

Doktori (Ph.D.) értekezés

dr. Gyarmati Béla

A császármetszés növekvő arányának orvosi és társadalmi okai

(Akut fázis reakció és vasanyagcsere változások  
szülés és nőgyógyászati műtétek során)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar,  
Egészségtudományi Doktori Iskola  
Pécs, 2010

Doktori Iskola vezetője: prof. Bódis József egyetemi tanár  
Programvezető: prof. Bódis József egyetemi tanár  
Témavezető: prof. Bódis József egyetemi tanár



Tartalomjegyzék	3
Rövidítések jegyzéke	5
Előszó	6
1. Bevezetés	8
1.1. A császármetszés	8
1.1.1. Egészségi állapoton alapuló javallatok	8
1.1.2. Császármetszés anyai kérésre	11
1.2. Akut fázis reakció, szülés és nőgyógyászati műtétek	13
1.2.1. Akut fázis reakció	13
1.2.2. A citokinek	15
1.2.3. Az akut fázis reakció jelentősége nőgyógyászati beavatkozások során	21
1.2.3.1. Citokinszintek szülés során	22
1.2.3.2. Citokinszintek műtétek kapcsán	23
1.3. Hepcidinszintek szülés és nőgyógyászati hasi műtétek során	25
1.3.1. A vasanyagcsere	25
1.3.2. A hepcidin	28
1.3.3. A hepcidinszinteket érintő változások szülés és nőgyógyászati beavatkozások során	32
2. Célkitűzések	34
3. Módszerek	35
3.1. A császármetszés kockázatát befolyásoló tényezők vizsgálata	35
3.1.1. Adatgyűjtés	35
3.1.1.1. Uzsoki utcai kórház adatai	35
3.1.1.2. Hazai kórházak adatai	35
3.1.2. Adatelemzés	36
3.1.2.1. Az Uzsoki utcai kórház adatainak elemzése	36
3.1.2.2. A hazai kórházak adatainak elemzése	37
3.2. Citokinszint vizsgálatok	37
3.2.1. Vizsgált populációk	37
3.2.1.1. Szülők vizsgálata	37
3.2.1.2. Nőgyógyászati műtéten áteső nők vizsgálata	37
3.2.2. Citokinszintek meghatározása	39
3.2.2.1. Mérés elve	39
3.2.2.2. Mérés menete	40
3.2.2.3. Az eredmények kiszámítása	41
3.3. Vasanyagcsere-vizsgálatok	42
3.3.1. Vizsgált populációk	42
3.3.2. Rutin laboratóriumi vizsgálatok	42
3.3.3. Hepcidinszint mérése	42
4. Eredmények	44
4.1. A császármetszésre hajlamosító tényezők vizsgálata	44
4.1.1. Intézetünkben az elmúlt 10 évben vezetett szülések adatai	44

4.1.2.	Hazai kórházak egy évtizedes adatai	46
4.2.	Gyulladásos válasz vizsgálata	49
4.2.1.	Gyulladásos citokinszintek szülést követően	49
4.2.2.	Gyulladásos citokinszintek nőgyógyászati műtétek után	52
4.3.	Vasháztartás	54
4.3.1.	A vasháztartás jellemzése szülést követően	54
4.3.2.	A vasháztartás jellemzése nőgyógyászati műtétek után	56
5.	Megbeszélés	59
5.1.	A császármetszést befolyásoló tényezők	59
5.1.1.	A császármetszést befolyásoló tényezők az Uzsoki utcai kórházban	59
5.1.2.	A császármetszést befolyásoló tényezők a hazai kórházakban végzett felmérésünk alapján	63
5.2.	Gyulladásos válasz vizsgálata	66
5.2.1	A szülés módjának hatása a gyulladásos válaszra	66
5.2.2.	A gyulladásos válasz nőgyógyászati műtétek után	68
5.3.	A hepcidinszint vizsgálata	70
5.3.1.	A hepcidinszint vizsgálata szülések után	70
5.3.2.	A hepcidinszint nőgyógyászati műtétek után	72
	Tézisek	73
	Összefoglalás	74
	Summary	75
	Irodalomjegyzék	76
	Ábrák és táblázatok jegyzéke	82
	Saját közlemények jegyzéke	84
	Köszönetnyilvánítás	87

## Rövidítések jegyzéke

APP	akut fázis fehérje
ACTH	adrenocorticotrop hormon
BLD	detektálhatósági szint alatti
CRP	C-reaktív protein
DIC	diszeminált intravascularis coagulatio
EPO	eritropoietin
GCSF	granulocita-koloniasztimuláló faktor
GM-CSF	granulocita-makrofág kolóniasztimuláló faktor
HCV	hepatitis C vírus
HIV	humán immundeficiencia vírus
IFN	interferon
IL	interleukin
ITN	intratrachealis narcosis
MCP-1	makrofág inflammatorikus protein-1 $\beta$
MIP-1	makrofág gyulladási fehérje -1 $\beta$
NIC	Neonatalis Intenzív Centrum
OR	esélyhányados
RES	retikuloendoteliális rendszer
RFU	relatív fluoreszcencia-egység
SIRS	szisztémás gyulladási válaszreakció szindróma
sTfR	szolubilis transzferrin receptor
TNF	tumor nekrosis faktor
TSH	pajzsmirigystimuláló hormon

## Előszó

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház szülész-nőgyógyász szakorvosaként, mint ahogy a szakterületen dolgozó kollégáim, én is naponta találkozom olyan megoldandó feladatokkal, amelyek azonnali döntéshozatalt igényelnek. Az egyik gyakori kérdés a szülésvezetés módjára vonatkozik. Erre a választ az esetek túlnyomó többségében az érvényes szakmai irányelvek, a munkahelyemen alkalmazott gyakorlat és természetesen a tapasztalataim alapján adom meg. A műtéti technikában és a műtéti segédeszközök területén az elmúlt évtizedek során bekövetkező fejlődés eredményeként a szülönők császármetszés kapcsán fellépő morbiditása és mortalitása mára elhanyagolhatóvá vált. A megfelelő javallatok alapján, *lege artis* végzett császármetszés betegeink többségénél nem gyakorol kedvezőtlen hatást az életminőségre és a későbbi családtervezésre. Ha figyelembe vesszük a megváltozott társadalmi és jogi környezetet is, amelynek egyértelmű elvárása a teljesen egészséges anya és újszülött, érthető, hogy a szülész-nőgyógyász egyre könnyebben dönt a császármetszés elvégzése mellett.

Mégis, időről időre felmerül a kérdés: valóban indokolt-e a császármetszések már jelenleg is magas aránya? A császármetszést nem kísérik-e olyan eltérések, amelyek kedvezőtlenül befolyásolják az anyai szervezetben a szülést követően gyors ütemben zajló változásokat, a terhesség utáni adaptációt?

Kutatásaimban olyan kérdésekkel foglalkoztam, amelyekkel gyakorló nőgyógyászként rendszeresen szembesülök. Bár az általam vizsgált területek heterogének, mégis közös bennük, hogy mindegyik komoly gyakorlati jelentőségű a szülészet-nőgyógyászatban.

Először kórházi számítógépes adatbázisok alapján azt elemeztem, milyen tényezők játszhatnak szerepet abban a jelenségben, hogy a császármetszés aránya világszerte, így Magyarországon is dinamikusan emelkedik. Ennek

kapcsán több fontos, a szülészeti gyakorlatot meghatározó tényezőt sikerült azonosítani.

Munkám második részében két szempontból vizsgáltam a szülés módjának az anyai szervezetre gyakorolt hatásait. Egyrészt egy multiplex citokinszint-mérő módszer segítségével elemeztem a steril gyulladás mértékét, másrészt a vasszint-csökkentő hatású polipeptid, a hepcidin szintjét vetettem össze a vasháztartással, a császármetszést illetve a hüvelyi szülést követő harmadik napon. Az alkalmazott technikák arra is lehetőséget adtak, hogy a gyulladásra és a vasháztartás állapotára vonatkozóan nőgyógyászati műtétek után adatokat gyűjtsek.

Kutatásaim során törekedtem elsajátítani azt a szemléletet és gondolkodásmódot, ami a tudományos kérdések feltevéséhez és ezek megválaszolásához elengedhetetlen. Remélem, hogy PhD időszakom befejeztével kritikusabban tudok tájékozódni az orvostudomány, ezen belül a szülészet-nőgyógyászat területén az új, tudományos eredmények között, és hogy mindez orvosi munkám minőségén is tükröződni fog.

## 1. Bevezetés

### 1.1. A császármetszés

#### 1.1.1. Egészségi állapoton alapuló javallatok

A nők évezredek keresztül egyféle módon: hüvelyi úton szültek. Ez azonban sosem volt problémamentes. Egészen a múlt századig a termékeny korú nőknél az egyik vezető halálokot a szüléssel és a gyermekágygal kapcsolatos szövődmények jelentették.

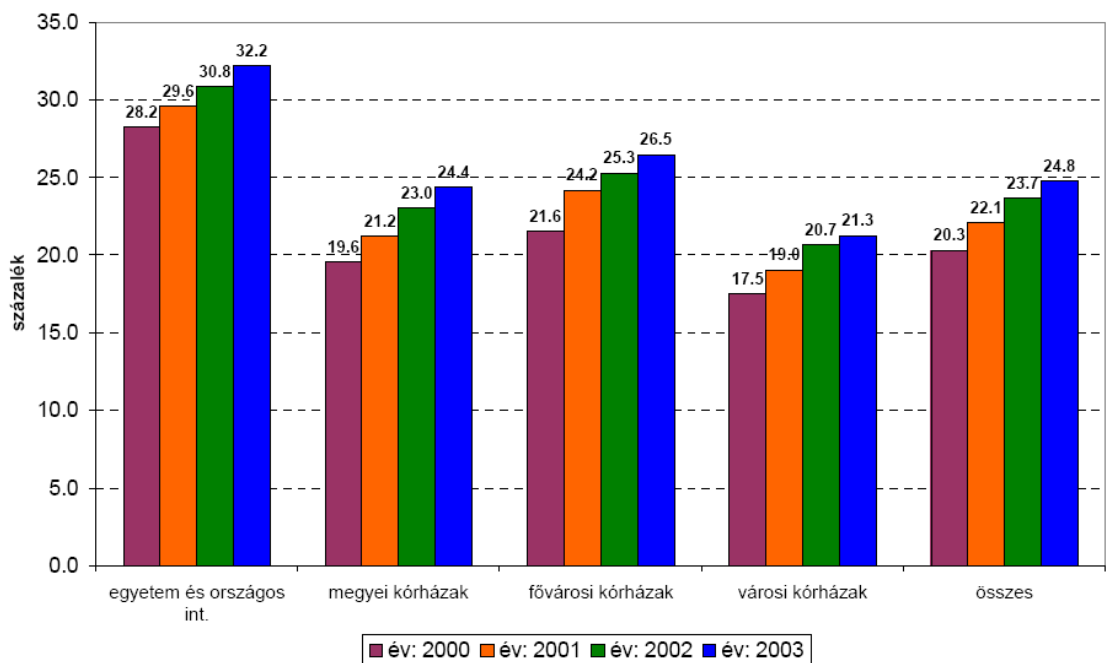
Reménytelen helyzetben, amikor az anya életét már nem tudták megmenteni és az egyetlen cél a magzat életének megőrzése volt, felmerült a császármetszés lehetősége. A beavatkozás elnevezése is ókori eredetre utal. Ezzel kapcsolatban jelenleg három elképzelés uralkodik:

1. Ha az anya a szülés előtt meghalt, egy császári törvény ('lex Cesarea') előírta, hogy az anyaméhből az élő magzatot kivágják.
2. Idősebb Plinius szerint Julius Caesar egyik őse ezen a módon jött világra.
3. A név eredete a 'caedere' (válni ige) és a 'caesar' (császár) szó közötti hasonlatosság.

Bármilyen is legyen a magyarázat, egészen a XX. századig császármetszéssel csupán elhúzódozó, a magzat és az anya életét veszélyeztető szüléseknél csak néha próbálkoztak. A középkori Európában 1500 körül, a hagyomány szerint először, egy svájci hentes, Jacob Nufer, sikeresen elvégezte feleségén ezt az életmentő beavatkozást. Az újkor elejéről csak néhány, szerencsésen végződő esetről van tudomásunk: Christoph Bain 1540-ben, Jeremias Trautmann 1610-ben, majd Marcello Donato végezte el sikerrel a császármetszést. A kétségbeesett próbálkozások azonban rendszerint halálosan végződtek. Ezért érthető, hogy a császármetszést a középkor végén – újkor elején is csak halott anyáknál javasolták [Nemes, 2008]. Magyarországon először 1890-ben fordult elő, hogy az anya és a gyermek is életben maradt a császármetszés után.



Az aneszteziológia, az aszepszis és a műtéti technika fejlődése gyökeresen megváltoztatta ezt a helyzetet. A múlt század hatvanas éveiben már 3 – 5%, a kilencvenes évek elejére az egyetemi klinikákon 15 – 20%, a végére pedig akár már 30% felett volt császármetszések szülésekhezviszonyított aránya. A nem egyetemi intézetek esetében kisebbek az arányok, de a tendencia hasonló [Országos Egészségügyi Pénztár, 2003]. (1. ábra)



1. ábra A császármetszések arányának (%) alakulása intézménycsoportonként. OEP elemzés.

Az indikációk lehetnek abszolútak vagy relatívak: vitális indikációban vagy profilaktikus céllal elvégzett császármetszés [Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium, 2008] (1. és 2. táblázat).

Optimális esetben azonban a császármetszésre nem egy azonnali döntés kapcsán, hanem tervezetten, a már fennálló indikációk alapján kerül sor.

<b>Vitalis javallat</b>	<b>a közvetlen (anyai vagy magzati) életveszély elhárítására kell végezni a műtétet</b>
Anyai javallat	szívelégtelenség, tüdőoedema, súlyos vérzés, DIC.
Magzati javallat	magzati asphyxia (fejbőrvér pH <7,21), köldökzsínór-előesés, elhanyagolt harántfekvés, felszálló fertőzés/magzati pneumonia.
Anyai/magzati javallat	eclampsia, méhruptura / hegsztéválás, placenta praevia, abruptio placentae.

1. táblázat A császármetszések legfontosabb vitális javallatai

<b>Indikáció</b>	<b>Megjegyzés</b>
Medencevégű fekvés	ilyen esetben 50% feletti gyakorisággal, koramagzatoknál 90%-os a császármetszés gyakorisága. A lábtartás és a térdtartás önmagában indok a császármetszésre.
Az egyszerű fartartás.	a császármetszés egyik társjavallatának tekinthető
Koraszülés	1500 g alatt abszolút indikáció
Magzat becsült súlya 3500 g-nál, koponya biparietális átmérője 10 cm-nél nagyobb	
Magzati koponya deflexiója, hiperextenziója	nyaki gerincvelő sérülésének elkerülése érdekében
Lepény tapadási rendellenességei	placenta previa
Nyakra csavarodott köldökzsínór gyanúja	
Előzetes császármetszés	
Anyai betegségei	diabetes mellitus, praeclampsia, belgyógyászati betegségek
Idős először szülő	>35 életév felett
Hosszabb ideje fennálló meddőség után fogant terhesség	terhelő szülészeti anamnézis
Ikerterhesség	különböző (itt nem részletezett) állapotok fennállása esetén
Placenta praevia	37-38. terhességi hét betöltésekor tervezett császármetszés elvégzése
Téaránytalanság	
HIV pozitívitas	HIV pozitív terheseknél elektív császármetszés esetén kb. 60%-kal csökkenthető a HCV transzmissziójának kockázata.

2. táblázat A tervezett császármetszések leggyakoribb javallatai

Tekintve azonban, hogy a fenti táblázatban bemutatott abszolút és relatív indikációk előfordulási gyakorisága nem nőtt olyan mértékben, hogy az indokolná a császármetszéssel terminált terhességek arányának megfigyelt ütemű emelkedését, feltételezhető, hogy mind Magyarországon, mind a fejlett országokban vannak olyan tényezők, amelyek befolyásolják a császármetszés valószínűségét. Ezeket összefoglaló néven 'nem orvosi indikációként' említi a szakirodalom.

### **1.1.2. Császármetszés anyai kérésre.**

A császármetszések egy részében – különösen relatív ellenjavallatok fennállása esetén – az anyai preferencia döntő szerepet játszik. Az ilyen igény háttérében előzetes császármetszés, megelőző szüléssel kapcsolatos rossz élmény, szövődményes jelen terhesség, vagy legtöbbször a szüléstől való félelem állhatnak. A családmodell átalakulásával a gyermekvállalás egyre kevésbé a női lét kiteljesedését jelenti, inkább teljesítendő 'projekt' lesz, amiből 1 – 2, maximum 3 az, amit az élet során lehetőleg tervezhető és fájdalommentes módon abszolválni kell [Penna és Arulkumaran, 2003, Efekhar és Steer, 2000]. Az anyai hozzáállás jelentőségét egy pár éve végzett brit felmérés is igazolta: eszerint Angliában és Walesben a császármetszéssel szülő nők harmadánál (az összes szülőnő 7%-ánál) az anya kérése miatt került sor a műtétre [RCOG, 2001]. Más országokban, így Chilében (ahol a császármetszések aránya már megközelíti a 40%-ot) ez az arány még magasabb [Belzian és mtsai, 1999]. Természetesen a császármetszés a szülésorvos aktív együttműködése nélkül nem képzelhető el. Több vizsgálat történt, ahol azt elemezték, hogy a szakemberek mennyire fogadják el a nem kifejezetten orvosi indikáció alapján végzett császármetszést. Úgy tűnik, a szakma véleménye lényegesen változik, amiben fontos szerepe lehet annak, hogy a szülészeti eseményekkel kapcsolatosan indított műhibaperek száma ugrásszerűen nő. Míg egy 1986-os

felmérés során a szülészek túlnyomó hányada elvetette ennek a gondolatát is, addig 12 évvel később a megkérdezett szülészek 69 százaléka engedett az anyai kérésnek [Johnson és mtsai, 1986; Cotzias és mtsai, 2001]. Brit vizsgálatok alapján a női szülészorvosok 30 százaléka tartaná elfogadhatónak, ha nem orvosi indikáció miatt, hanem anyai kérésre végezne császármetszést [Al-Mufti és mtsai, 1997].

Természetesen ma Magyarországon nem az anyai kérést jelölik meg a császármetszés indikációjaként, inkább valamilyen 'relatív' javallatra hivatkoznak, amikor az anya és/vagy a magzat érdekében kerül sor a beavatkozásra. Ezeket az eseteket az orvosi dokumentáció alapján nagyon nehéz azonosítani.

Számos munkacsoport vizsgálta, hogy a császármetszés valószínűségét milyen anyai és orvosi tényezők befolyásolják [Penna és Arulkumaran, 2003]. Bár kimondatlanul elfogadott az a vélemény, hogy ezek közül lényeges tényező az orvos tapasztaltsága, érdekes módon erre vonatkozó adatokat a szakirodalomban nem találtunk.

## 1.2. Akut fázis reakció, szülés és nőgyógyászati műtétek

Az értekezés második részében a szülés és a nőgyógyászati beavatkozások szisztémás gyulladásra és vasanyagcserére gyakorolt hatásait ismertetem.

### 1.2.1. Akut fázis reakció

Az akut fázis reakció azoknak a változásoknak az összefoglaló neve, amelyek műtéti beavatkozás, sérülés vagy betegség hatására fellépő gyulladással járó reakció eredményeként jelentkeznek [Gabay és Ksuhner, 1999; Johnson és mtsai, 1999; Lenz és mtsai, 2007; Ebersole és Capelli, 2000; Suffredini és mtsai, 1999; Jakab és Kalabay, 1998]. Az akut fázis reakció célja, hogy megakadályozza a mikroorganizmusok szaporodását, illetve időt biztosítson az anyagcsere-állapot rendeződésére. Szervszinten és szisztémásan összetett immunológiai, endokrin, anyagcsere és neurológiai változások következnek be, jellemző tünetként láz, étvágytalanság, levertség lép fel. Néhány jellemző változást mutat a 3. táblázat.

Nyugalmi állapothoz viszonyított változás	Nő	Csökken
Sejt szinten	Fagocitasejtek (a keringésben és a gyulladás helyén)	Vörösvérsejtek
Anyagcsere változás	Pozitív APP Szérum réz Fehérje katabolizmus Glukoneogenezis	Negatív APP Szérum vas Szérum cink
Endokrin változás	Glukagon Inzulin ACTH Növekedési hormon T4 Kortizol Aldoszteron Vazopresszin	T3 TSH

3. táblázat. Akut fázis reakciót kísérő főbb változások a szervezetben

Aktiválódik a komplement- és a véralvadási rendszer. Csökken a szérum kalcium-, cink-, vas- és A-vitaminszint. A májban megindul az ún. akut fázis

fehérjék (APP) koordinált szintézise, míg a 'nyugalmi' állapotban szintetizálódó fehérjék termelése gátolt lesz. Ez ahhoz vezet, hogy a szérumban a fehérjeszintek megváltoznak (4. táblázat).

Az akut fázis válasz során a negatív APP-knek köszönhetően átmenetileg nő egyes szabad hormonok szintje, azaz biológiai hozzáférhetősége. A pozitív APP-ket a szintemelkedés mértéke, illetve a fellépő válasz sebessége alapján több fő csoportba lehet osztani. Az akut fázis válasz során a fehérjemintázatban bekövetkező változás, ennek mértéke és kinetikája a kiváltó stimulusra jellemző. Általánosságban azonban az APP-k féléletideje pár óra, ennek eredményeként a kiváltó stimulus megszűnése után 48-72 órával többségük szintje normalizálódik.

