legalacsonyabb variációs együtthatóval és a legkisebb mértékű intra-observer/inter-observer hibával.

Vizsgálatunk alátámasztja azon hipotézisünket, mely szerint a méhlepény elhelyezkedése nincs szignifikáns hatással a placentális vaszkularizációs indexekre. Méhlepény tapadási anomáliával és morfológiai rendellenességgel rendelkező eseteket kizártunk a jelen tanulmányból, mert ezen terhességeket az elégtelen vérkeringés már a terhesség kezdetétől befolyásolhatja és ez kihatott volna a megállapításainkra.

8. Konklúzió

A placenta vaszkularizáció 3-DPD-s vizsgálata újfajta betekintést adhat a normális és abnormális fetoplacentális haemodynamikába. Patológiás (diabéteszes és növekedésben gátolt) terhességek esetén a placentális 3-DPD indexekben szignifikáns csökkenés mérhető, alkalmazva a 3-D-s szonobiopsziát, ami egy megalapozott alternatíva a placentális érhálózat vizsgálatában prenatalis korban *in vivo*, amikor a teljes méhlepény megjelenítése nem valósítható meg, illetve szövettani vizsgálata nem végezhető el. A rizikó terhességek kiszűrésében a 3-DPD indexekkel történő megváltozott placentális vaszkularizáció kiértékelése hasznos lehet, azonban az egyéb terhességi jellegzetességek és a 3-DPD indexek közötti kapcsolatról még további vizsgálatok szükségesek azért, hogy a módszer hatékonyságát a patológiás terhességek komplikációinak pontos meghatározásában is megítélhessük.

A későbbiekben szeretnénk a jelen vizsgálati metódust tovább folytatni, fejleszteni és minden erőnkkel elősegíteni azt, hogy ezen vizsgáló módszer először csak klinikai központokban, majd a későbbiekben a megyei kórházak központjaiban hozzáférhető legyen és ez a metódus hozzásegítse mint szűrőcentrum a hagyományos módon kiszűrt rizikóterhességek szűrési lehetőségét, mellyel biztosan állíthatjuk, hogy az eredmények értékelésével és azt a mindennapi gyakorlatba való átvitellel javítani tudjuk a perinatális morbiditási és mortalitási eredményeket. Ezen esetleges centrumok kialakításához munka csopotunk minden segítséget szeretne megadni és bízom benne hogy egyszer a terhesgondozási protokoll részévé is válhat a tudományos vizsgálati eredményeink alapján ezen szűrési módszer. Amennyiben ezt sikerülne Magyarországon megvalósítani, úgy a terhesgondozás metodikájában és színvonalában Európában úttörő szerepet tölthetnénk be.