A pozitív APP-k többek között szerepet játszanak az opszonizációban, a mikroorganizmusok és toxinjaik megkötésében, a komplementaktivációban, a sejttermelés megkötésében, a szabad hemoglobin kötésében.

<b>Akut fázis reakció során</b>		
<b>szintje csökken (negatív akut fázis fehérje)</b>	<b>szintje nő (pozitív akut fázis fehérje)</b>	
prealbumin retinolkötő fehérje (RBP) kortizolkötő globulin transzferrin albumin	mérsékelten emelkedik:	cöruropazmin C3
	2-3 szorosára nő:	szérumban amiloid A haptoglobin, ferritin haptoglobin, fibrinogen
	5 – 1000 szeresére nő:	$\alpha$ 1 antitripszin pro-inflammatorikus citokinek C-reactív protein (CRP) prokalcitonin

4. táblázat Főbb akut fázis fehérjék

Akut fázis reakció nemcsak fertőzésben jelentkezhet. Aspecifikus válaszütemeként a szervezetet érő bármilyen stressz hatására felléphet, aminek az eredményeképp gyulladáshoz citokinek, elsősorban TNF- $\alpha$ , IL-1 és

IL-6 szabadulnak fel. A termelődő citokinek egy komplex rendszer részeként szabályozzák a gyulladás intenzitását és lefolyását.

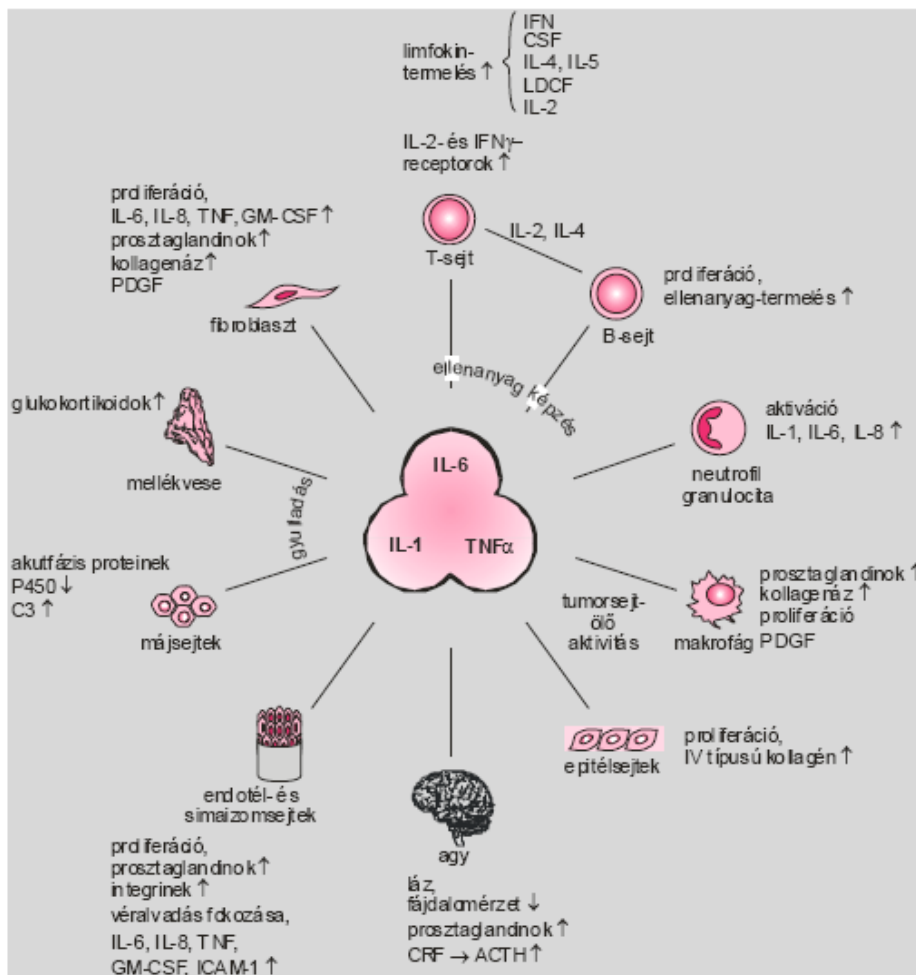
### **1.2.2. A citokinek**

Az immunrendszer sejtjei között a kommunikáció citokineken, kis, 8000-40 000 dalton nagyságú fehérjemolekulákon keresztül valósul meg. A legtöbb citokint csak speciális hatásokra állítják elő a sejtek. A szintézis után a citokinek azonnal kiválasztódnak a sejtből, ezáltal biztosítva a gyors hatás kialakulását. [Treszl, 2005].

A citokinek fokozzák vagy gátolják az immunkompetens sejtek aktiválását, proliferációját és differenciálódását, ezáltal szabályozzák az immunfolyamatokat, az immunválasz intenzitását, tartamát, az ellenanyagok szintézisét és további citokinek termelését. Valamennyi immunsejt képes citokinek termelésére, illetve rendelkezik citokinreceptorokkal.

A citokineket biológiai tulajdonságaik alapján osztályozzák, mivel nincs olyan aminosav-szekvencia vagy térbeli struktúra, ami mindegyikre egyaránt jellemző lenne. A csoportosításra az egyik lehetőség a gyulladásra gyakorolt hatásuk. Egyes citokinek egyértelműen proinflammatorikus hatásúak [Dinarello, 2000], míg mások antiinflammatorikusak [Opal és DePalo, 2000].

Az egyes citokinek nem önmagukban, hanem komplex citokin- és endokrin környezet részeként fejtik ki a szövetekre gyakorolt hatásukat (2. ábra).



2. ábra Akut fázis reakció során felszabaduló citokinek szöveti szintű hatásai [forrás: [http://www.immbio.hu/hu/oktatas/immunologia\\_alapjai/ea\\_2009\\_09.pdf](http://www.immbio.hu/hu/oktatas/immunologia_alapjai/ea_2009_09.pdf)]

Az egyes stimulusokra bekövetkező pro- és antiinflammatorikus citokintermelés, a termelődő citokinek aránya meghatározza a kialakuló immunválasz jellegét és intenzitását. Önmagában egy-egy citokinszint mérése csak korlátozott információt ad arra vonatkozóan, hogy a gyulladással milyen jellegű és mértékű. Ezért nagy jelentőségűek azok a közelmúltban bevezetett multiplex citokinszint-mérő rendszerek, amelyek lehetőséget adnak egy mintából, egy időben, egyszerre több citokinszint mérésére.

Munkánk során egy olyan biochipet alkalmaztunk, amivel 200 mikroliter plazma felhasználásával 17 citokin, vagy citokinszerű hatásokat kifejtő faktor szintjét lehet mérni. Az általunk meghatározott analitok jelentőségét, forrását és hatásait az 5. táblázat összegzi.



<b>Proinflammatorikus hatású citokinek I</b>			
<i>Elnevezés</i>	<i>Termelő sejt</i>	<i>Hatás</i>	<i>Megjegyzés</i>
Interleukin-1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )	Mononukleáris sejt	Stimulálja a T- és a B-limfocitákat. Fokozza a foszfolipáz A2, az iNOS aktivitását, az endoteliális adhéziós molekulák expresszióját, kemokinszintézist: gyulladós vegyületek termelődését serkenti	Az IL-1 $\alpha$ molekula a sejt citoszoljában marad, míg az IL-1 $\beta$ a keringésbe kerül.
Interleukin-2	Aktivált T sejtek	T-sejt mediálta immunválasz indukciójához és regulációjához szükséges. Fokozza a T-sejt proliferációt, elősegíti az antigén-aktivált T sejtek apoptózisát. Az NK sejtek növekedését serkenti, fokozza citolitikus hatásukat. A B-sejtek esetében növekedési faktor. Az antitestszintézist stimulálja. Az IL-2 központi szerepet játszik az antigén-aktivált CD4+ sejtek apoptózisában akkor, ha az immunválasz perzisztál és a T sejtek egyre nagyobb IL-2 szinteknek vannak kitéve.	
Interleukin-6	Monociták, makrofágok, endotélsejtek. A citokin limfoid és nem-limfoid sejtekben is képződik és befolyásolja T és B-sejtek differenciálódását és proliferációját.	Az IL-6 receptor T-sejteken, aktivált B-sejteken, valamint perifériás monocitákon és makrofágokon található meg. Csökkenti a TNF $\alpha$ és az IL-1 termelődését, illetve egyéb, proinflammatorikus hatású fehérjék (GM-CSF, IFN $\gamma$ ) szintézisét, Egyben fokozza az antiinflammatorikus IL-1ra és a solubilis TNF $\alpha$ receptorok elválasztását. Részt vesz az endokrin és a metabolikus folyamatok szabályozásában is.	Az IL-6 besorolása változó. Az esetek egy részében pro-, másik részében antiinflammatorikus hatású citokinként írják le.
Interleukin-8	Makrofágok, epiteliális sejtek	A kemokin kemoattraktáns és angiogenetikus tulajdonságokkal rendelkezik. Neutrofil granulocitákban kemotaxist és aktivációt idéz elő. Fagocitózist indukál. Endotélsejteket, makrofágokat, hízósejteket, keratinocitákat is aktivál.	
Interleukin-17	Az IL-17 citokin-izoformákat a különböző szövetek altípus-specifikus módon termelik.	Számos más citokin (például IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), kemokinek (így IL-8, és MCP-1), felszabadulását segíti elő (fibroblasztban, endotélsejtben, epitélsejtek, keratinociták és makrofágok esetében).	Az IL-17 fehérjecsaldának több tagja van. Mi az IL-17 fehérjék össz-szintjét mértük.

<b>Proinflammatorikus hatású citokinek II</b>			
<i>Elnevezés</i>	<i>Termelő sejt</i>	<i>Hatás</i>	<i>Megjegyzés</i>
Interleukin-12	A makrofágok és dendritikus sejtek termelik bakteriális endotoxin (LPS), intracelluláris kórokozók, és antigénnel stimulált T sejtek hatására.	Fokozza az NK és T sejtek IFN $\gamma$ termelését, ami makrofág aktivációhoz vezet. A CD4 pozitív T sejtek Th1 sejtekké differenciálódását segíti; ezek az adaptív immunitás sejtjeit aktiválják. Aktiválja a CD8 pozitív citotoxikus limfocitákat is.	Az IL-12 teremti meg a kapcsolatot a veleszületett és az adaptív immunitás között. Az IL-12-t heterodimerek alkotják. A p40 alegység jelenlétének köszönheti a heterodimer aktivitását, ezt csak az antigénprezentáló sejtek képesek szintetizálni.
Tumor nekrosis faktor- $\alpha$	Döntően az aktivált makrofágok termelik. Emellett aktivált T-sejtek, hízósejtek, natural killer-sejtek, Kupffer-sejtek, asztrociták, gliasejtek, oszteoblasztok is részt vesznek termelésében.	Kis koncentrációban a TNF $\alpha$ aktiválja a gyulladásos reakciókat. Elősegíti az érendotél sejteken az adhéziós molekulák expresszáldását, fokozza a neutrophil és eozinofil sejtek, makrofágok bactericid hatását. Részt vesz a specifikus immunválasz koordinálásában is: hatására fokozódik a B-limfociták immunglobulin- és a fibroblasztok kolóniastimuláló faktor termelése. Akutan, nagy koncentrációban a TNF $\alpha$ pirogén. Aktiválja az alvadási rendszert és ennek révén szövetkárosodást vált ki.	Az IFN $\gamma$ a TNF $\alpha$ termelés egyik fontos, szinergista hatású stimulánsa, az IL-10 viszont csökkenti a TNF $\alpha$ szintézist. A TNF- $\alpha$ termelés egyik legkifejezettebb stimulusát az endotoxint vagy lipopoliszacharidot termelő Gram-negatív baktériumok jelentik.
Interferon-gamma	IL-12-vel stimulált NK és T sejtek termelik.	Makrofág aktiváló citokin. Fokozza a szöveti faktor, a fagocita oxidáz, az iNOS, a növekedési faktorok, a citokinek (pl. IL-12) és a mikrobicid enzimek szintézisét és expresszióját, az MHC I és II expresszióját. Az adaptív immunitást Th1 irányba tolja, fokozza a Th1 és gátolja a Th2 sejtek képződését. Az IFN $\gamma$ hatással van a B-sejtek immunglobulin termelésére is, gátolja az IL-4 függő immunglobulinok képződését.	

<b>Antiinflammatorikus hatású citokinek</b>			
<i>Elnevezés</i>	<i>Termelő sejt</i>	<i>Hatás</i>	<i>Megjegyzés</i>
Interleukin-4 (IL-4)	Érett Th2 sejtek, valamint a hízósejtek és a bazofil sejtek termelik.	Hatására a Th prekurzor sejtek Th2 irányba differenciálódnak. Gátolja a gyulladásos citokinek expresszióját és elválasztását. A monocita eredetű citokinek (például az IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6) hatását blokkolja. A makrofág eredetű IL-12 termelést, a makrofágok citotoxikus tevékenységét és nitrogénmonoxid termelését gátolja. Fokozza az antiinflammatorikus IL-1receptor alfa termelődést. IL-4 hatására fokozódik a VCAM-1 molekulák expressziója a vaszkuláris endotél sejteken, ami meghatározza a T-limfociták, monociták, bazofilek és eozinofilek migrációjának irányát. Emellett az IL-4 gátolja az eozinofil sejtek apoptózisát és az eotaxin fokozott expressziója révén fokozza az eozinofil-sejtek túlsúlyával járó gyulladást.	
Interleukin-10	CD4+ és CD8+ T-sejtek, a B-sejtek, makrofágok, aktivált hízósejtek és keratinociták.	Gátolja a Th1 eredetű gyulladásos fehérjék szintézisét, a monocita/makrofág eredetű proinflammatorikus proteinek termelődését. Stimulálja a B-sejtek proliferációját, differenciálódását és antitesttermelését.	Az IL-10 a humán immunválasz legfontosabb anti-inflammatorikus hatású citokinje.
Interleukin-5	Th2 sejtek és hízósejtek	Stimulálja a B sejtek növekedését és fokozza az immunglobulin termelést. Az eozinofil aktiváció egyik kulcsfontosságú mediátor vegyülete..	Jelentőségét elsősorban asztmában és más allergiás (IgE-mediálta) betegségekben írták le.
Interleukin-13	Elsősorban Th2 limfociták	Allergiás reakciókban vesz részt. Hatása az IL-4 hatásaihoz sok tekintetben hasonló. Gyulladásgátló hatású. Gátolja a mátrix metalloproteázok működését.	

<b>Nem besorolható citokinek, növekedési faktorok</b>			
<i>Elnevezés</i>	<i>Termelő sejt</i>	<i>Hatás</i>	<i>Megjegyzés</i>
Interleukin-7	Csontvelő stromasejtek és a csecsemőmirigy	Hematopoetikus növekedési faktor. A csontvelői őssejtek limfoid progenitor sejtje történő differenciálódását segíti elő.	
Makrofág inflammatorikus protein-1 $\beta$	Bakteriális endotoxinokkal stimulált makrofágok	Aktiválják a neutrofil, eozinofil és bazofil granulocitákat. A fibroblasztokon és a makrofágokon egyéb citokinek, így az IL-1, IL-6 és TNF- $\alpha$ szintézisét és felszabadulását is kiváltják.	
Granulocita-kolonia stimuláló faktor (GCSF)	Endotélsejtek, makrofágok, számos egyéb immunsejt	A csontvelőben serkenti a granulociták és az őssejtek képződését, illetve elősegíti ezek vérbe jutását. A neutrofil granulocita-prekursorok és érett neutrofil granulociták túlélését, proliferációját és funkcióját segíti.	
Granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor GMCSF	Makrofágok, T-sejtek, hízósejtek, endotélsejtek	GMCSF hatására a csontvelői őssejtek granulocita (neutrofil, eozinofil és bazofil), valamint monocita irányba differenciálódnak.	

5. táblázat A Radox BioChip rendszer által mért 17 citokin főbb biológiai jellemzői.

Forrás: [Abbas és Lichtman, 2003; Treszl és mtsai, 2000; Dinarello, 1998; Martinez-Moczygomba és Huston, 2003, Mroczko és Szmitkowski, 2005]

### **1.2.3. Az akut fázis reakció jelentősége nőgyógyászati beavatkozások során**

A különböző beavatkozásokat általánosan követő akut fázis reakciónak a klinikai gyakorlatban nagy a jelentősége. Tartós fennállása egyértelműen valamilyen szövődmény (legtöbbször infekció) lehetőségére hívja fel a figyelmet. Ráadásul az elhúzódó akut fázis reakció kedvezőtlenül befolyásolja a (seb)gyógyulást, a szövetek regenerációját. Szisztémás hatásaként a katabolikus folyamatok gyorsulnak, gátlás alá kerül az eritropoiesis (részleteiben lásd. 1.3.3. pont). Az akut fázis reakció detektálása érdekében a klinikai gyakorlatban a műtéti beavatkozásokat követő néhány napon, a jellegzetes tünetek (fájdalom, láz stb.) jelentkezésekor rutinszerűen sor kerül az akut fázis reakció általános laboratóriumi markereinek (süllyedés, fehérvérsejt-szám, CRP, pozitív és negatív akut fázis fehérjék szintjének meghatározása stb.) vizsgálatára, és segítségükkel általában azonosíthatók is a veszélyeztetett betegek.

A markerek klinikai alkalmazhatóságát azonban korlátozza, hogy jelentős hányaduk aspecifikus, másrészt, hogy sok esetben féléletidejük nagy. Gyakori, hogy a kiváltó stimulus megszűnt, de a paraméter értéke még mindig a kóros tartományban mozog. Ebből a szempontból a gyorsabb kinetikájú citokinszintek mérése minőségi változást ígér az akut fázis reakció diagnosztikájában, különösen akkor, ha erre ezek komplexitásában kerül sor.

Az eddigi korlátozott számú adat alapján a citokinszintek nagymértékű változást mutatnak a vajúadás/szülés és a műtétek során [deVilliers és mtsai, 1990; Cicarelli és mtsai, 2005; Buyukkocak és mtsai, 2003].

### 1.2.3.1. Citokinszintek szülés során

A szülés és a perinatális adaptáció kifejezett stresszt jelent az anya és a gyermek számára. Ismert, hogy egészséges újszülöttekben is magasabb TNF- $\alpha$ , IL-6 és IL-8 szintekkel járó gyulladásos válasz jelentkezik a szülést követően [Malamitsi-Puchner és mtsai, 2005; Sarandokou és mtsai, 1998].

Az anyai oldalról lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre. A korábbi beszámolók szerint a vajúadás és a szülés során a gyulladásos mediátorok, így az IL-6 és a TNF- $\alpha$  szintje [Rizos és mtsai, 2007; Bakheit és mtsai 2008] átmenetileg nő, de az adatok többsége csak koraszülésre vonatkozik [Chiesa és mtsai, 2001; Romero és mtsai, 2007; Blank és mtsai, 2008]. Kiviselt, egészséges terhességről e tekintetben lényegesen kevesebb az adat, bár ezek szerint a szülés módja és a vajúadás egyaránt befolyásolja a szülés körüli anyai citokinszinteket [Bakheit és mtsai, 2008; Park és mtsai, 2005].

Ezen megfigyelések klinikai jelentőségét azonban több okból is nehéz megítélni.

(a) A citokinek egy közös milieu részeként fejtik ki a hatásukat. Ezzel szemben az eddigi adatok mind egy-egy kiválasztott citokin szintjére vonatkoznak, a citokinértékeket nem egyszerre vizsgálták.

(b) A közlemények során nem vették figyelembe, hogy nagyszámú összehasonlítás történt, ezért az összehasonlítások számából adódó véletlenszerű különbség (az ún. I. fajú hiba) valószínűsége lényegesen nőtt.

(c) Császármetszés esetén az adatok többsége abból az időszakból származik, amikor a császármetszés nagyobb invazivitású, általános altatással járó műtét volt, elektív módon regionális anesztéziában végzett császármetszésekről nincs adat.

(d) A mérések a szülés körüli időszakban történtek, nem 72 órával a szülést követően, amikor dönteni kell az anya hazabocsáthatóságáról.

### 1.2.3.2. Citokinszintek műtétek kapcsán

Jól ismert jelenség a műtétet követő steril gyulladás [Shenkin, 1994]. A szakma szabályait betartva, az orvos ügyel arra, hogy az asepsis szabályainak megfelelően elvégzett műtét során a beavatkozás és a feltárás minél kíméletesebb legyen, a beavatkozás lehetőleg rövid ideig tartson, és hogy már a kivizsgálás során minimálisra csökkentse a gyulladást kiváltó tényezőket. Ennek ellenére, az akut fázis reakció jeleként, a műtéttel járó traumát követő napokban, a betegek jelentős hányadánál magasabb a testhőmérséklet, emelkedik a fehérvérsejt-szám, a vörösvértest süllyedés érték.

A szövetsérülés endokrin és citokin faktorok koordinált válaszához vezet, amelyek eredményeként a gyógyulás időszakában az anyagcsere megváltozik. Minél súlyosabb a szöveti trauma, annál nagyobb a szöveti válasz. Rövid távon előnyös a szöveti válasz, mert véd a potenciális fertőzésektől és elősegíti a sebgyógyulást. Tartós fennállásakor viszont csökken az immunkompetencia és potenciálisan súlyos szövődmények jelentkeznek.

Az elektív műtétekkel járó trauma is citokinek felszabadulásához vezet. A citokinek döntően a szöveti makrofágokból, keringő monocitákból vagy egyéb aktivált szövetekből származnak. Az IL-6 szint esetében például igazolt, hogy mértéke arányos a műtét során a beteget ért traumával. Az akut fázis reakció során a klinikai tünetek jelentős része a citokinszintek emelkedésének tulajdonítható. A műtétet követő napokban a beteg lázas állapota, elesetté, étvágytalanná válása az átmenetileg kiugró TNF- $\alpha$ , interleukin-1 szintek eredménye [Shenkin, 1994]. Ha az akut fázis tünetek súlyosak és/vagy 1-2 napon túl perzisztálnak, az súlyos infekcióra és szisztémás gyulladással járó válasz szindróma (SIRS) kialakulására utalhat. Bár a SIRS önmagában a szervezet védekező reakciójának tekinthető, a különösen nagy invazivitással járó beavatkozásokat esetlegesen követő

súlyos fokú SIRS életveszélyes állapot, ami fokozza a szervi elégtelenség veszélyét [Fry, 2000]. Ebben is a szélsőséges citokinszintek játszanak szerepet, olyannyira, hogy SIRS esetében felvetődött az anticitokin terápia alkalmazásának a lehetősége.

Nőgyógyászati vonatkozású beavatkozásokkal kapcsolatban eddig egyedül Torres és mtsai [2006] közöltek adatokat. A lengyel munkacsoport 40, jóindulatú adnextumor miatt operált betegnél a műtét előtt és azt követően a 4. 24. és 48. órában határozta meg több pro- és antiinflammatorikus citokin szintjét. Arra keresték a választ, hogy a laparoszko-pos úton, illetve a nyílt hasi műtéttel végzett beavatkozások esetében van-e a citokinszintekben eltérés. Eredményeik azt mutatták, hogy mind a két csoportban a vizsgált időpontokban lényegesen emelkedett a szérum interleukin-6 szint. Az IL-10 szint a beavatkozást követő 4. és 24. órában magasabb volt, mint a műtét előtt, az IL-1 $\beta$  szintje pedig csak laparotómia után emelkedett. Továbbá kiderült, hogy laparoszko-pos műtétek során kiváltott citokinválasz alacsonyabb. Elemezték az alkalmazott széndioxid mennyiségének, a testtömeg indexnek, a daganat átmérőjének és a felhasznált széndioxid mennyiségének, valamint a beteg életkorának a hatását is a citokinválaszra, de ezek a faktorok nem függtek össze egyetlen vizsgált citokin szintjével sem. Bár a munkacsoport adatai a nőgyógyászati gyakorlat számára nagy jelentőségűek, a vizsgálat eredményének értékét azonban korlátozza, hogy nem gyűjtöttek adatot a harmadik posztoperatív napon – azaz akkor, amikor a gyakorló orvosnak állást kell foglalnia azzal kapcsolatban, hogy fennáll-e a súlyos szisztémás gyulladás kockázata, vagy nem.



### **1.3 Hepcidinszintek szülés és nőgyógyászati hasi műtétek során**

Az akut fázis reakcióval egyidőben a vasanyagcserében is lényeges változások következnek be: csökken a szérum vas- és transferrinszint, nő a ferritinszint.

#### **1.3.1. A vasanyagcsere**

A vas a DNS szintézis, a sejtlégzés és számos kulcsfontosságú metabolikus folyamat nélkülözhetetlen eleme. A szerves vegyületekben a vas két [ $\text{Fe}^{2+}$  – ferro], illetve három vegyértékű [ $\text{Fe}^{3+}$  – ferri] formában lehet jelen, így számos, oxidoredukcióban részt vevő enzim és fehérje alkotóeleme, az oxigénszállító és tároló molekulák (hemoglobin, mioglobin) kofaktora.

A magas szabad vasszint azonban veszélyes lehet a szervezet számára, mivel szabad gyökök képződését indukálja. Ráadásul a vas elengedhetetlen a mikroorganizmusok növekedéséhez, a magas szabad vasszint növeli az infekció kockázatát is. Ezért a szervezet a keringő vas mennyiségét szoros határok között tartja, felnőtt emberben ez 3-4 mg, aminek töredéke a táplálékból származik, legnagyobb hányadának forrása a lebomló hemoglobin / hemin. A vastranszport elsődleges célszerve a hemoglobin-szintézis helye, a csontvelő. Emellett vas kerül az egyéb vas-felhasználó, illetve raktározó sejtekhez is [Balogh, 2009]. (3. ábra)

A szervezet a vasbevitel és a vasvesztés egyensúlyát elsősorban a vasfelszívódás mértékének változtatásával tartja fenn [Frazer és Anderson, 2005]. A vas felszívódása általában csak az élettani, a szervezet vasforgalmában lévő vas mennyiségéhez képest minimális mértékű vasvesztést fedezi.

Az egészséges felnőtt szervezet vastartalma 4-5 g. Ennek döntő hányada a szervezetben a vastároló sejtekben, többek között a májban, a lépben, a csontvelőben és a retikuloendoeliális sejtekben (RES – főleg makrofágok), kisebb mennyiségben egyéb szervekben kerül tárolásra. Megoszlását a 6. táblázat összegzi.

70,5%	Hemoglobin
0,1%	Katalázok
3,2 %	Mioglobin
26 %	Vasraktárak (vastároló fehérjék
0,1%	Vasszállító fehérjék és citokrómok

#### 6. táblázat. A szervezetben tárolt vas megoszlása

A vasszívódás ütemét két tényező határozza meg:

(a) A vasraktárak telítettsége. Üres vasraktárak esetén a vas bélben való abszorpciója fokozott, míg telített vasraktárak esetén csökken a vasszívódás [Ganz és Nemeth, 2006].

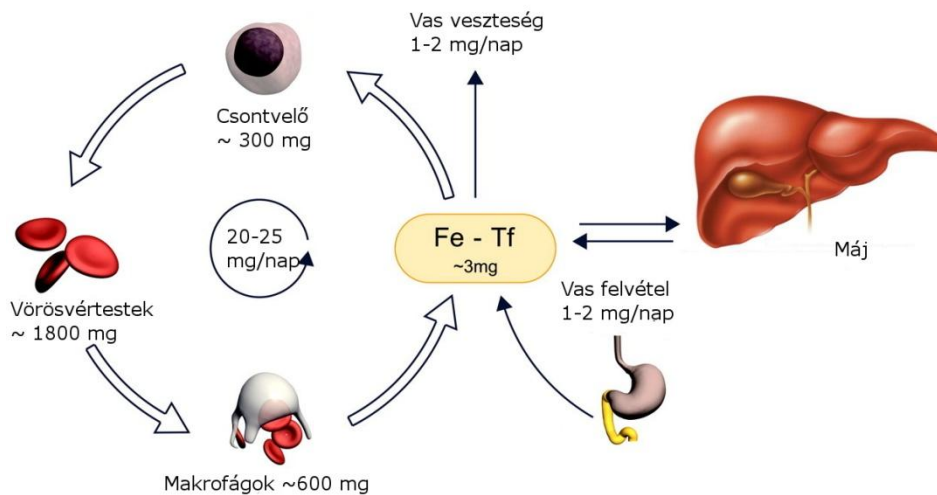
(b) A kiváltó októl függetlenül a vörösvértestképzés üteme. Ha ez fokozódik (fokozott a vörösvérsejt-vesztés, vagy emelkedett az eritropoietin szintje pl. hipoxia miatt), akkor a vasszívódás is fokozódik.

Az ember napi vasszüksége az életkorral változik, csecsemő- és gyermekkorban, terhességben ez az igény magasabb. A táplálék vastartalmához viszonyítva a felszívódó vas aránya igen alacsony, mintegy 10% [Frazer és Anderson, 2005]. Ennek egyik oka, hogy a táplálékban lévő ionizált vas túlnyomó hányada az alacsony biológiai hozzáférhetőségű ferri formában van jelen. Ennek egy része a gyomorban ferro-vassá redukálódik. A ferro-vas mértéke a duodenumban és a vékonybél kezdeti szakaszában a legnagyobb, itt speciális transzporterek (DMT1 vagy Nramp2) révén veszik fel a bélhámsejtek [Gunshin és mtsai, 1997; Fleming és mtsai, 1997; Swinkels és mtsai, 2006]. A bélhámsejtek belsejében komplex ferri-vegyület alakul ki, miután a vas apoferritinhez kötődött. Az itt kialakuló ferritin egy átmeneti vasraktár, innen kerül a szükségleteknek megfelelően a keringésbe. A vas a bélhámsejt bazolaterális membránjában a ferroportin

fehérje segítségével kerül a vérbe, miközben a hephaestin fehérje ferri formává alakítja. A ferri-vas a transferrin molekulákhoz kötődik.

A transferrin két vaskötő helyet tartalmaz és a vassal igen stabil komplexet alkot. A vas és a transferrin közötti kapcsolat szigorúan pH-függő. A transferrinreceptor komplex a receptor mediálta endocitózis során keletkezett vezikulákban, a proton-pumpák hatására csökkenő pH miatt adja le a vasat. A transferrinről leváló ferri-hidroxo-foszfát mintegy 7 nanométeres micellák formájában tárolódik. A micellákat fehérjeburok (apoferritin) veszi körül; ezek együtt alkotják a 12 nm átmérőjű ferritint. Vashiány esetén a szervezet ezekből a micellákból tudja mozgósítani a szükséges vasat. Ha kevés a szervezet apoferritin tartaléka, a vas az ún. hemosziderinben tárolódik.

A szervezet vaskiválasztási képessége a vasfelszívódással ellentétben korlátozott, és a vas kiválasztás mértéke csak igen szűk határok között változik. Egyik lehetőség, hogy a bélhámsejtekből nem kerül a vas a keringésbe, és mivel a bélhámsejtek turnover gyors, a bennük levő ferritin-vas a sejtek exfoliációja következtében a székletbe kerül. A szervezet ezen az úton mintegy napi 1 mg vasat veszít. Nőknél ezen túl a menstruációs vérzéssel távozik rendszeresen vas a szervezetből.

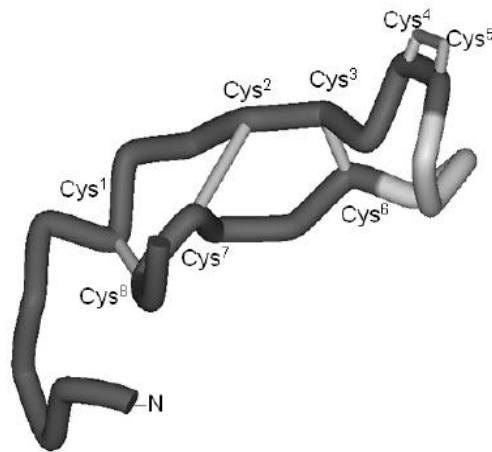


3. ábra. A vas útja a szervezetben [Kemna, 2008]

A vasszabályozást és a plazma-vas szintet közvetlenül csökkentő endogén vegyületet, a 25 aminosavból álló, döntően májban termelődő hepcidint 2000-ben azonosították.

### 1.3.2. A hepcidin

A 25 aminosavból álló hepcidin egy defenzin típusú polipeptid [Balogh, 2009]. Egyedi szerkezetét a benne lévő 8 cisztein között kialakuló négy diszulfid híd adja (4. ábra). Bár a hepcidin mind a szérumban, mind a vizeletben elsősorban 25 aminosavas formában fordul elő, léteznek kevesebb aminosavból álló származékok is.



4. ábra. A hepcidin harmadlagos szerkezete.  
A nyolc cisztein között kialakult négy diszulfid híd van jelen [Segat és mtsai, 2008]

A hepcidinnek két jelentős hatása van.

Antimikrobiális hatás: A hepcidin antimikrobiális hatást fejt ki számos baktériummal és gombával szemben, feltehetően a membránhoz való kötődése révén. Ez a hatás azonban *in vitro* csak igen magas, a szervezetben nem jelentkező hepcidinszintek mellett detektálható.

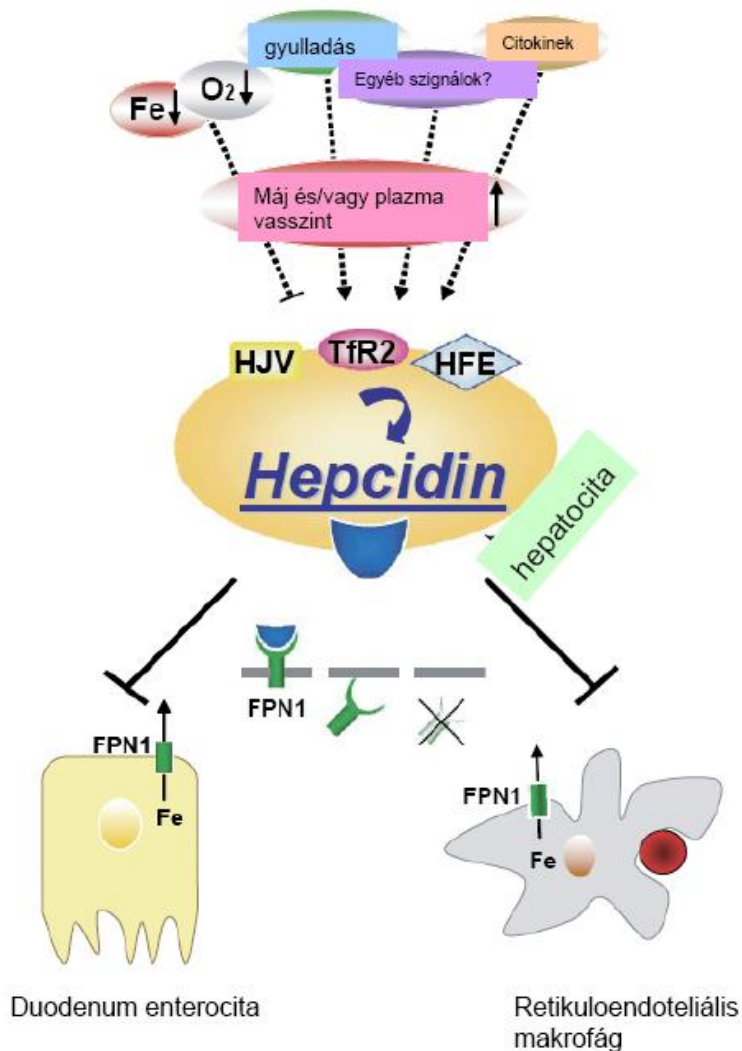
Vasszint-csökkenés: A hepcidin a ferroportinhoz kötődve gátolja a vasszint-csökkenést a vasraktárakból. [Kaplan és Kushner, 2000; Nemeth és mtsai, 2004]. A ferroportin-hepcidin komplex a ferroportint expresszáló sejtekbe internalizálódik, majd degradálódik [DeDomenico és mtsai, 2004]. Ezen túl a hepcidinszint emelkedésekor a bélhámsejtekben a vasszint-csökkenést biztosító molekulák expressziója is csökken [Anderson és mtsai, 2002]. Egyelőre nem ismert, hogy ez a hatás közvetlenül vagy közvetve valósul-e meg.

A hepcidin termelődését a szervezetben zajló gyulladás és vastúlterhelés serkenti, míg a vasszint csökkenése és az oxigénhiány gátolja [Roy és

Andrews, 2005, Balogh és mtsai, 2004]. A vasraktárak telítettségéről szóló információt valószínűleg a sejtek felszínén lévő transferrin receptorok (transzferrin-1 és 2 receptor), valamint a hemokromatózis gén terméke közvetíti a hepcidin-gén felé. Magas vasszint esetén a hepcidin fokozottan expresszálódik, míg alacsony vasszint esetén a hepcidin expressziója gátolt. Ha a hepcidinszint alacsony, a makrofágokból és a retikulendoteliális sejtekből vas szabadul fel és kielégíti a vasigényt.

Az anémia és/vagy a hipoxia gátolja a hepcidin termelődését. Ilyenkor az alacsony szöveti oxigénnyomás ( $pO_2$ ) miatt fokozott az eritropoietin (EPO) szintézise, ami az eritropoiezis fokozódásával jár. A fokozott eritropoiezis vagy közvetve, a vasraktárak csökkenésén keresztül, vagy pedig közvetlenül, a szolubilis transferrin receptor (sTfR) szintjének emelkedése révén gátolja a májsejtekben a hepcidintermelést.

A hepcidin expresszióját a gyulladás fokozza. Ebben a jelenségben a magasabb IL-6 szintnek van döntő szerepe: hatására olyan jelátviteli útvonalak indulnak be, amelyek fokozzák a hepcidin termelődését. Egyéb gyulladásos citokinek, így az IL- $1\alpha$  és a TNF-  $\alpha$  hatására nem változik a hepcidinszint. [Lee és mtsai, 2005; Nemeth és mtsai, 2004].



5. ábra. A hepcidinszintet befolyásoló tényezők.

A vas, a gyulladás és a fertőzés, valamint a citokinek a hepcidin expresszióját közvetlenül, vagy a szervezet vasszintjén keresztül befolyásolják. A hepcidin a ferroportin (FPN1) gátlásán keresztül fejt ki vasszint-csökkentő hatását. Tfr2: transferrin receptor 2; HJV: hemojuvelin; HFE: hemokromatózis gén. [Falzacappa és Muckenthaler, 2005]

A hepcidin vasszint-csökkentő hatása dózisfüggő módon, 1 órán belül fellép és legalább két napon keresztül tart. A peptid féléletideje rövid, a termelődő hepcidin döntő része változatlan formában egy napon belül kiürül a vizelettel. Kis hányada a ferroportint expresszáló szövetekben (duodenum és lép) akkumulálódik.

A hepcidin felfedezését követő nagy lelkesedést mérsékelte az a tény, hogy a legutóbbi időkig nem állt rendelkezésre a hepcidinszint meghatározására alkalmas mérőmódszer. Ennek több oka van. A hepcidin igen konzervatív szerkezetű, ezért nehéz ellene specifikus antitestet termeltetni. A hepcidin speciális térszerkezete miatt szintézise nehéz, ezért standardok sincsenek. Világszerte, így Magyarországon is több kutatócsoport próbálkozott több-kevesebb sikerrel a hepcidinszint mérésével [Balogh és mtsai, 2009]. A Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekklinikán működő tömegspektrometriás laboratóriumban 2009-ben a hepcidinszint mérésével kapcsolatosan több módszertani kérdést sikerült megoldani, aminek köszönhetően lehetőség nyílt klinikai mintákban (szérumokban) a hepcidinszint meghatározására.

### **1.3.3. A hepcidinszinteket érintő változások szülés és nőgyógyászati műtétek során**

A szülés kapcsán a vasanyagcserét érintő változásokat alapvetően két mechanizmus: a bekövetkező vérvesztés, valamint a gyulladás/akut fázis reakció mértéke határozza meg.

Vérvesztés. Bár módszertani okok miatt az elvesztett vér mennyiségét nem egyszerű mérni, hematin technika alkalmazásával egy 2006-os vizsgálat azt mutatta, hogy a nők döntő többségénél 50 – 250 ml a szülés során elveszített vér mennyisége [Khavlan és mtsai, 2006]. Hasonló értékeket adott egy Egyesült Államokban végzett vizsgálat ( $333 \pm 298$  ml), illetve egy szingapúri vizsgálat (226,7 ml) [Newton és mtsai, 1961; Razvi és mtsai, 1996]. Ez a keringő vérmennyiség 5-7%-a, ami egészségeseknél lényegében nem vezet a szöveti oxigénellátottság romlásához, de indukálja az eritropoiezist. Ennek feltétele, hogy a szöveti vasraktárakból vas szabaduljon fel és kerüljön a vérképző szervekbe. Akut vérvesztés esetén a hepcidin expressziója és szintje csökken [Sugimoto R és mtsai, 2009].



Exogén hepcidin adása gátolta a vörösvérsejt-képzést, ami szintén a hepcidin vasszintcsökkentő hatásával függ össze [Dallalio és mtsai, 2006].

Gyulladás / akut fázis reakció. Az 1.2.3.1. részben ismertetett adatok alapján a szülés során akut fázis reakció jelentkezik. Az akut fázis reakció részeként a vas a vasraktárakba vándorol: csökken a szérum vasszint és a transferrinszint, nő a ferritinszint. A fertőzések, a vasszint-csökkenés és a gyulladásos anémia közti jól ismert kapcsolat háttérében a gyulladásos citokinek hatására bekövetkező hepcidinszint-emelkedés áll. A hepcidinszint-emelkedés jelentőségét krónikus gyulladásban szenvedő betegeknél igazolták. Ha az alacsony szérum vasszint mellett anémiát is észleltek, nőtt a vizelettel történő hepcidinszint-kiválasztás. Fokozott IL-6 szinttel járó betegségekben, például Castleman szindrómában, myeloma multiplexben és juvenilis rheumatoid arthritisben szintén emelkedik a hepcidinszint [Ganz és Nemeth, 2006].

Az akut fázis reakció és a vérvesztés tehát a hepcidinszintekre ellentétes irányú hatást gyakorolnak. A nőgyógyászati műtétek hepcidinszintre gyakorolt hatása is kettős. A műtéteket kísérő akut fázis reakció [1.2.3.2. rész] során emelkedik a hepcidinszint, míg ezzel ellentétesen, a műtétekkel járó különböző mértékű vérvesztés a hepcidinszintet csökkenti.

## **2. Célkitűzések**

### 2.1. Császármetszést befolyásoló tényezők vizsgálata

2.1.1 Az Uzsoki utcai kórházban vezetett szülések adatai alapján a császármetszések valószínűsége és a szülés időpontja, illetve az anya életkora közötti kapcsolat elemzése.

2.1.2. Hazai adatbázis alapján annak az elemzése, hogy a növekvő császármetszés-gyakoriság hogyan függ össze a résztvevő intézetekben vezetett szülések számával, a szülészorvos tapasztalatával és a szülőnő életkorával.

### 2.2. Citokinszintek vizsgálata

2.2.1. A citokinszintek összehasonlítása császármetszést vagy hüvelyi úton vezetett szülést követő harmadik napon.

2.2.2. A citokinszintek összehasonlítása nőgyógyászati hasi műtétet követő harmadik napon.

### 2.3. Vasháztartás vizsgálata

2.3.1. A vasháztartás paramétereinek és a hepcidinszintek összehasonlítása császármetszést vagy hüvelyi úton vezetett szülést követő harmadik napon.

2.3.2. A vasháztartás paramétereinek és a hepcidinszintek összehasonlítása nőgyógyászati hasi műtétet követő harmadik napon.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A császármetszés kockázatát befolyásoló tényezők vizsgálata**

##### **3.1.1. Adatgyűjtés**

###### **3.1.1.1. Uzsoki utcai kórház adatai**

A kórházunkban 1999 január 1 és 2009 június 30 közötti időszakban lezajlott szülésekkel kapcsolatosan kértünk adatokat a kórházi számítógépes adatbázis rendszer felelősétől. Az eseményekre vonatkozó alábbi adatokat kaptuk meg (a betegek azonosítására alkalmas adat: név, TAJ szám, lakcím nélkül): diagnózis kód, beavatkozás (szülés) dátuma, beteg születési dátuma, kezelőorvos pecsétszáma. Az alábbi diagnózis kódokat vettük figyelembe: hüvelyi szülés: 7570; 8000; 8010; 8090; 8100; 8140; 8300; 8310; 8400; 8401; 8410; császármetszés: 8200; 8210; 8220; 8280; 8290; 8420; 8421. Adatelemzésünkben nem szerepeltek az osztályon akcidentálisan bekövetkező koraszülések. Összességében a 10 év alatt száznál kevesebb esetben került sor koraszülésre, mert fenyegető koraszülés esetén a gravidákat Neonatális Intenzív Centrummal rendelkező intézménybe helyezük át. Elemzésünkben 9465 szülés adatait dolgoztuk fel, amelyből 7296 szülés hüvelyi úton zajlott, míg 2169 esetben császármetszést végeztünk (22,9%). Vizsgálatunkat az intézeti etikai bizottság engedélyezte.

###### **3.1.1.2. Hazai kórházak adatai**

Munkánk során 12 olyan, második szintű ellátást biztosító szülészeti intézményből gyűjtöttünk adatokat, ahol a Globent Kft. Számítógépes rendszere működik. Ez a 12 intézmény összesen a magyar populáció 15%-ának a szülészeti ellátásáért felelős. A szülés módját (császármetszés vagy hüvelyi szülés) a szülés naptári évéhez, a szülőnő életkorához és a szülés időpontjában a szülésorvos tapasztalatához viszonyítottuk. Utóbbi meghatározására a szülést vezető orvos pecsétszámának első két

számjegyét használtuk. Az Orvosi Kamarától bekértük az ehhez tartozó végzés évét, és a szülés időpontja és a végzés időpontja között eltelt időtartamot vettük alapul. Az elemzésben csak szövődménymentes terhességek és szülések szerepeltek, amikor a császármetszésre feltehetően elektív módon került sor, nem pedig sürgősséggel. Kizártuk azokat az eseteket, amikor egyéb társbetegség is jelen volt, a dokumentáció fekvési rendellenességet említett, ikerszülés következett be, vagy a magzat a 37. gesztációs hét előtt jött világra.

Az adatbázisokban 1999 január és 2009 június közötti időszakban 171 523 szülés adatait rögzítették, ezek közül a fenti kritériumok alapján 11662-t kizártunk. Elemzésünk során végül 159 861 szülés adatait dolgoztuk fel.

### **3.1.2. Adatelemzés**

#### **3.1.2.1. Az Uzsoki utcai kórház adatainak elemzése**

Lineáris regresszióval elemeztük, hogy 1999 január 1 óta, havonként hogyan változott a hüvelyi szülések és a császármetszések száma, illetve az egymáshoz viszonyított aránya.

Többszörös logisztikus regressziót alkalmaztunk annak a meghatározására, hogy az alábbi tényezők független kockázati tényezőt jelentenek-e a császármetszés szempontjából: (1) az anya életkora (13,7-45,9 év között); (2) a szülés éve (1999 és 2009 között) és hónapja (január – december), valamint a hét napja (hétfő – vasárnap). A többszörös logisztikus regresszió kapcsán viszonyítási alapnak az 1999-t, a január hónapot, a vasárnapot tekintettük.

### **3.1.2.2. A hazai kórházak adatainak elemzése**

Lineáris regresszióval elemeztük, hogy 1999 január 1 óta havonként hogyan változott a hüvelyi szülések és a császármetszések száma, illetve az egymáshoz viszonyított aránya.

Többszörös logisztikus regressziót alkalmaztunk annak a meghatározására, hogy az alábbi tényezők független kockázati tényezőt jelentenek-e a császármetszés szempontjából: (1) az anya életkora (13-46 év között); (2) szülészorvos végzésének az időpontja (pecsétszám első két számjegye alapján); (3) a szülés éve (1999 és 2009 között).

## **3.2. Citokinszint vizsgálatok**

### **3.2.1. Vizsgált populációk**

#### **3.2.1.1. Szülönők vizsgálata**

Vizsgálatunkban 33 olyan, az Uzsoki utcai kórházban gondozott gravida (gestációs kor [medián, tartomány]: 40 [37 – 41]terhességi hét) vett részt, akinek addigi terhessége zavartalan volt. A hüvelyi úton szülő nőktől (n= 18, életkor: 30 (26 – 33 év)) az első fájások kezdetét követő másfél órán belül megtörtént a vérvétel, míg 15 olyan nőtől (életkor 32 (28 – 36) év), akiknél elektív császármetszésre került a sor, az anesztézia kezdetekor vettünk vért. A császármetszés indikációja: kórelőzményben szereplő előzetes császármetszés (n = 3); fekvési rendellenesség (n = 5), téraránytalanság (n = 3) és áramlási zavar (n = 4). A császármetszésre minden esetben spinalis anesztézia mellett került sor. A résztvevőktől a szülést követő harmadik napon került sor a második vérminta levételére.

#### **3.2.1.2. Nőgyógyászati műtéten áteső nők vizsgálata**

Ebbe a csoportba 17 olyan beteg került (életkoruk (közéérték, [kvartilis]): 35 [30 – 40] év)), akiknél az osztály profiljába tartozó, különböző invazivitással járó nőgyógyászati beavatkozást végeztünk el (7. táblázat).

Cysto-rectokele miatt végzett hüvelyfal-plasztika	4
Cysta ovarii miatt cystectomy, laparoszkóppal	2
Méhen kívüli terhesség miatt salpingo-/salpingectomy, laparoszkóppal	3
Myoma uteri miatt hysterectomy, hasi műtéttel	7
Prolapsus uteri miatt hysterectomy, hüvelyi műtéttel	1

7. táblázat. A vizsgálatba vont betegeknél végzett beavatkozások

A hasi és hüvelyi úton végzett méheltávolításokra és a laparoszkópos műtétekre általános anesztéziában (ITN), a hüvelyfal-plasztikára lokális anesztéziában került sor. A beavatkozások időtartama a hasi műtétek esetében (középérték, [kvartilis]) 45 [35 – 75] perc, a többi műtét esetében pedig 35 [25 – 45] perc volt. A műtét előtt minden beteg 1,2 g amoxicillin-klavulánsav i.v. profilaxisban részesült. A vizsgálatban részt vevő betegek mindegyike a beavatkozást követő harmadik napon láztalan volt, gyulladásra utaló szisztémás tünetet (eltekintve a mérsékelten emelkedett fehérvérsejt számtól) nem észleltünk. A betegektől a műtét előtt, valamint a műtétet követő harmadik napon vettünk vérmintákat.

A vérvételek során alkalmanként vérkép-meghatározásra 2 ml EDTA-K<sub>2</sub> alvadásgátolt vérminta, illetve 5 ml natív vérminta vételére került sor. A vér megalvadása után a mintákat centrifugáltuk, majd a szérumot -80 °C-on tároltuk a mérésekig.

## **3.2.2. Citokinszintek meghatározása**

### **3.2.2.1.Mérés elve**

A mérések a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumban BioRad biochip rendszeren (Cat No. #171A11171 Human Cytokine kit, BioRad Inc., Hercules, CA.) történtek [Gyarmati és mtsai, 2009]. A színkódolású mikrorészecskéket a gyártó előzetesen analit-specifikus antitestekkel vonja be. A módszer során a mikrorészecskéket, a standardokat és a mintákat a mintahelyekre adagolják, és az immobilizált antitestek megkötik a kimutatandó analitokat. A nem kötődött analitok mosása után a vizsgálandó analitra specifikus biotinilált antitest-keveréket kell adni mindegyik mintahelyre; a nem kötődött biotinilált antitestek lemosása után streptavidin-fikoeritrin konjugátumot (Streptavidin-PE) adnak mindegyik mintahelyre, amely hozzákötődik a biotinilált detekciós antitestekhez. Egy utolsó mosás eltávolítja a nem kötődött Streptavidin PE-t, és a mikrorészecskéket ezután újra szuszpendálják pufferben, majd az eredményeket Luminex analizátoron leolvassák. Az egyik lézer mikrorészecske-specifikus, amely meghatározza, melyik analit kerül vizsgálat alá. A másik lézer a fikoeritrin által adott szignál erősségét határozza meg, amely egyenesen arányos a megkötött analit mennyiségével.

A mikrorészecske-koncentrátumokat a mellékelt keverőüvegben hígítottuk. A 8. táblázatban látható mikrorészecske- koncentrátum mennyisége minden egyes analitre értendő (pl. teljes tálca IL-1 $\beta$  és IL-6 mérése esetén 50 $\mu$ l IL-1 $\beta$  mikrorészecske- koncentrátumot és 50 $\mu$ l IL-6 mikrorészecske-koncentrátumot adunk 5 ml hígító oldathoz.)

A felhasznált mérési helyek	Mikrorészecske koncentrátum	Mikrorészecske hígító
96	50 µl	5 ml
72	37,5 µl	3,75 ml
48	25 µl	2,5 ml
24	12,5 µl	1,25 ml

8. táblázat. Mérési helyek kiosztása a 96-os lemezen.

A vizsgálatokat RD6-40 diluenssel négyszeresre hígított szérummintákból végeztük.

### 3.2.2.2.Mérés menete

1. A leírás szerint a reagenseket, mintákat és standardokat előkészítettük. Előre megnedvesítettük a lemezt 100 µl mosó puffer hozzáadásával. Eltávolítottuk a folyadékot a mérőhely alján lévő szűrőn át, mikrolemezhez tervezett vákuum elosztóval.
2. 50 µl hígított mikrorészecske keveréket adtunk mindegyik mérőhelyre.
3. 50 µl standardot vagy hígított mintát adtunk mindegyik mérőhelyre. 3 órán át horizontális orbitális mikrolemez rázón.
4. A lemezt úgy mostuk, hogy a folyadékot mindegyik mérőhelyről eltávolítottuk, majd minden mintahelyet megtöltöttünk mosó pufferrel (100 µl), és ismételtelen eltávolítottuk a folyadékot. A mosást háromszor ismételtük.
5. 50 µl hígított Biotin Antitest koktélt adtunk mindegyik mérőhelyre. 1 órán át inkubáltuk a rázókészüléken.
6. A mosást a 4. pontnak megfelelően megismételtük.
7. 50 µl hígított Streptavidin-PE-t adtunk mindegyik mintahelyre.
8. 30 percen át a rázókészüléken inkubáltuk.
9. A mosást az 4. pontnak megfelelően megismételtük.



10.100 $\mu$ l mosópuffert adtunk mindegyik mintahelyre és 2 percig inkubáltuk a rázókészüléken.

11.Luminex analizátor felhasználásával 90 percen belül leolvastuk az eredményt.

### **3.2.2.3.Az eredmények kiszámítása**

A 'Standard Érték' kártyákon lévő koncentrációk felhasználásával kiszámítottuk a háromszoros hígítási sor koncentrációit az egyes hígításokra. Mindegyik standard és minta duplikált eredményeinek átlagát vettük és kivontuk az átlag vak RFU középértékét. Standard görbét készítettünk mindegyik analitra számítógépes 5-PL görbe illesztéssel, amelyet számítógépes szoftveres adatredukció segítségével állítottunk elő.

Alternatív megoldásként standard görbét úgy készítettünk, hogy az y tengelyen mindegyik standardra bejelöltük a medián RFU értéket az x tengelyen lévő koncentrációs értékekkel szemben, és meghúztuk a pontoknak legjobban megfelelő görbét a grafikonon. Az adatok lineárisra tehetőek még a citokinkoncentráció logaritmikus értékeinek és az RFU logaritmikus adatainak ábrázolásával. Az ehhez legjobban illő vonal regressziós elemzéssel meghatározható. Az egyes minták citokinkoncentrációjának meghatározásához először megkerestük az y tengelyen az RFU értéket, majd egy vízszintes vonalat húztunk a standard görbéhez. A metszésponton az x tengelyre merőlegesen húztunk vonalat, és leolvastuk a megfelelő citokinszintet. A mintákat hígítottuk, ezért a standard görbéről leolvasható koncentrációt meg kellett szorozni a hígítási faktoral. Az assay-t az R&D által előállított, magas tisztaságú rekombináns humán citokinekkal szemben kalibráltuk.

### **3.3. Vasanyagcsere-vizsgálatok**

#### **3.3.1. Vizsgált populációk**

A vasanyagcsere-vizsgálatokban részt vevő betegek többsége megegyezett a 3.2.1 pontban szereplő betegekkel. A szülők csoportja további 7 hüvelyi úton szülő pácienssel bővült. Esetükben technikai okok miatt nem került sor a citokinszintmérése, demográfiai adataik a 3.2.1 pontban szereplő betegek adataitól semmilyen tekintetben nem tértek el.

#### **3.3.2. Rutin laboratóriumi vizsgálatok**

A vizsgálatba vont betegek esetében a teljes vérképet (trombocita-, vörösvérsejt- és fehérvérsejtszám) Sysmex K4500 hematológiai automatával, Diagon reagensekkel; a latens vaskötő kapacitás-, a szérum transferrin-, és vasszintet Olympus 640 laboratóriumi automatán, Olympus kitek alkalmazásával; a ferritinszintet ABBOTT Axsym készüléken, Abbott kittel az Uzsoki kórház Központi Laboratóriuma mérte.

#### **3.3.3. Hepcidinszint mérése**

A szérum hepcidinszintet Murphy és mtsai [2007] módszerének módosításával a Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekklinika Anyagcsere Laboratóriumában határoztuk meg. A humán szérummintát és az 50 ng/ml belső standardot tartalmazó acetonitril oldatot 1:1 arányban elegyítettük. A minták redukciójára TCEP oldatot használtunk, majd a kénhidrogén csoportokat jó-d-acetamiddal blokkoltuk. A keveréket centrifugáltuk (7000g, 10 perc, 5 °C). 150µl felül-úszót Oasis HLB 30 µm µElution SPE lemezre vittük fel, ez mélyedésenként 500µl vizet tartalmazott. A mélyedéseket háromszor 500µl vízzel öblítettük. A leoldáshoz 180µl TCA/víz/acetonitril (0,1/20/80, vol/vol/vol) keveréket használtunk. Az oldószert 96 lyukú polipropilén lemezre vittük fel, majd 20°C-on kiszáritottuk. A mintákat 100µl, 0,5%-os töménységű ecetsavval oldottuk, majd a mintákat HPLC-oszlopra vittük fel (LiChroCART® 55-2

Purospher® STAR RP-18 3 µm). A lineáris gradiens elúció: 'A' eluensben oldva: 0,5%-os vizes ecetsav, 'B' eluens: 0,5%-os ecetsav acetonitril/metanol 3:1 arányú keveréke (0. perc: 95% A, 2. perc: 95% A, 12. perc: 5% A, 18. perc: 5% A), áramlási sebesség: 200 µl/perc. 10 µl mintát vittünk fel az oszlopra. A HPLC rendszert pozitív ion elektropray módban üzemeltetett tömegspektrométerhez kapcsoltuk (Orbitrap Discovery XL, ThermoScientific). A modifikált hepcidin kettős töltésű ionjait 30 000 FWHM nominális resolúció-beállítás mellett detektáltuk.

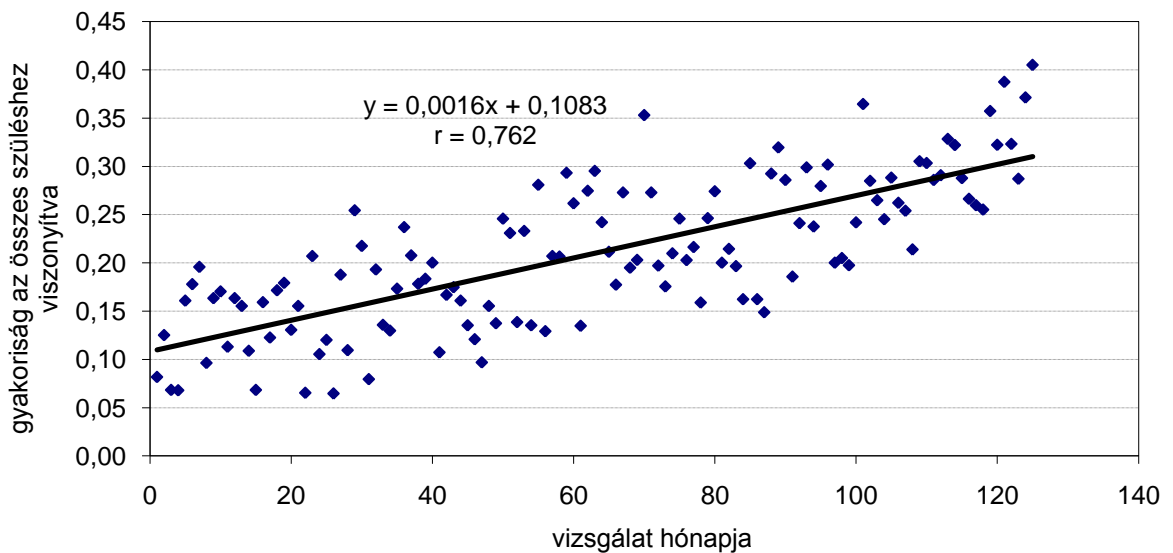
## 4. Eredmények

### 4.1. A császármetszésre hajlamosító tényezők vizsgálata

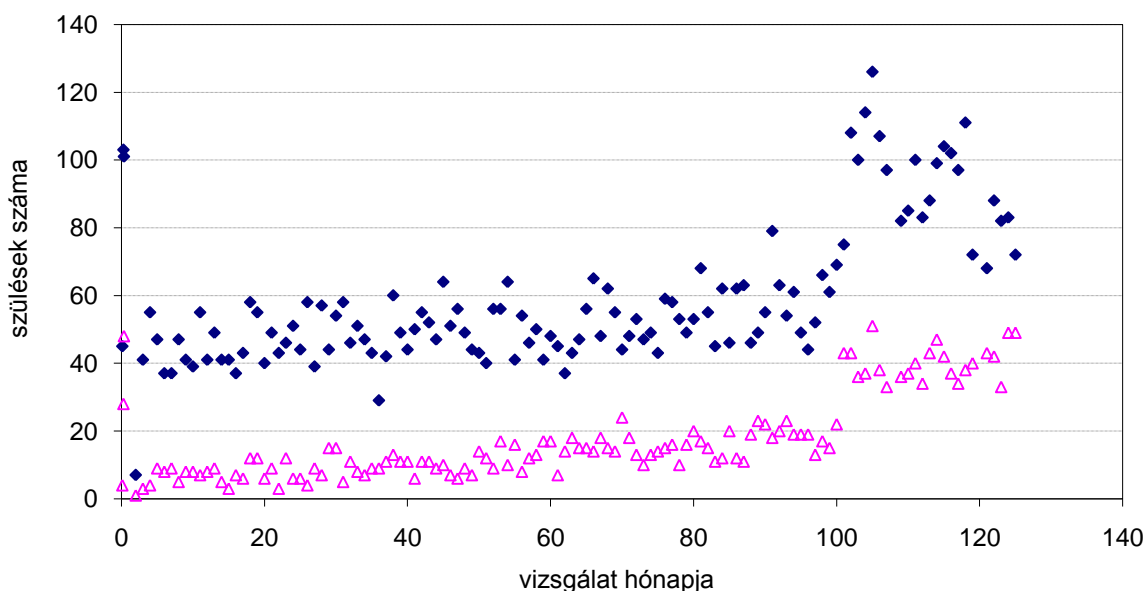
#### 4.1.1 Intézetünkben az elmúlt 10 évben vezetett szülések adatai

Intézetünkben a vizsgált időszakban dinamikusan nőtt a császármetszések összes szüléshez viszonyított aránya (6. ábra). A császármetszések aránya független volt a szülések aktuális számától (7. ábra) [Gyarmati, 2009].

Logisztikus regresszióval elemeztük, hogy az egyes években bekövetkező szülések esetében a bázisévnek tekintett 1999-hez képest mekkora valószínűséggel került sor a császármetszésre. Vizsgáltuk továbbá, hogy az anya életkora, a hónap, illetve, hogy az adott nap hétköznap, szignifikánsan befolyásolták-e a császármetszés valószínűségét.(9. táblázat)



6. ábra. A császármetszés gyakorisága az egyes hónapokban 1999 január 1 és 2009 június 30 között, az Uzsoki utcai kórház Szüléset - Nőgyógyászati Osztályán



7. ábra A császármetszések (Δ) és a hüvelyi szülések (■) száma az egyes hónapokban, 1999 január 1 és 2009 június 30 között, az Uzsoki utcai kórház Szülészet - Nőgyógyászati Osztályán.

	<b>Szignifikancia szintje</b>	<b>relatív kockázat</b>	<b>konfidencia intervallum</b>
<b>2002</b>	0,049	1,39	1 – 1,93
<b>2003</b>	< 0,0001	1,78	1,29 – 2,45
<b>2004</b>	< 0,0001	2,32	1,71 – 3,16
<b>2005</b>	< 0,0001	1,95	1,43 – 2,67
<b>2006</b>	< 0,0001	2,32	1,71 – 3,15
<b>2007</b>	< 0,0001	2,65	1,99 – 3,55
<b>2008</b>	< 0,0001	3,05	2,29 – 4,06
<b>2009</b>	< 0,0001	4,34	3,17 – 5,93
<b>Életkor</b>	0,002	1,02	1,01 – 1,03
<b>Hétköznap</b>	< 0,0001	1,67	1,36 – 2,04
<b>Június</b>	0,001	1,49	1,18 – 1,88
<b>December</b>	0,013	1,37	1,07 – 1,76

9. táblázat. A császármetszések valószínűségét befolyásoló paraméterek. Többszörös logisztikus regressziós elemzésünk eredményei. Viszonyítási alap: 1999, január hó, vasárnap.

#### 4.1.2. Hazai kórházak egy évtizedes adatai

A császármetszések aránya a vizsgált időszakban igen széles tartományban, 13 és 27% között mozgott az adott intézményekben (10. táblázat).

Az egyes intézetekben vezetett szülések száma és a császármetszések gyakorisága között nem találtunk összefüggést (8. ábra)

Logisztikus regressziós analízisünk eredményei azt mutatták, hogy a naptári év döntő hatást gyakorolt a császármetszés végzésének valószínűségére. A nemzetközi tendenciáknak megfelelően Magyarországon is 1999 és 2008 között közel kétszeresére nőtt a császármetszés aránya. Az incidencia 14,17%-ról 27,00%-ra emelkedett (lásd 9. ábra), lényegesen meghaladva a WHO által javasolt 15% körüli értéket [World Health Organization, 1985]. Ez a tendencia az összes vizsgált intézmény esetében kimutatható volt [Gyarmati, 2010].

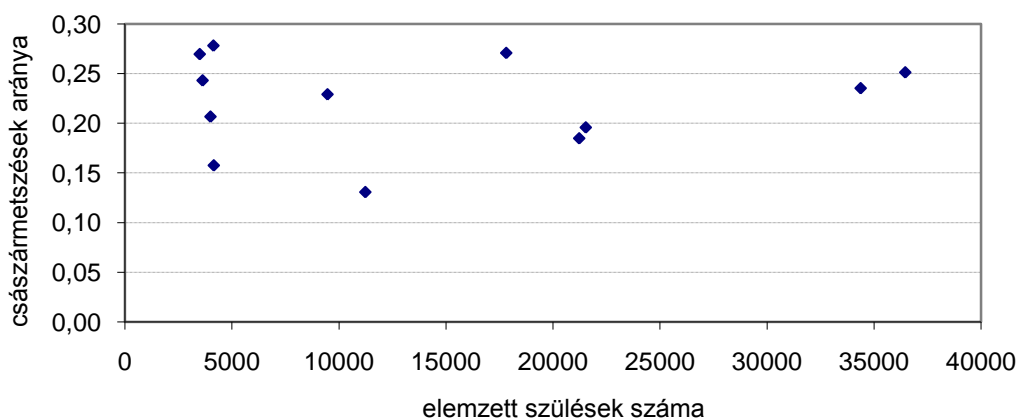
Hasonlóan az Uzsoki utcai Kórház esetében megfigyelt adatokhoz, országos felmérésünk során is kapcsolatot figyeltünk meg az anyai életkor és a császármetszés gyakorisága között (10. ábra). A császármetszés korrigált kockázatát az anyai életkorban bekövetkezett minden éves emelkedése 3,9%-kal növelte (korrigált esélyhányados OR: 95%, CI: 1,039 [1,035-1,043]). Mivel a vizsgált 10 éves időszakban az átlagos anyai életkor közel 4 évvel nőtt (26,00-ról 29,76 évre), önmagában ez a tényező a császármetszések arányában bekövetkező növekedés 15%-áért lehet a felelős.

A szülések tapasztalatának növekedésével is emelkedett a császármetszés valószínűsége (11. ábra). Minden évnvi tapasztalat a korrigált kockázat esetében 2%-os kockázatonövekedést jelentett (OR: 1,019 [1,017 - 1,021]). Mivel a szülések átlagosan mintegy négy évvel több tapasztalattal rendelkeztek 2008-ban, mint 1999-ben (a praktizálás időtartama

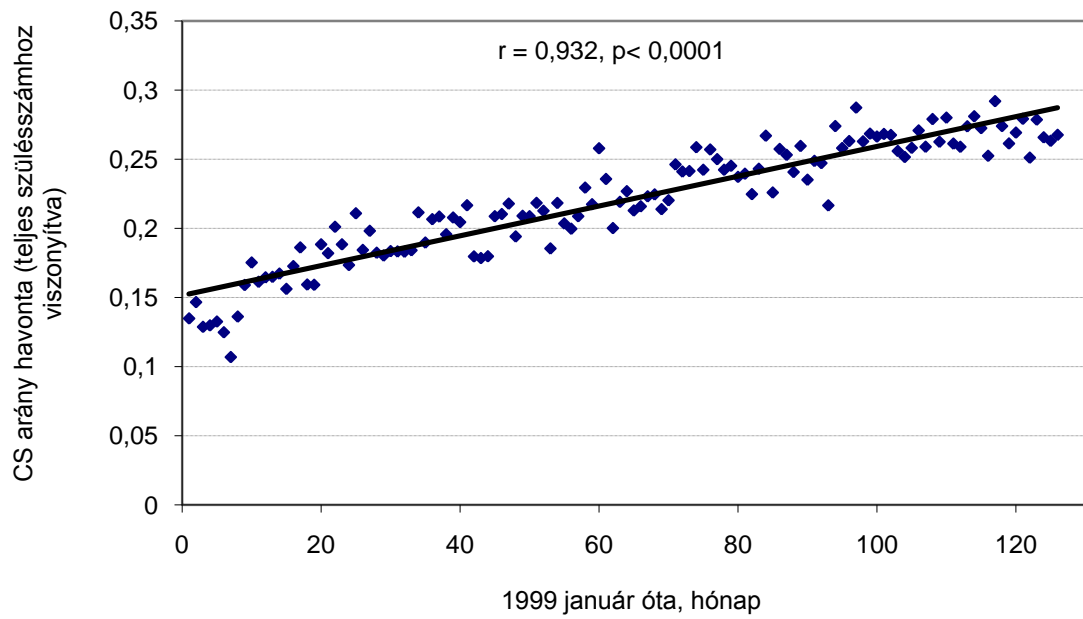
17,37±10,61 évről 21,39±12,15 évre nőtt,  $p<0.0001$ ), ez körülbelül 7,6%-kal növelte a császármetszés kockázatát.

Intézmény neve	Szülések száma	Hüvelyi szülések száma	Császármetszések száma	Császármetszések aránya az összes szüléshez viszonyítva (%)
Anonim kórház	11232	9763	1468	13,1
Balassagyarmati Kórház	3493	2551	942	27,0
Borsod-Abaúj-Zemplén megyei kórház	17817	12991	4826	27,1
Fővárosi Önkormányzat János Kórház	34381	26290	8091	23,5
Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház	21228	17304	3924	18,5
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház	9465	7296	2169	22,9
Hódmezővásárhelyi Kórház	4150	3496	654	15,8
Keszthely Városi Kórház	3996	3170	826	20,7
Miskolc Semmelweis Kórház	21535	17318	4217	19,6
Pápa Városi Kórház	3627	2745	882	24,3
Sopron Városi Kórház	4133	2983	1150	27,8
Szabolcs-Szatmár Bereg Megyei Kórház	36466	27302	9164	25,1

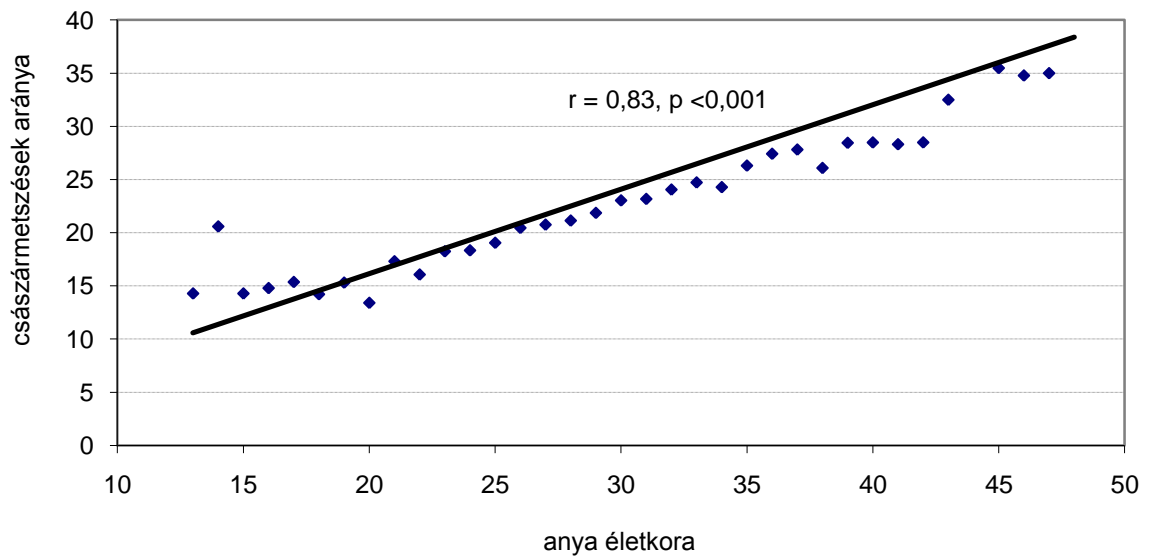
10. táblázat Az 1999 és 2009 közötti időszakban az adatszolgáltató második szintű ellátást nyújtó intézményekben vezetett szülések száma, a szülés módja, és a császármetszések aránya.



8. ábra Az intézményekben vezetett szülések függvényében a császármetszések aránya. Látható a kapcsolat teljes hiánya.

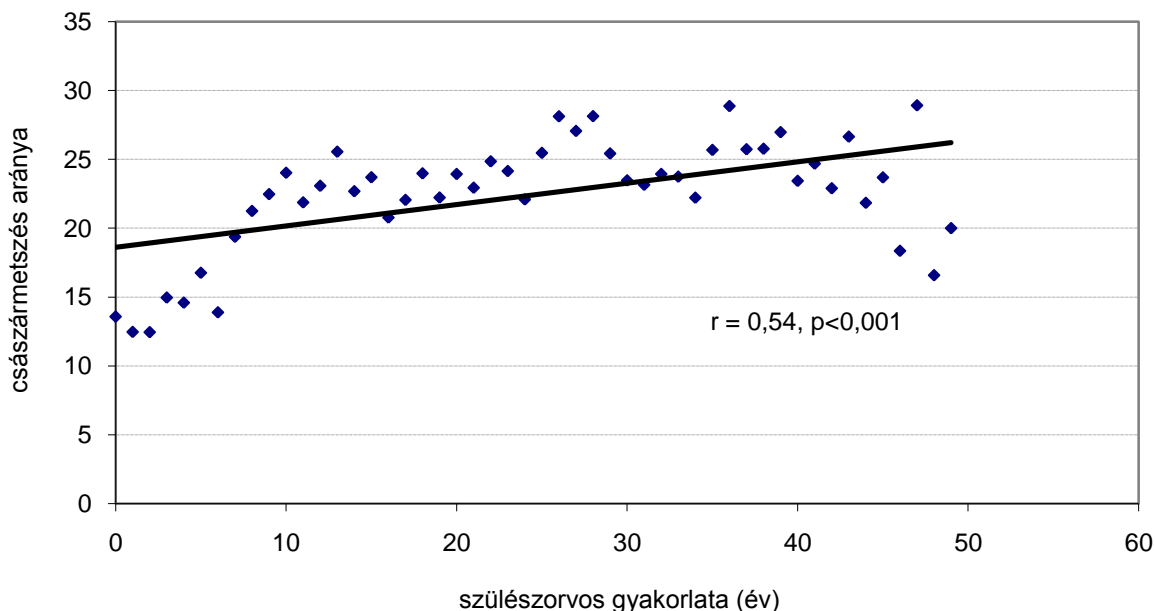


9.ábra. A vizsgált időszakban a császármetszések arányának változása.



10.ábra. A császármetszések aránya és az anya életkora közötti kapcsolat.





11.ábra. A császármetszések aránya és a szülészorvos tapasztalata közötti kapcsolat.

## 4.2. Gyulladásos válasz vizsgálata

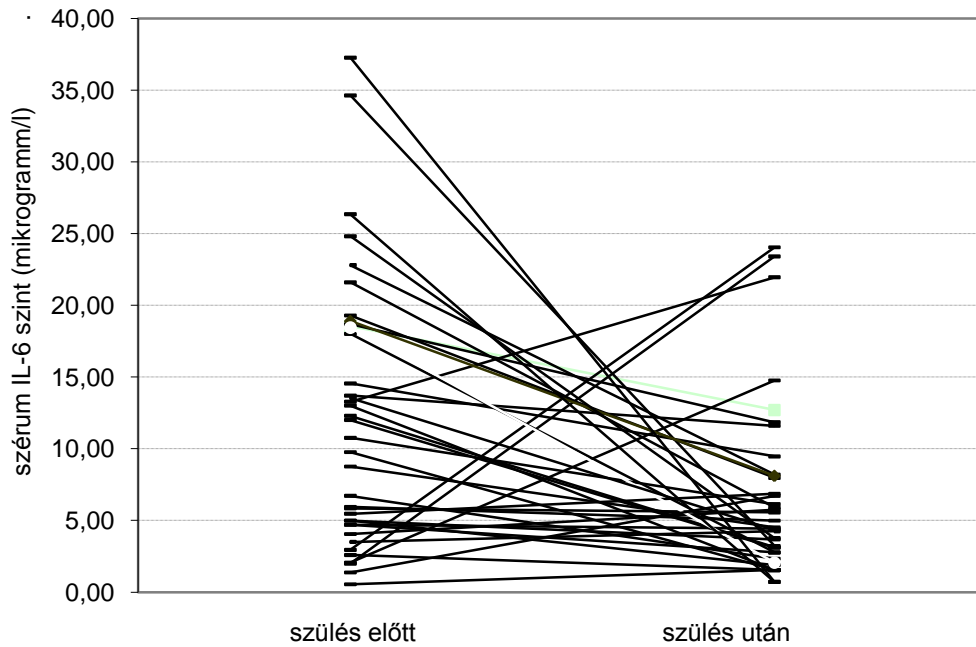
### 4.2.1. Gyulladásos citokinszintek szülést követően

A bevezetőben részletesen bemutatott, általunk mért citokinek szintje a szülés módjától, illetve a mintavétel időpontjától független volt. Eredményeinket a 11. táblázat összegzi. IL-2, IL-4, IL-5, GCSF, GMCSF és IFN- $\gamma$  citokineket egyetlen betegnél sem lehetett mérni a szülést megelőzően, míg a második időpontban csak néhány esetben lehetett detektálni. Az IL-6 és IL-8 esetében ezzel szemben azt találtuk, hogy a szülést követő 3. npra szintjük szignifikánsan csökken (12. és 13.ábra).

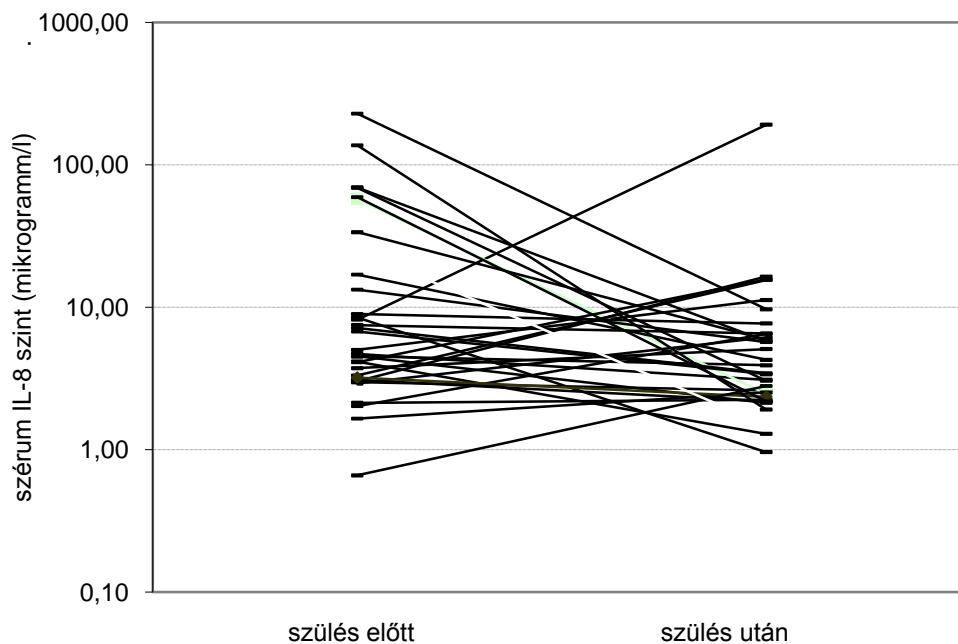
A császármetszéssel és a hüvelyi úton szülő csoportokban az egyetlen különbség az IL-7 szint esetében jelentkezett ( $p = 0,031$ ), ez az első és a második időpontban is szignifikánsan magasabb volt a császármetszésen átesett betegeknél. A hüvelyi úton és a császármetszéssel szülő csoportokban mért citokin eredmények között egyéb különbséget nem észleltünk.

	Hüvelyi szülés (n = 18)		Elektív császármetszés (n = 15)	
	Szülés kezdetekor	Szülés utáni 3. nap	Anesztézia előtt	Szülés utáni 3. nap
	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]
<b>Leukocita sejt szám (G/L)</b>	11,2 [10,2 – 12,9]	10,8 [9,10 – 12,5]	9,60 [8,20 – 11,6]	9,20 [8,10 – 11,1]
<b>Interleukin-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	0,63 [0,54 – 0,72]	0,54 [0,45 – 0,63]	0,82 [0,45 – 1,41]	0,63 [0,45 – 0,82]
<b>Interleukin-6 (pg/ml)</b>	5,65 [4,70 – 9,76]	4,75 [2,33 – 7,97]	13,5 [3-50 – 24,8]	3,77 [2,06 – 6,71] <sup>1</sup>
<b>Interleukin-7 (pg/ml)</b>	0,81 [0,42 – 1,60]	2,00 [0,01 – 3,56]	2,39 [1,21 – 3,95]	3,56 [2,00 – 6,26] <sup>2</sup>
<b>Interleukin-8 (pg/ml)</b>	4,52 [3,03 – 8,16]	3,06 [2,24 – 9,66]	8,94 [3,73 – 33,6]	5,08 [2,35 – 6,15] <sup>3</sup>
<b>Interleukin-10 (pg/ml)</b>	0,02 [BLD – 0,57]	0,07 [BLD – 0,14]	0,27 [0,02 – 1,21]	0,02 [BLD – 1,83]
<b>Interleukin-12 (p70) (pg/ml)</b>	BLD [BLD – 4,56]	BLD [BLD – 0,23]	0,23 [BLD – 7,44]	BLD [BLD – 2,27]
<b>Interleukin-13 (pg/ml)</b>	0,39 [0,25 – 0,53]	0,39 [0,25 – 0,39]	0,53 [0,25 – 1,39]	0,39 [0,25 – 0,87]
<b>Interleukin-17 (pg/ml)</b>	BLD [BLD – 2,02]	BLD [BLD – BLD]	3,74 [0,37 – 5,50]	0,37 [BLD – 3,81]
<b>Monocita kemoattraktáns fehérje -1 (pg/ml)</b>	34,0 [24,3 – 44,6]	25,7 [18,1 – 60,5]	37,1 [24,4 – 44,2]	49,2 [32,0 – 68,3]
<b>Makrofág gyulladáshoz fehérje -1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	90,1 [72,9 – 100]	80,3 [63,5 – 114]	129 [93,2 – 215]	106 [64,5 – 148]
<b>Tumor nekrozis faktor-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	BLD [BLD – 0,64]	0,32 [BLD – 0,64]	0,64 [0,64 – 6,66]	0,64 [0,64 – 5,81]

11. táblázat. Citokin szintek hüvelyi szülés és császármetszés esetén. Az IL-2, IL-4, IL-5, interferon- $\gamma$ , GM-CSF és GCSF szint csak 4, 7, 5, 16, 12, illetve 1 szülőnél volt mérhető, ezért ezeket a citokineket kihagytuk az elemzésből. BLD: detektálási szint alatti. <sup>1</sup> időhatás: p = 0,032; <sup>2</sup> kezelési hatás: p = 0,031; <sup>3</sup> időhatás: p = 0,044



12. ábra Szérum interleukin-6 szint, szülés előtt és után.  
Az IL-6 szignifikánsan csökkent ( $p = 0,032$ )



13. ábra Szérum interleukin-8 szint, szülés előtt és után.  
Az IL-8 szignifikánsan csökkent ( $p = 0,044$ )

#### 4.2.2. Gyulladásos citokinszintek nőgyógyászati műtétek után

A műtét előtt és a műtét után 3 nappal mért citokinszinteket a 12. táblázat összegzi. Egyetlen vizsgált citokinszint esetében sem mutattunk ki szignifikáns különbséget a két időpont között.

A műtéteket típusuktól függően külön-külön is vizsgáltuk. A műtét után 3 nappal, a három csoport eredményei között szignifikáns különbséget csak a fehérvérsejt-számokban észleltünk, a citokinszintek esetében nem volt eltérés (13. táblázat).

	<b>Műtét előtt (n=17)</b>	<b>Műtét után 3 nappal (n=17)</b>
	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]
<b>Interleukin-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	0,54 [0,63 – 1,01]	0,36 [0,54 – 1,11]
<b>Interleukin-6 (pg/ml)</b>	1,8 [3,5 – 10,66]	1,89 [3,13 – 10,76]
<b>Interleukin-7 (pg/ml)</b>	1,6 [2,16 – 5,11]	2 [3,17 – 5,55]
<b>Interleukin-8 (pg/ml)</b>	2,81 [6,74 – 9,14]	2,27 [4,37 – 10,96]
<b>Interleukin-10 (pg/ml)</b>	0,02 [0,42 – 0,8]	0,02 [0,42 – 2,25]
<b>Interleukin-12p70 (pg/ml)</b>	0 [0 – 2,27]	0 [0,23 – 8,08]
<b>Interleukin-13 (pg/ml)</b>	0,25 [0,39 – 0,53]	0,25 [0,39 – 1,17]
<b>Interleukin-17 (pg/ml)</b>	0 [1,18 – 3,74]	0 [0,37 – 2,02]
<b>Monocita kemoattraktáns fehérje -1 (pg/ml)</b>	31,64 [54,19 – 80,95]	25,86 [34,92 – 55,8]
<b>Makrofág gyulladásos fehérje - 1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	75,44 [109,7 – 139,52]	81,9 [107,41 – 126,48]
<b>Tumor nekrosis faktor- <math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	0,64 [5,81 – 6,66]	0,64 [0,64 – 6,66]

12. táblázat Citokinszintek nőgyógyászati műtét előtt és után.

Az adatokat medián, tartomány formában adtam meg. Interleukin-2, interleukin-4 és interleukin-5, G-CSF egyik időpontban sem volt mérhető a betegeknél; a GM-CSF és az interferon- $\gamma$  szintje 3, illetve 5 mintában volt detektálható.

betegcsoport	Hüvelyplasztika. Lokális anesztéziával járó beavatkozás (n = 4)		Laparoszkópos beavatkozás (n = 5) ITN-ban		Hasi úton méheltávolítás (n=7) / hüvelyi úton történt méheltávolítás (n=1) ITN-ban	
	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal
Interleukin – 1β (pg/ml)	0,68 [0,54–1,1]	1,185 [0,54–2,045]	0,63 [0,54–0,63]	0,72 [0,28–1,11]	0,82 [0,5175–1,035]	0,495 [0,36–0,68]
Interleukin – 6 (pg/ml)	1,895 [1,65–3,22]	10,995 [9,24–11,31]	3,32 [1,54–8,28]	1,89 [0,87–3,13]	10,06 [3,30–12,54]	2,685 [2,085–8,65]
Interleukin – 7 (pg/ml)	1,29 [0,315–2,41]	3,335 [2,09–5,25]	2,78 [1,6–8,7]	5,55 [3,56–7,03]	2,19 [1,6–5,21]	2,095 [1,305–3,35]
Interleukin – 8 (pg/ml)	5,48 [3,4875–7,34]	6,175 [2,26–15,06]	3,5 [2,81–6,61]	2,8 [2,02–5,39]	8,61 [5,64–17,45]	4,6 [3,275–29,71]
Interleukin – 10 (pg/ml)	0,28 [0,105–0,67]	1,015 [0,155–2,08]	0,8 [0,02–2,67]	2,08 [0,14–2,25]	0,28 [0,02–0,72]	0,22 [0,02–1,23]
Interleukin – 12p70 (pg/ml)	1,135 [0–3,72]	1,135 [0–3,72]	BLD [0–BLD]	BLD [0–8,72]	BLD [0–3,31]	0,23 [0–7,72]
Interleukin – 13 (pg/ml)	0,32 [0,25–0,92]	0,78 [0,35–1,49]	0,39 [0,39–1,24]	0,67 [0,39–3,78]	0,39 [0,25–0,53]	0,25 [0,25–0,51]
Interleukin – 17 (pg/ml)	BLD [0–0,52]	1,195 [0,278–2,47]	0,37 [0,37–3,74]	0,37 [0,37–2,02]	2,02 [0,98–3,76]	0,37 [0–2,47]
Monocita kemoattraktáns fehérje – 1 (pg/ml)	66,34 [35,09–102,4]	33,97 [29,02–64,64]	61,6 [41,1–74,23]	27,14 [25,34–34,92]	49,4 [30,45–65,77]	51,775 [31,155–74,45]
Makrofág gyulladáshoz köthető fehérje – 1β (pg/ml)	111,735 [91,66–133,7]	91,235 [73,16–106,8]	96,6 [59,06–108,94]	126,13 [82,8–126,48]	127,8 [101,1–156,9]	114,73 [80,675–139,4]
Tumor nekrozis faktor – α (pg/ml)	0,32 [0–5,29]	0,64 [0,64–5,28]	6,66 [6,66–18,37]	6,66 [0,64–6,66]	3,225 [0,64–6,66]	0,64 [0,48–4,21]

13. táblázat Citokinszintek lokális anesztéziával, laparoszkópiával illetve laparotómiával végzett beavatkozások előtt és után. A citokinszintek esetében nincs szignifikáns eltérés. Az adatokat medián, tartomány formában adtam meg. BLD = nem detektálható, ITN = általános anesztézia

### 4.3. Vasháztartás

#### 4.3.1. A vasháztartás jellemzése szülést követően

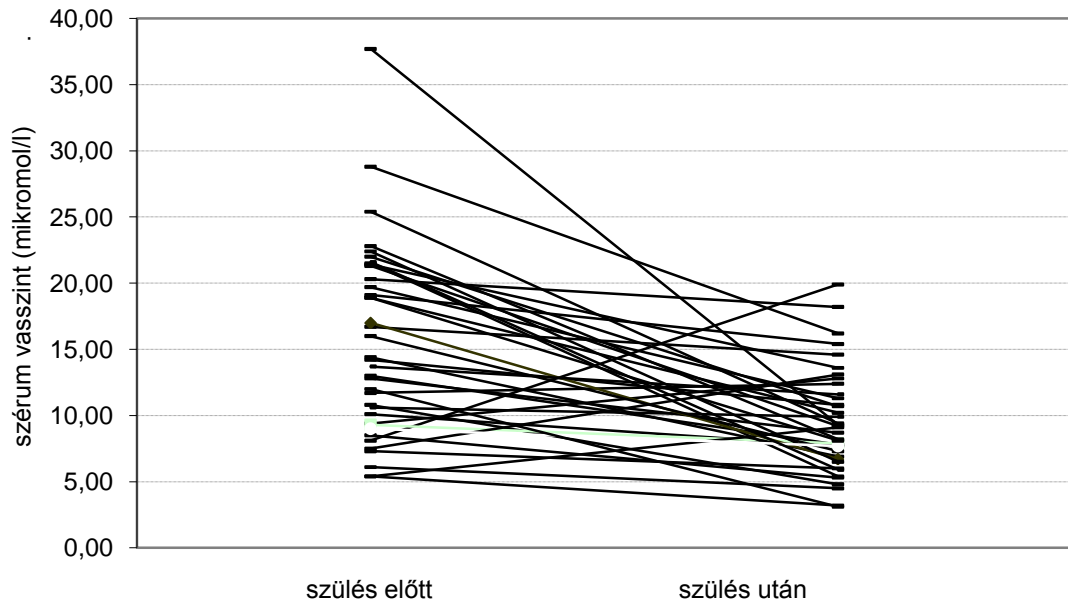
A szülést követően a szülés módjától függetlenül markáns változásokat észleltünk a vörösvérsejt-szám, hemoglobinszint, hematokrit-érték, a szérum vasszint esetében (14. táblázat). A vasszint a 40 szülönő közül 35-nél csökkent, a hepcidinszint minden esetben, a szülés 3. napjára, a szülés módjától függetlenül emelkedett (14. és 15. ábra). Ferritinszint emelkedést csak a császármetszéssel szült nőknél mutattunk ki.

	Hüvelyi szülés (n = 25)		Császármetszés (n = 15)	
	Szülés megindulásakor	3 nappal később	Előtte közvetlenül	3 nappal később
<b>Fehérvérsejt-szám (T/L)</b>	11,45 [5,7 – 16,5]	10,8 [4,7 – 13]	9,6 [6,6 – 13,6]	9,2 [4,3 – 12,5]
<b>Vörösvérsejt-szám (G/L)</b>	4,155 [3,68 – 4,73]	3,64 [2,18 – 4,32]*	4,23 [3,61 – 4,77]	3,41 [2,99 – 4,29]*
<b>Hemoglobinszint (g/L)</b>	123,5 [106 – 145]	108 [59 – 128]*	125 [108 – 145]	101 [92 – 125]*
<b>Hematokrit (L/L)</b>	0,365 [0,236 – 0,434]	0,315 [0,18 – 0,37]*	0,372 [0,26 – 0,415]	0,298 [0,23 – 0,38]*
<b>Trombocitaszám (T/L)</b>	197,5 [125 – 304]	166 [125 – 287]	173 [125 – 338]	168 [96 – 261]
<b>Teljes vaskötő kapacitás (μmol/L)</b>	77,6 [52,6 – 95,3]	74,3 [55,6 – 88,5]	80,6 [54,6 – 100,7]	70,6 [52,5 – 83,5]
<b>Szérum vasszint (μmol/L)</b>	13,0 [5,4 – 37,7]	9,3 [3,2 – 19,9]*	17 [7,5 – 28,8]	8,1 [3,1 – 18,2]*
<b>Ferritinszint (μg/L)</b>	9,4 [3,1 – 36,4]	14,9 [3,6 – 44]	15,25 [3,9 – 34,5]	38,5 [12,6 – 68]*†
<b>Hepcidinszint (μg/L)</b>	2,02 [0 – 6,65]	7,36 [3,71 – 19,5]**	3,56 [0,81 – 23,21]	17,45 [12 – 23,6]**†

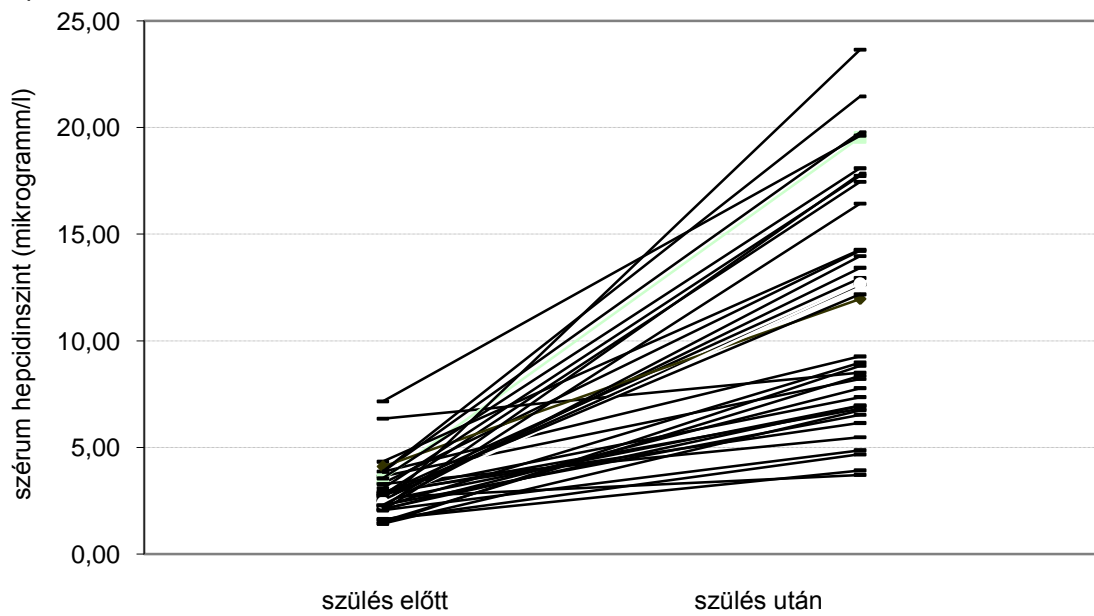
14. táblázat A vasháztartás jellemzői szülés előtt és után (adatok medián, tartomány formában megadva).

\* p<0,01; \*\*p<0,0001 szülés után vs. szülés előtt

† p<0,05, császármetszéssel vs. hüvelyi úton szülő nő



14. ábra Szérum vasszint szülés előtt és után ( $p < 0,01$ )

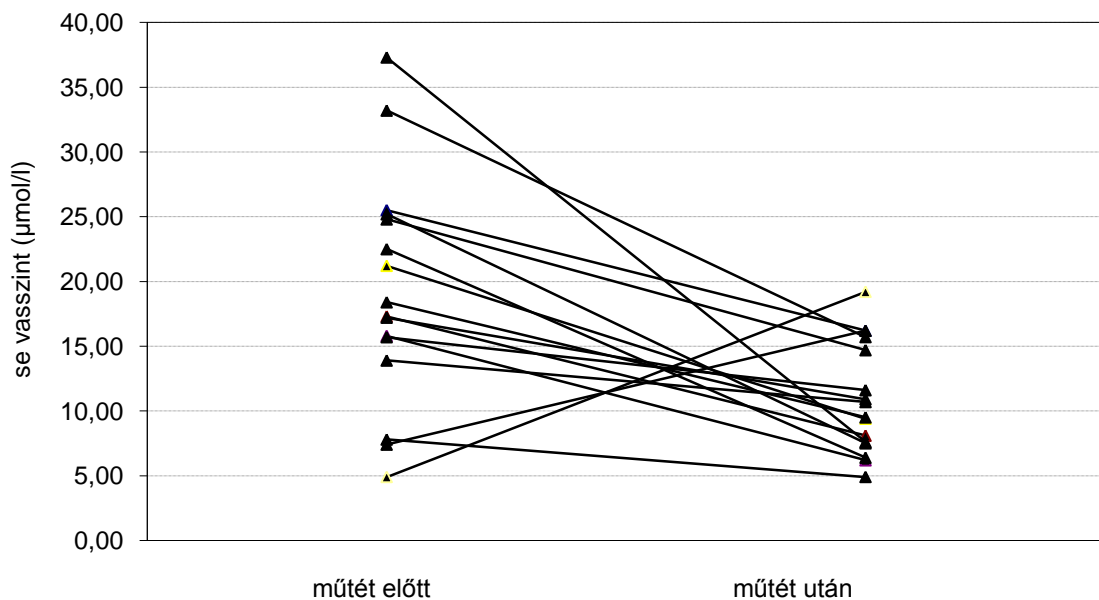


15. ábra Szérum hepcidinszint szülés előtt és után ( $p < 0,0001$ )

### 4.3.2. A vasháztartás jellemzése nőgyógyászati műtétek után

Külön-külön vizsgáltuk a hüvelyplasztikán, laparoszkópos beavatkozáson, valamint a nyílt hasi műtéten átesett betegeknél bekövetkező változásokat (15. táblázat). Mivel a három csoport között, a fehérvérsejt számtól eltekintve egyik paraméter esetében sem volt szignifikáns különbség, a műtétek kapcsán jelentkező változásokat együttesen elemeztük (16. táblázat).

A műtét után közel szignifikáns mértékben csökkent a hemoglobin-szint és a hematokrit-érték. A szérum vas- és transferritinszintek szignifikáns mértékben csökkentek, míg a hepcidinszintek szignifikáns mértékben emelkedtek (16. és 17. ábra).



16. ábra. Szérum vasszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3 nappal.

A vasszintek a 17 betegből 15 esetében csökkentek ( $p < 0,01$ ).

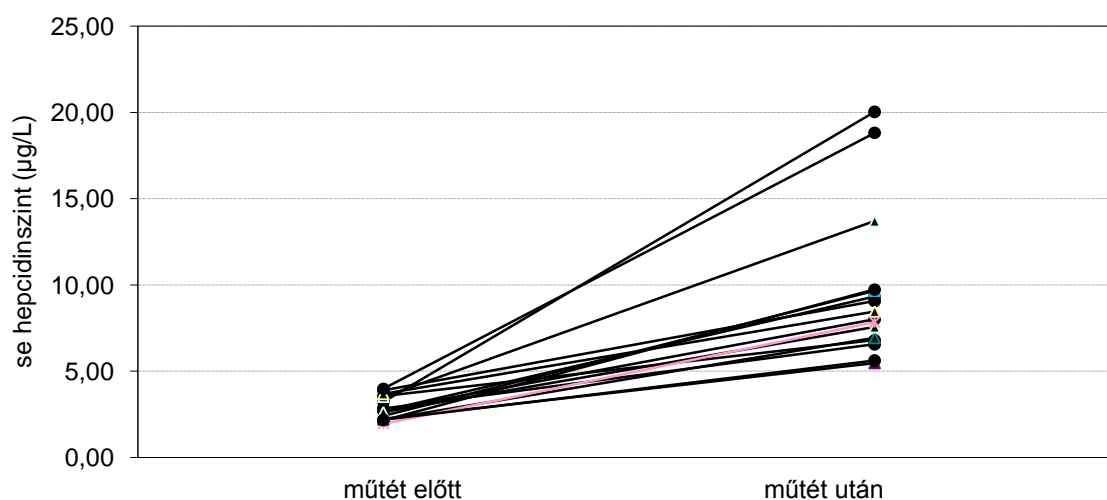


Betegcsoport	Lokális anesztéziával járó beavatkozás (n = 4)		Laparoszkópos beavatkozás (n =5)		Laparotómia ill.vag.hysterectomia (n =7+1)	
	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal	Műtét előtt	Műtét után 3 nappal
	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]	középérték [1. & 3. kvartilis]
<b>Fehérvérsejt-szám (T/L)</b>	6,8 [6–7,08]	7,8 [6,5–8,25]	7,25 [5,53–9,18]	5,95 [5,4–6,575]	7 [6–7,975]	8,85* [8,325–9,9]
<b>Vörösvérsejt-szám (G/L)</b>	4,36 [4,15–4,48]	4,09 [4,04–4,14]	4,47 [3,99–4,63]	3,715 [3,43–4,00]	4,555 [4,31–4,65]	4,17 [3,95–4,44]
<b>Hemoglobinszint (g/L)</b>	129,5 [123,25–135]	125,5 [117–131,5]	137 [125–140]	115,5 [109–122]	132,5 [128–135,5]	125 [119–131]
<b>Hematokrit (L/L)</b>	0,39 [0,37–0,408]	0,38 [0,36–0,40]	0,39 [0,34–0,41]	0,32 [0,31–0,32]	0,402 [0,36–0,414]	0,363 [0,35–0,389]
<b>Trombocitaszám (T/L)</b>	225 [158,25–279]	214,5 [165–259]	245,5 [211–274]	213 [202–221,5]	211 [193–233,25]	213 [174,25–239]
<b>Teljes vaskötő kapacitás (µmol/L)</b>	64,05 [59,85–67,2]	54,8 [53,3–59,1]	59,05 [53,15–69,0]	50,55 [49,1–55,4]	59,45 [56,5–63,8]	52,7 [49,1–60,0]
<b>Szérum vasszint (µmol/L)</b>	21,95 [18,1–28,45]	10,2 [9,0–12,3]	16,55 [13,7–19,2]	11,4 [7,63–15,1]	18,45 [12,4–23,1]	10,05 [7,2–12,6]
<b>Ferritinszint (µg/L)</b>	52,4 [34–58,85]	52 [30,1–60,3]	44,15 [41,3–47,0]	48,05 [47,7–48,4]	48,25 [20,78–95,5]	47,8 [40,6–48,7]
<b>Hepcidinszint (µg/L)</b>	3,38 [2,98–3,63]	10,23 [6,5–14,98]	2,7 [2,63–2,75]	8,01 [7,56–9,07]	2,625 [2,18–3,31]	8,15 [6,90–9,69]

15. táblázat. A vasháztartásra jellemző paraméterek lokális anesztéziával, laparoszkópiával és laparotómiával (1 esetben hüvelyi hysterectomia) járó nőgyógyászati műtétek előtt és azt követően 3 nappal. A három csoport között csak a fehérvérsejt-szám különbözött szignifikáns mértékben a beavatkozást követő harmadik napon. (\* p<0,05)

	Műtét előtt (n=17)	Műtét után (n=17)
<b>Fehérvérsejt szám (G/L)</b>	6,9 [6,0 – 7,9]	7,95 [6,5 – 8,8]
<b>Vörösvérsejt-szám (T/L)</b>	4,47 [4,21 – 4,63]	4,08 [3,95 – 4,18]
<b>Hemoglobinszint (g/L)</b>	133,5 [124,8 – 138,0]	122,0 [114,5 – 130,3] †
<b>Hematokrit (L/L)</b>	0,40 [0,38 – 0,41]	0,35 [0,34 – 0,39] †
<b>Trombocita-szám (G/L)</b>	217 [192 – 274]	180 [213 – 234]
<b>Latens vaskötő kapacitás (µmol/l)</b>	40,55 [33,875 – 47,875]	42,9 [38,3 – 45,4]
<b>Szérum transferrinszint (mg/L)</b>	60,3 [55,925 – 67,175]	53,1 [49,7 – 60,0]*
<b>Szérum vasszint (µmol/L)</b>	17,85 [15,25 – 24,9]	10,1 [7,6 – 15,0]*
<b>Szérum ferritinszint (µmol/L)</b>	49,8 [22,05 – 68,6]	48,25 [42,3 – 51,175]
<b>Hepcidin (µg/L)</b>	2,75 [2,24 – 3,51]	8,01 [6,8 – 9,67]**

16. táblázat A vasháztartásra jellemző paraméterek nőgyógyászati műtét előtt és azt követően 3 nappal (†  $p < 0,1$  \*  $p < 0,01$  \*\*  $p < 0,0001$  ).



17. ábra Szérum hepcidinszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás utáni 3. napon. A hepcidinszint az összes betegnél nőtt ( $p < 0,0001$ ).

## **5. Megbeszélés**

### **5.1. A császármetszést befolyásoló tényezők**

#### **5.1.1. A császármetszést befolyásoló tényezők az Uzsoki utcai kórházban**

A császármetszések arányának emelkedése általános jelenség. Hátterében az átlagos anyai életkor növekedése, a magzat monitorozásának korszerűbbé válása, a magzati 'acute distress' diagnózisának bevezetése, vagyis a preventív és a defenzív szemlélet elterjedése játszik szerepet [Szabó és *mtsai*, 2006]. A császármetszés végzése függ az intézet profiljától is. Az egyetemi klinikákon és a megyei központokban, ahol a magas kockázatú terhességek többségét gondozzák, illetve ahol a koraszülések gyakrabban fordulnak elő, egyértelműen több a császármetszés. Progresszivitási szinttől függően Magyarországon a császármetszés gyakorisága 1999 és 2002 között 10 – 37 % között változott [Kopár és *mtsai*, 2003; Boncz és *mtsai*, 2005].

A tendenciára több közlemény is felhívta a figyelmet, hangsúlyozva, hogy az indikációk korrekt meghatározása, a beteg felvilágosítása, a műtéti szövődmények és kockázatok reális értékelése révén, szakmai továbbképzésekkel csökkenteni lehetne az indokolatlanul végzett műtétek számát [Berkő, 2003; Berkő, 2007; Ugocsai, 2003; Papp, 2003].

Az Uzsoki utcai kórház számítógépes adatbázisa alapján azt vizsgáltuk, hogy változott-e az utóbbi évtized alatt ez a tendencia. Az adatgyűjtés során egyéb kérdések elemzésére is mód nyílt, így arra, hogy az anya életkorának az emelkedésével milyen mértékben nő a császármetszés kockázata; van-e a császármetszés esetében szezonális, ciklusosság.

Az 1999 január 1 és 2009 június 30 közötti időszakban 9465 szülés történt osztályunkon; közülük 7296 szülés hüvelyi úton zajlott, míg 2169 szülés esetében végeztünk császármetszést (22,9%). A vizsgált időszakban a

császármetszés gyakorisága két és félszeresére nőtt: míg 1999-ben 12,9%, addig 2008-ban 28,3% volt. A szülők életkora az elmúlt 10 év során átlagosan 2,5 évvel emelkedett, ez önmagában a császármetszés arányának 5%-os emelkedéséért volt felelős. A császármetszés valószínűsége nagyobb volt hétköznap, valamint június és december hónapokban, ami a császármetszés elektív végzésére utal.

Elemzésünk alapján a császármetszések növekvő gyakoriságának tendenciája az utóbbi években is megfigyelhető osztályunkon. Ennek oka feltehetően az anyai életkor emelkedése, az előzetes császármetszést követő ismételt terhesség, illetve az általánosan elfogadott defenzív szemlélet.

Tekintve, hogy az 1999-es adatok alapján az Uzsoki kórház korábban az alacsony császármetszés-frekvenciájú intézmények közé tartozott, illetve az osztályon érvényes irányelvek lényegükben nem változtak, meglepő, hogy nálunk is mennyire dinamikus emelkedik a császármetszés gyakorisága. 2009-re elértük azt az értéket, ami 2001-2002-ben csak egyes egyetemi klinikákat és megyei kórházakat jellemzett [Boncz, 2005, Gávai, 2001]. Kórházunk Neonatális Intenzív Centrummal nem rendelkezik, így a magas kockázatú terheseket, a progresszív betegellátás keretében, NIC-cel rendelkező intézménybe irányítjuk. Ennek következtében osztályunkon túlnyomó többségben alacsony kockázatú terheseket látunk el. Érdekes lenne látni, hogy a szövődményes terhességeket gondozó, koraszülésre szakosodott intézmények esetében az utóbbi évek során hogyan változott ez a tendencia.

Az osztályunkon végzett császármetszések növekvő arányának a háttérben álló folyamatokról retrospektív, anonim adatbázisunk alapján nem tudunk véleményt mondani. A korlátozott számú paraméter vizsgálata azonban néhány jellegzetességre felhívja a figyelmet.

(1) Az elmúlt 10 év során a szülő nők életkora folyamatosan emelkedett. Az anyai életkor előrehaladtával gyakoribb az elhúzódó szülés és a

fájásgyengeség, ami egyben császármetszés javallata lehet. A TAJ szám ismerete nélkül nem tudjuk megmondani, hogy az intézményben a többedszer szülő nők milyen arányban szerepelnek az adatbázisban. Azonban valószínű, hogy az előzetes császármetszés után szülő nők terhessége is többségében császármetszéssel végződött (azaz a vizsgált időszak kezdetén végzett császármetszés hatása halmozottan jelentkezik az évek során). Elemzésünk szerint csak az anyai életkor emelkedése önmagában 5%-kal növelte a császármetszés gyakoriságát.

(2) Az Uzsoki utcai Kórház Szülészeti Osztályán a születésszám az egészségügyi reform hozadékaként 2007 eleje óta ugrásszerűen nőtt. Ezzel egyidejűleg korábban más intézetekben dolgozó munkatársaink száma is gyarapodott. Az osztály orvosi összetételének megváltozása ellenére a császármetszések gyakoriságában nem észleltünk változást. Ez egyrészt jelzi, hogy az általunk észlelt jelenség nem osztályunkra specifikus, másrészt, hogy a reform nem gyakorolt olyan hatást a szülészeti gyakorlatra, ami a császármetszés gyakoriságán változtatna.

(3) Nem volt olyan kolléga, akinél lényegesen eltért a szülésvezetés módja, azaz akinek munkája során az átlagot lényegesen meghaladó, vagy attól elmaradó a császármetszés-gyakorisága. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy, bár egyéni különbségekkel minden bizonnyal számolni kell, a szakma szabályai szerint végzett szülészeti ellátás, illetve a császármetszés gyakorlata osztályunkon egységes. A császármetszés gyakoriságát tehát elsősorban nem a szülészorvosi képzés, hanem inkább egységes és jól definiált indikációk alapján lehetne szabályozni.

(4) A császármetszések számának változásában bizonyos ciklusosságot fedeztünk fel, ami azt jelzi, hogy sok esetben a császármetszésre tervezetten, elektív módon kerül sor. (A BNO-kódok között szerepel az 'elektív császármetszés' megjelölés, azonban ezt bizonytalansága miatt nem elemeztük külön.) A császármetszés elektív jellegére utal, hogy

hétköznap 67%-kal nagyobb a császármetszés gyakoriság, illetve júniusban (a nyári szabadságok előtt), illetve decemberben (az ünnepek előtt) a többi hónaphoz képest emelkedik a császármetszés valószínűsége. Természetesen ezt a megállapítást további elemzésekkel és az érintett időszakban végzett császármetszések szülészeti és műtéti naplójának áttekintésével lehet igazolni.

Elemzésünket közel tízezer szülés adata alapján végeztük. Ez az esetszám mindenképpen alkalmas a császármetszés gyakoriságának emelkedő tendenciáját igazolni. Eredményeink egyértelműen felhívják a figyelmet arra, hogy a császármetszés gyakoriság növekedése nem ért véget. Kifejezett korlátot jelentett, hogy a betegek azonosítására nem volt mód, az anamnézist nem ismertük, így a császármetszés pontos indikációját sem tudtuk. A császármetszések gyakoriságának elemzésére további vizsgálatot tervezünk. Erre a célra bevezetjük a császármetszési adatlapot [Ugocsai, 2003], aminek segítségével könnyebben tudjuk az okokat azonosítani, és a megfelelő intézkedési tervet kidolgozni.

### **5.1.2. A császármetszést befolyásoló tényezők a hazai kórházakban végzett felmérésünk alapján**

Egy évtized adatait feldolgozó országos felmérésünk során a császármetszés kockázatával kapcsolatosan több faktor jelentőségét elemeztük.

Kimutattuk, hogy a szülők évek során emelkedő átlagos életkora lényeges szerepet játszik abban, hogy az adatgyűjtés kezdetéhez viszonyítva közel kétszeresére nőtt a komplikációmentes terhességeket követően végzett császármetszések gyakorisága.

A császármetszés korrigált kockázatát az anyai életkorban bekövetkezett minden éves emelkedése 3,9%-kal növelte. Mivel a vizsgált 10 éves időszakban az átlagos anyai életkor közel 4 évvel nőtt, önmagában ez a tényező a császármetszések arányában bekövetkező növekedés 15%-áért lehet a felelős.

A szülészorvos tapasztalata (amire markerként a végzés időpontja és a szülés időpontja között eltelt évek számát használtuk) a császármetszés valószínűségét nem csökkentette, hanem kismértékben ugyan, de még növelte is. (Hipotézisünk alapján inkább azt vártuk, hogy a császármetszés végzése iránti „hajlandóság” kisebb egy tapasztaltabb orvos esetében.) Elgondolkodva a jelenségen, több racionális magyarázat is lehetséges megfigyelésünkre.

(1) Eltérő döntési kör. A császármetszést a szülészeti osztályokon általában idősebb orvos diszponálja. A kisebb tapasztalattal rendelkező orvosok döntési köre korlátozott, így a császármetszést körültekintő konzultáció előzi meg. Ezzel szemben az önálló döntési körrel rendelkező idősebb szülész könnyebben dönthet a császármetszés elvégzése mellett.

(2) Eltérő betegpopulációk. Bár a fiatalabb és az idősebb orvosok által gondozott szülők átlagos életkora nem tért el, illetve elemzésünkben

megpróbáltuk kizárni a szövődményes terhességeket követő szüléseket, fennáll a lehetősége annak, hogy az orvosi dokumentáció elégtelen volta miatt a szülések egy részét (helytelenül) a szövődménymentes csoportba soroltuk. Megalapozott feltételezni azt, hogy a nehezebb, várhatóan több komplikációval járó szülések vezetését inkább az idősebb kollégák vállalták magukra.

(3) Adverz élmények a praxis során. A nagyobb szülészeti gyakorlat egyben azt jelenti, hogy a kolléga nagyobb valószínűséggel találkozott olyan esetekkel, illetve került olyan szituációba, amikor rosszul döntöttek a hüvelyi úton történő szülés mellett. Az ezek kapcsán fellépő kudarc, krízisélmény, és nem utolsósorban a jogi következmények egyaránt ahhoz vezethetnek, hogy az évek előrehaladtával egyre könnyebb a döntés a császármetszések elvégzése mellett.

(4) Tervezhetőség, a szülész „fáradása”. A nyugati társadalmakban az emberek általános komfortérzetét – szülészorosét és szülőnőét egyaránt – a tervezhetőség és a kontrollálhatóság alapvetően meghatározza [Marton, 2001]. Ezzel szemben a spontán hüvelyi szülés megindulásának az időpontját nem lehet napra, órára, percre pontosan eldönteni, ami nagyfokú bizonytalansággal jár. A fiatal szülész lelkesedése, türelme a szakmában eltöltött bizonyos idő elteltével alább hagy, és könnyebben szánja el magát a tervezhető időpontban elvégezhető császármetszés mellett (11. ábra).

Adataink elemzése során figyelembe kell venni az adatbázis korlátait is. Adatvédelmi okok miatt csak a szülészorososi pecsétszám első két számjegyét használtuk, ezért nem volt módunk arra, hogy a szülészeknél egyéni profilt és császármetszés-végzési hajlandóságot állapítsunk meg. Az egyes szülészeti intézetekben észlelt (születésszámtól és ellátott területtől független) markáns eltérések azonban arra utalnak, hogy hazánkban is



különböző iskolák, a császármetszést vagy a hüvelyi szülést preferáló közösségek dolgoznak.

Mind az Uzsoki utcai kórházban, mind az országosan gyűjtött adatok közvetve tükrözik azt a szemléletváltást, ami az utóbbi évtizedben a szülészet és a betegek körében egyaránt bekövetkezett. Egyrészt a közvélemény részéről (részben a nyilvánosság illetve média hatására) egyre elterjedtebb az a szemlélet, miszerint a terhesség csak egészséges újszülött világra jövetelével zárulhat le, csak egészséges gyermekágyas anyával, és ha ez valamiért nem így történik meg, az kizárólag a szülészorvos mulasztása miatt lehet. Ezzel összefüggnek a szövődményes szülések után indított, a kórházakat és ezen belül a nőgyógyászati osztályokat érintő – és megítélt kártérítés esetén a működési feltételeket veszélyeztető – műhibaperek. Ebbe a gondolkodásmódba és társadalmi közegbe a szakma részéről nem férhet bele a legkisebb kockázat vállalása sem [Papp, 2003].

A mérleg másik oldalán a császármetszés végzésével járó szövődmények helyezkednek el. Ezek korai kockázata, a 20-30 évvel korábbihoz képest, az anesztézia, valamint a műtéti technika és eszközök fejlődésének köszönhetően lényegesen csökkent. Az esetleges szövődmények nem azonnal (perelhető módon), hanem évekkel később jelentkezhetnek. Ez szintén megmagyarázza, hogy a szülészorvos miért hajlik könnyebben a császármetszés végzésére.

Fentieket átgondolva a szakma jeles képviselőinek kimondott-kimondatlan véleménye, hogy az elektív császármetszés gyakorisága a jövőben tovább emelkedik. Ezt vizsgálatunk eredményei teljes mértékben alátámasztják [Gyarmati és mtsai, 2009 és 2010].

## **5.2. Gyulladásos válasz vizsgálata**

### **5.2.1 A szülés módjának hatása a gyulladásos válaszra**

Vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy az a steril gyulladásos reakció, ami normális terhességet követően a peripartum időszakában jelentkezik [Buonocore és mtsai, 1995; Park és mtsai, 2005], valószínűleg csak átmeneti és nem tükröződik a szülést követő harmadik napon mért citokinszintekben.

Az alkalmazott multiplex citokinszint-mérő rendszer a legfontosabb pro- és antiinflammatorikus citokineket tartalmazta. Csak az IL-6 és az IL-8 szint csökkent a terhesség végén mérthez képest a szülést követő harmadik napra. Mivel az IL-8 egy proinflammatorikus citokin, elméletileg az IL-8 csökkenés hatására a gyulladásos válasz antiinflammatorikus irányba tolódik el a szülést követő harmadik napra. Ezt alátámaszthatja az egyidejűleg észlelt IL-6 szint csökkenés is. Ennek ellenére a fontosabb antiinflammatorikus citokinek (IL-10 és IL-4), valamint proinflammatorikus citokinek (IFN- $\gamma$  és IL-2) szintje a résztvevők jelentős hányadánál egyik időpontban sem volt detektálható. Más gyulladásos citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) szintje a szülés előtt és után nem különbözött. A császármetszéssel szült és a hüvelyi úton szült csoportokat egymással összehasonlítva az IL-6 és IL-8 szint a szülés után nem tért el. Ezért nagyobb annak a valószínűsége, hogy az IL-6 és IL-8 szintek esetében a császármetszésen átesett betegek csoportjában észlelt változások a nagyszámú összehasonlítás miatt, a véletlen eredményeként jelentkeztek. Másik fontos eredményünk, hogy a szülés módja nem gyakorol hatást a harmadik postpartum napon a szisztémás gyulladásra: a hüvelyi úton és császármetszéssel szülő nők esetében ugyanis hasonló citokinszinteket mértünk. Az egyetlen különbséget az IL-7 esetében észleltük, ami

valamelyest emelkedett császármetszést követően [Gyarmati és mtsai, 2010].

Az IL-7 egy hematopoetikus növekedési faktor, ami a multipotens hematopoetikus őssejtek limfoid progenitor sejtekké való differenciációját serkenti. Erre vonatkozóan a szüléssel kapcsolatosan nincsenek adatok. Feltehetően eredményünk inkább az összehasonlítások nagy számából adódóan véletlenszerű és nincs biológiai / klinikai jelentősége.

Ezek az eredmények természetesen nem zárják ki annak a lehetőségét, hogy a szülés módja a neonatális citokinszintekre hatást gyakorol. Az újszülöttek esetében több adat szerint a hüvelyi szülést követően magasabb citokin szinteket mértek, mint császármetszést követően (igaz, az újszülötteknél sincs a harmadik életnapon a gyulladásos státuszra vonatkozóan adat). Egy független vizsgálatra lenne szükség a kérdés eldöntésére, azonban etikai okok miatt ez igen nehezen lenne kivitelezhető: egészséges újszülötteknél nehezen lehetne megindokolni a vérvételt.

A szisztémás citokinszintek nem szükségszerűen tükrözik a lokális citokinszinteket [Carvalho és mtsai, 2008], ennél fogva eredményeink nem zárják ki annak a lehetőségét, hogy a műtéti hegben és/vagy a medencetájékon 3 nappal a szülést követően lokális gyulladásos válasz legyen jelen.

Annak a ténynek, hogy a 3. életnapon a szisztémás gyulladásos citokinszintek esetében nem mutattunk ki emelkedést a császármetszésen átesett vagy a hüvelyi úton szülő nőknél, jelentősége van a nőgyógyászati gyakorlat számára. Eredményeink alapján ugyanis feltételezhető, hogy szövődménymentes hüvelyi szüléshez hasonlóan az elektív császármetszés után sem áll fenn annak a veszélye, hogy az anyai szervezetben a szülést követő harmadik napon is perzisztáló gyulladás alakulna ki – ezért ennek a kockázatát a szülés módjának a megválasztásakor nem kell mérlegelni.

### **5.2.2. A gyulladáshoz való nőgyógyászati műtétek után**

Az elektív műtétek során fellépő akut fázis reakció mértékét és időtartamát teoretikusan számos tényező befolyásolja [Sido és mtsai, 2004; Corrigan és mtsai, 2007; von Dossow és mtsai, 2008; Jacobi és mtsai, 2002; Iskesen és mtsai, 2009]. Ezek közé tartozik a beavatkozással járó szövétkárosítás mértéke; a betegnél jelentkező fájdalom; a műtét időtartama; a műtét jellege és az invazivitás mértéke; a beteg klinikai jellemzői (életkor, alapbetegség, testtömeg);, valamint az alkalmazott perioperatív medikáció (fájdalomcsillapítók, antibiotikumok, gyulladáscsökkentők); az anesztézia típusa és nem utolsósorban az esetleges szövődmények. Az utóbbiak idejében való felismerése érdekében alapvetően fontos a műtét utáni 72 órában a beteg klinikai állapotának szoros észlelése.

Munkánk során azt elemeztük, hogy a szisztémás gyulladást rövid féléletidejük miatt igen érzékenyen jelző markerek, a pro- és antiinflammatorikus citokinek szérumszintje emelkedett-e a nőgyógyászati műtétek utáni, a klinikai döntéshozatal tekintetében véleményünk szerint kritikusnak tartott harmadik napon. Erre vonatkozóan az irodalomban nem találtunk adatot. Betegcsoportunkhoz hasonló populáción csak egy lengyel munkacsoport végzett méréseket és mutatta ki, hogy az IL-6 szint még 48 óra után is emelkedett, azaz, hogy a 2. posztoperatív napon még jelen volt akut fázis reakció [Torres és mtsai, 2007].

A műtétet követő 72. órára normalizálódó tizenhét citokin és növekedési faktor szintje alapján egyértelműnek tűnik, hogy az általunk vizsgált műtétek (hüvelyplasztika, hasi vagy hüvelyi úton végzett méheltávolítás vagy laparoskopias beavatkozások) után, a szövődménymentes betegeknél erre az időpontra, a korai posztoperatív időszakban jelentkező szisztémás akut fázis reakció lényegében befejeződik. Ezen túl az a tény, hogy az

egyed betegcsoportok között nem mutattunk ki szignifikáns különbséget, jelzi, hogy ebből a szempontból a különböző mértékű megterheléssel járó műtéti típusok szisztémás gyulladásra gyakorolt hatása nem tér el. Ez a megfigyelésünk az irodalmi adatok alapján meglepő. Több felmérés szerint a laparoszkópos beavatkozások esetén a kisebb posztoperatív fájdalom és gyorsabb funkcionális gyógyulás háttérében a kisebb gyulladással válasz állhat, és a korai posztoperatív szakban a gyulladással citokinszintek rendre alacsonyabbak is voltak a hasi műtétéhez viszonyítva. Igaz, az eddigi adatokat mind a 48. posztoperatív óra előtt gyűjtötték [Novitsky és mtsai, 2004; Sido és mtsai, 2004; Corrigan és mtsai, 2007; von Dossow és mtsai, 2008; Jacobi és mtsai, 2002; Iskesen és mtsai, 2009].

Eredményeink értékelésekor több fontos tényezőt kell figyelembe venni. Egyrészt a több száz akut fázis fehérjéből ennél a vizsgálatnál csak a leggyorsabban reagáló analitokat, a citokineket mértük. Lehet, hogy egyes hosszabb fél életidejű fehérjék, hormonok szérumszintjében még észleltünk volna eltéréseket, mivel azonban vizsgálatunk célja az volt, hogy az aktuálisan fennálló (és a beteg rövid távú állapotát meghatározó) akut fázis reakciót jellemezzük, ezeknek a meghatározása ebben nem segített volna. Másrészt azt sem szabad elfelejteni, hogy mi szisztémás citokinszinteket mértünk, ami a lokálisan fellépő reakcióra és a lokálisan zajló gyulladásra nézve nem feltétlenül informatív. Azt is fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálatot nőgyógyászati populációban végeztük.

Megfigyeléseinket összefoglalva megállapítottuk, hogy a nőgyógyászati ellátásban rutinszerűen végzett műtétekkel kapcsolatosan jelentkező szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben a műtét utáni 3. naphoz lényegében befejeződik. A citokinszintek esetében eredményeink segíthetnek olyan 'egészséges' referenciaértékek megállapításában, amelyeknél magasabb szintek felhívhatják a figyelmet posztoperatív szövődeményként jelentkező, szisztémás gyulladás lehetőségére.

### **5.3. A hepcidinszint vizsgálata**

#### **5.3.1. A hepcidinszint vizsgálata szülések után**

Munkánk során az irodalomban elsőként gyűjtöttünk arról adatot, hogy a hepcidinszintek a szülést követő harmadik napra hogyan változnak. (Korábban két munkacsoport számolt be arról, hogy a hepcidin előanyagának, a prohepcidinnek a szintje terhességben emelkedik. Bár kétségek merültek fel azzal kapcsolatban, hogy a prohepcidin megfelelően tükrözné a hepcidinszinteket, a hepcidinnel kapcsolatosan terhességben eddig mégsem végeztek méréseket.)

A hepcidin expresszióját a szisztémás vashiány és a szöveti hipoxia csökkenti, míg az akut fázis reakció kapcsán felszaporodó gyulladásos citokinek emelik. A szülés után mind a két mechanizmus jelen van, azaz teoretikusan a hepcidinszint csökkenése és emelkedése egyaránt jelen lehet. Munkánk során a vizsgálatba vont szülőnőknél a harmadik napon egyöntetűen emelkedett szérumban hepcidinszinteket mutattunk ki, ami arra utal, hogy a szülést követően a hepcidinszint-emelő hatások dominálnak.

Vizsgálatunk felépítése alapján nincs arra lehetőség, hogy meghatározzuk, mi okozza a hepcidinszint-emelkedést. Érdekes módon a hepcidintermelés legfontosabb trigger faktorának tartott gyulladásos citokinek, köztük az IL-6 szintje nem nőtt, hanem csökkent a szülést követő harmadik napra, így ennek valószínűleg nincs szerepe a megfigyelt jelenségben. Bár fennáll annak az elméleti lehetősége, hogy a mérési időpont előtt (pl. a 2. posztnatalis napon) az IL-6 még emelkedett volt és a harmadik napra a hepcidinszint ennek eredményeként emelkedett, azonban ennek kicsi a valószínűsége: a hepcidin génexpressziója ugyanis az IL-6 hatására egy órán belül változik, a hepcidin féléletideje pedig csak pár óra. A szülést követő harmadik napon a szülést megelőzőhöz viszonyítva stabil és/vagy csökkenő citokinszintek ellenére emelkedő hepcidinszintek ezért azt jelzik,

hogy valamilyen egyéb, egyelőre nem azonosított mechanizmus indukálhatja a hepcidintermelést. Ez, adataink alapján, kapcsolatban lehet a szüléssel járó szisztémás traumával: a császármetszésen átesett nőknél mért hepcidinszint ugyanis szignifikánsan meghaladta a hüvelyi úton szülő nőknél mért értékeket. Bár a szülés utáni 3. napra a citokinszintek alapján a szisztémás akut fázis reakció császármetszés és hüvelyi szülés esetén egyaránt megszűnik (5.2.1 rész), elképzelhető, hogy a hepcidinszint-emelkedés háttérében egyéb, hosszabb féléletidejű akut fázis fehérjék játszanak szerepet.

Eredményeink azt mutatták, hogy a mért szérumban hepcidinszint független a vasháztartás paramétereitől, így a szérumban vasszinttől, vaskötő kapacitástól és vasraktárak telítettségétől, valamint a vörösvérsejt-számtól és a hemoglobin-szinttől. Ez alapján a hepcidin szerepe a gyermekágyban a vasháztartás rövid távú szabályozásában csak másodlagos, a szülés során bekövetkező vérvesztés és az ekkor zajló hormonális tényezők jelentősége a meghatározó.

### **5.3.2. A hepcidinszint nőgyógyászati műtétek után**

A műtétek során jelentkező vérvesztés, altatás esetén az átmeneti szöveti hipoxia és a műtéti stressz, valamint az ennek következtében jelentkező akut fázis reakció egyaránt hatással lehet a hepcidinszintre. A nőgyógyászati műtétek után markáns hepcidinszint-emelkedést figyeltünk meg, ami azt valószínűsíti, hogy – a szülések során megfigyeltekhez hasonlóan – ebben az esetben is a hepcidinszint-emelő faktorok dominálnak.

Vizsgálatunkban az osztályunkon leggyakrabban végzett műtéttípusokkal kapcsolatosan gyűjtöttünk adatokat. A kis elemszám miatt nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, azonban érdekes, hogy a hepcidinszintek esetében észlelt eltérések mindegyik műtéti típusnál jelen voltak, illetve, hogy szignifikáns eltérést a különböző invazivitással járó műtéttípusok között nem észleltünk. Ez azt valószínűsíti, hogy a műtéti beavatkozással járó noxa vezet valamilyen módon a hepcidinszint emelkedéséhez, nem, vagy csak kevésbé az alkalmazott anesztézia.

A legkülönbözőbb nőgyógyászati beavatkozások kapcsán kimutattuk tehát, hogy a műtét előtti értékhez képest a harmadik posztoperatív napra nő a szérum hepcidinszint. Ez a jelenség a citokinszintektől, valamint az egyébként csökkenő vas- és transferrinszintektől független volt, így nem egyértelmű a hepcidin szerepe a posztoperatív vasanyagcsere-változásokban. Erre a kérdésre a betegek utánkövetése alapján lehetne választ kapni.



## **Tézisek**

1. A császármetszések gyakorisága az elmúlt évtizedben lényegesen nőtt intézetünkben és Magyarországon is. Ebben a szülők átlagos életkora, és valószínűleg az elektív császármetszések egyre növekvő aránya szerepet játszik.
2. A császármetszés végzésének a valószínűsége arányos azzal, hogy a szülést vezető orvos hány éve praktizál.
3. A gyulladásos citokinszintek alapján szövődménymentes hüvelyi szülés és elektív császármetszés után nem áll fenn annak a veszélye, hogy az anyai szervezetben a szülést követő harmadik napon is perzisztáló gyulladás alakulna ki.
4. A nőgyógyászati ellátásban rutinszerűen végzett műtétekkel kapcsolatosan jelentkező szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben a műtét utáni 3. npra lényegében befejeződik.
5. A szülést követő harmadik napon a hepcidinszint emelkedik, a hepcidinszint-emelkedés császármetszés esetében kifejezettebb.
6. A lokális vagy generalizált anesztézia mellett végzett különböző invazivitású, nőgyógyászati beavatkozásokat követő harmadik napon a hepcidinszint egyaránt nő.

## Összefoglalás

Munkám első részében azt elemeztem, hogy milyen tényezők játszanak abban szerepet, hogy Magyarországon az elmúlt évtized során közel kétszeresére nőtt a császármetszések aránya. Az Uzsoki utcai kórházban és további 11 intézményben vezetett szülések adatai alapján kimutattam, hogy az egyik legfontosabb faktor a szülők életkorának az emelkedése: ez önmagában felelős az emelkedés 15%-áért. Másik tényező a szüléseket vezető orvosok tapasztaltsága: minél régebben szerzett diplomát az orvos, annál hajlamosabb császármetszés végzésére. A császármetszés-arány változásában ciklusosságot fedeztünk fel, aminek jellege arra utal, hogy a császármetszések jelentős hányadát előre tervezetten végzik.

Munkám második részében a szülések és az osztályunkon végzett gyakori műtéttípusok kapcsán bekövetkező citokinszint- és vasanyagcsere-változásokat elemeztem a szülés / műtét előtt közvetlenül, illetve az azt követő 3. napon vett vérminták alapján. Eredményeink szerint a szülést illetve a műtétet követően az általunk vizsgált legfontosabb citokinek szintje nem változik. Nincs különbség a mért citokin szintekben, a császármetszésen átesett / hüvelyi úton szülő nők, vagy az egyes műtéti típusok összehasonlítása esetén sem. Adataink alapján a szülést / műtétet követő 3. napra a szisztémás gyulladás komplikációmentes esetekben lényegében befejeződik. Megfigyeléseink segíthetnek olyan 'egészséges' referenciaértékek megállapításában, amelyeknél magasabb citokinszintek felhívhatják a figyelmet szövődményként jelentkező szisztémás gyulladás lehetőségére.

Elsőként mutattuk ki, hogy a vizsgálatban résztvevőknél a hepcidinszint egyöntetűen nő. Ez a vasháztartást jellemző paraméterektől független volt, így nem egyértelmű a hepcidin szerepe a szülés utáni és a posztoperatív akut vasszint-csökkenésben.

## Summary

In the first part of my PhD work I evaluated the possible contribution of some factors to the trend of increasing rate of Cesarean sections in Hungary. Based on data about deliveries that occurred in Uzsoki Hospital and other 11 hospitals during the last decade I demonstrated that the increasing average age of pregnant women is responsible alone for the 15% of increase. Another factor is obstetricians' experience: those with more years after obtaining their medical degree are more ready to perform a cesarean section. The cyclic nature of Cesarean rates suggests an significant contribution of planned elective interventions.

In the second part of my work I investigated cytokine levels and iron homeostasis on the third day after a complication free delivery, Cesarean section or gynecological intervention. While this time point is of particular importance when one should decide whether or not the patient to be discharged, there are paucity of literary data collected at this time point.

We measured the levels of 17 different pro- and antiinflammatory cytokines in blood samples taken at the intervention / delivery and 3 days later. We demonstrated that none of the tested major cytokines increased in any group of subjects. This finding suggests that the systemic acute phase reaction is practically finished on the 3rd postdelivery / postoperative day in patients without complication. These data may help to establish healthy reference cytokine values; cytokine values exceeding this range may warn for systemic inflammation.

For the first time we have demonstrated that the levels hepcidin, a recently described iron-decreasing polypeptide are increased by the 3rd day after delivery / intervention. However, hepcidin levels did not correlate with any of the parameters of iron homeostasis, therefore its contribution to acute decrease of iron levels observed at this time is still unclear.

## Irodalomjegyzék

1. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular biology, 5th Edition, Saunders, Philadelphia, 2003.
2. Al-Mufti R, McCarthy A, Fisk NM. Survey of obstetricians' personal preference and discretionary practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997; 73:1-4.
3. Anderson GJ, Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Millard KN, Murphy TL, McKie AT, Vulpe CD. Relationship between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem Soc Trans*, 2002; 30: 724-726.
4. Bakheit KH, Bayoumi NK, Adam I: Peripheral, placental and cord cytokines profile in spontaneous labor and elective caesarean section. *Iran J Immunol*, 2008;5:185-188.
5. Balogh Á, Derzbach L, Vásárhelyi B: Hepcidin, a vasháztartás negatív irányú regulátora, *Orvosi Hetilap*, 2004; 145: 1549-1552.
6. Balogh Á, Horváti K, Mező G, Derzbach L, Szebeni B, Nagy L, Prechl J, Vásárhelyi B, Hudecz F, Bösze Sz. Synthesis of hepcidin derivatives in order to develop standards for immune adsorption method. *J Peptide Sci*, 2009; 15: 285-295.
7. Balogh A: A vasháztartást szabályzó hepcidin kimutatása és szerepe a perinatális vasháztartásban Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2009.
8. Belzian J, Althabe F, Barros F, Alexander S. Rates and implications of cesarean sections in Latin America: ecological study. *Br Med J*, 1999; 319:1397-1402.
9. Berkő P. A császármetszések javallati struktúrájának változásai, a frekvencia növekedésének okai. *Magy Nőorv L*, 2003;66: 341-350.
10. Berkő P. Gondolatok a császármetszés javallatairól és a frekvencia csökkentésének lehetőségeiről *Magy Nőorv L*, 2007; 70: 269-280.
11. Blank V, Hirsch E, Challis JR, Romero R, Lye SJ. Cytokine signaling, inflammation, innate immunity and preterm labour - a workshop report. *Placenta*, 2008;29:S102-104.
12. Boncz I, Belicza É, Takács E A császármetszések arányának értékelése finanszírozói oldalról *Magy Nőorv L*, 2005; 68: 167-171.
13. Buonocore G, De Filippo M, Gioia D, Picciolini E, Luzzi E, Bocci V, et al: Maternal and neonatal plasma cytokine levels in relation to mode of delivery. *Biol Neonate*, 1995;68:104 – 110.
14. Buyukkocak U, Caglayan O, Oral H, Basar H, Daphan C. The effects of anesthetic techniques on acute phase response at delivery (anesthesia and acute phase response). *Clin Biochem*, 2003;36:67-70.

15. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain*, 2008;9:650-657.
16. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al: Serial measurements of C-reactive protein and interleukin – 6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*, 2001;47:1016-1022.
17. Cicarelli LM, Perroni AG, Zugaib M, de Albuquerque PB, Campa A Maternal and cord blood levels of serum amyloid A, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8 during and after delivery. *Mediators Inflamm*, 2005;2005:96-100.
18. Corrigan M, Cahill RA, Redmond HP. The immunomodulatory effects of laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2007;17:256-261.
19. Cotzias CS, Paterson-Brown S, Fisk NM. Obstetricians say yes to maternal request for elective cesarean section: a survey of current opinion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001;97:15-16.
20. Dallalio G, Law E, Means RT. Hecpidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*, 2006;107:2702-2704.
21. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, Ganz T, Musci G, Kaplan J. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation *Mol Biol Cell*, 2007;18:2569-2578.
22. de Villiers WJ, Louw JP, Strachan AF, Etsebeth SM, Shephard EG, de Beer FC. C-reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990;97:725-730.
23. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol*, 1998;16:457-499.
24. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000; 118:503-508.
25. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*, 2000;23:19-49.
26. Efekhar K, Steer P. Cesarean section controversy. Women choose cesarean section. *Br Med J*, 2000;320:1073.
27. Falzacappa MV, Muckenthaler MU. Hecpidin: Iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene*, 2005; 364: 37-44.
28. Fleming MD, Trenor CC 3rd, Su MA, Foernzler D, Beier DR, Dietrich WF, Andrews NC. Microcytic anaemia mice have a mutation in *Nramp2*, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet*, 1997; 16: 383-388.

29. Frazer DM, Anderson GJ: Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005. 289: G631-635.
30. Fry DE. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future. *Surg Infect (Larchmt)*, 2000;1:155-161.
31. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999;340:448-454.
32. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006; 290: G199-G203.
33. Ganz T. Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta*, 2006; 1763: 690-699.
34. Gávai M, Csákány Gy, Bán Z. Magyarország szülészeti statisztikai mutatói az ezredfordulón. *Magy Nőorv L*, 2001;64:401-411.
35. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 1997; 388: 482-448.
36. Gyarmati B. A császármetszések gyakoriságának változása és néhány feltételezett ok elemzése az Uzsoki utcai kórházban 1999 január 1 és 2009 június 30 között. *Magy Nőorv L*, 2009; 72: 269-272.
37. Gyarmati B, Vásárhelyi B, Treszl A. Obstetricians' professional experience and risk of cesarean section in uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010; 89(1): 156-7.
38. Gyarmati B, Bekő G, Szalay B, Cseh Á, Vásárhelyi B, Treszl A. Maternal cytokine balance on 3rd postpartum day is not affected by the mode of delivery after healthy pregnancies. *J Int Med Research*, *in press*.
39. Gyarmati B, Bekő G, Cseh Á, Bíró E, Vásárhelyi B. Szérum citokinszintek nőgyógyászati műtétek utáni 3. napon, szövődménymentes betegeknél. *Magy Nőorv L*, *közlésre elfogadta*
40. Iskesen I, Kurdal AT, Kahraman N, Cerrahoglu M, Sirin BH. Preoperative oral pentoxifylline for management of cytokine reactions in cardiac surgery. *Heart Surg Forum*, 2009;12:E100-104.
41. Jacobi CA, Wenger F, Opitz I, Müller JM. Immunologic changes during minimally invasive surgery. *Dig Surg*, 2002;19:459-463.
42. Jakab L, Kalabay L. The acute phase reaction syndrome: the acute phase reactants (a review). *Acta Microbiol Immunol Hung*, 1998;45:409-418.
43. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*, 1999;32:73-82.
44. Johnson SR, Elkins TE, Strong C, Phelan J. Obstetric decision making: response to patients who request cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 1986; 67:847-850.

45. Kaplan J, Kushner JP. Mining the genome for iron. *Nature*, 2000;403: 711-713.
46. Kavle JA, Khalfan SS, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM, Caulfield LE. Measurement of blood loss at childbirth and postpartum. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;95:24-28.
47. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*, 2008; 93: 90-99.
48. Kopár Z, Harnos Cs, Endrődi T, Albu T, Bagdány S. A császármetszések gyakorisága és az indikációk alakulása osztályunk 5 éves anyagában (1997-2001) *Magy Nőorv L*, 2003; 66: 301-304.
49. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005;102:1906-1910.
50. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*, 2007;38:1336-1345.
51. Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G: The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev*, 2005;81:387-392.
52. Martinez-Moczygamba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2003; 112: 653–665.
53. Marton I. Császármetszés – megrendelésre. *Nőgyógy és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2001;3: 8–11.
54. Mroczo B, Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers *Clin. Chem. Lab. Med*, 2005; 42: 1347–1354.
55. Murphy AT, Witcher DR, Luan P, Wroblewski VJ. Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Blood*, 2007;110:1048-1054.
56. Nemes Cs. Az orvoslás és a test újjászületése a reneszánsz korában *Magyar Tudomány*, 2008; 9: 1039-1045.
57. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004. 306: 2090-2093.
58. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 2004; 113: 1271-1276.
59. Newton M, Mosey LM, Egli GE, Gifford WB, Hull CT. Blood loss during and immediately after delivery. *Obstet Gynecol* 1961;17:9– 18.
60. Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc*, 2004;18:1411-1419.

61. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 2000; 117:1162-1172.
62. Országos Egészségügyi Pénztár,  
[http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK\\_INDIKATOR/INDIKATOR\\_CSASZARMETSZESEK.PDF](http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_INDIKATOR/INDIKATOR_CSASZARMETSZESEK.PDF)
63. Papp Z. A szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium 2003. február 28-i állásfoglalása a császármetszések arányának alakulásával és a további emelkedés kívánatos megelőzésével kapcsolatban. *Magy Nőorv L*, 2003; 6: 191-192.
64. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Norwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol*, 2005;57:349-366.
65. Penna L, Arulkumaran S. Cesarean section for non-medical reasons. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003;82:399-409.
66. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1996;36:152-154.
67. RCOG. Clinical Effectiveness Support Unit, The National Sentinel Cesarean Section Audit Report. London: RCOG Press, 2001.
68. Rizos D, Protonotariou E, Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Trakakis E, Salamalekis E. Cytokine concentrations during the first days of life. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007;131:32-35.
69. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev*, 2007;65:S194-202.
70. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol*, 2005; 12: 107-111.
71. Sarandakou A, Giannaki G, Malamitsi-Puchner A, Rizos D, Hourdaki E, Protonotariou E, Phocas I. Inflammatory cytokines in newborn infants. *Mediators Inflamm*, 1998;7:309–312.
72. Segat L, Pontillo A, Milanese M, Tossi A, Crovella S. Evolution of the hepcidin gene in primates. *BMC Genomics*, 2008; 9:120.
73. Shenkin A. Cytokine changes in the postoperative period. *Proc Nutr Soc*, 1994;53:159-167.
74. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:439-454.
75. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol*, 1999;19:203-214.
76. Sugimoto R, Fujita N, Tomosugi N, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Iwasa M, Kobayashi Y, Kaito M, Takei Y. Impaired regulation of serum hepcidin during phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 2009;39:619-624.



77. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem*, 2006; 52: 950-998.
78. Szabó D, Kozinszky T, Orvos H, Németh G, Pál A. Szemléletváltás a császármetszések indikációjában klinikánkon. *Magy Nőorv L*, 2006;69:11-26.
79. Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Császármetszés. 2008. december.
80. Torres A, Torres K, Paszkowski T, Staśkiewicz GJ, Maciejewski R. Cytokine response in the postoperative period after surgical treatment of benign adnexal masses: comparison between laparoscopy and laparotomy. *Surg Endosc*, 2007;21:1841-1848.
81. Treszl A, Vásárhelyi B, Tulassay Zs, Szathmári Miklós: A tumor nekrosis faktor-alfa élettana és szerepe egyes betegségek patogenezisében *Magyar Belorvosi Archívum*, 2000; 53: 397-403.
82. Treszl A. Citokin gén-polimorfizmusok jelentősége a kissúlyú koraszülötteket érintő perinatális szövődmények kialakulásában, PhD disszertáció 2005, Budapest, Semmelweis Egyetem
83. Ugocsai Gy. A császármetszés intézményi értékelésének szempontjai: az eset-mix index jelentősége és szerepe a császármetszések arányának alakulásában: javaslat császármetszés-adatlap bevezetésére *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2003; 5: 272-281.
84. von Dossow V, Sander M, MacGill M, Spies C. Perioperative cell-mediated immune response. *Front Biosci*, 2008;13:3676-3684.
85. World Health Organization. Appropriate technology for birth. *Lancet*, 1985; 2: 436-437.

## Ábrák és táblázatok jegyzéke

### Ábrák

1. ábra A császármetszések arányának (%) alakulása intézménycsoportonként
2. ábra Akut fázis reakció során felszabaduló citokinek szöveti szintű hatásai
3. ábra A vas útja a szervezetben
4. ábra A hepcidin harmadlagos szerkezete
5. ábra A hepcidinszintet befolyásoló tényezők.
6. ábra A császármetszések gyakorisága az Uzsoki utcai Kórház Nőgyógyászati Osztályán
7. ábra A császármetszések és a hüvelyi szülések száma az egyes hónapokban, 1999 január 1 és 2009 június 30 között, az Uzsoki utcai Kórház Nőgyógyászati Osztályán.
8. ábra Az intézményekben vezetett szülések függvényében a császármetszések aránya. Látható a kapcsolat teljes hiánya.
9. ábra A vizsgált időszakban a császármetszések arányának változása
10. ábra A császármetszések aránya és az anya életkora közötti kapcsolat.
11. ábra A császármetszések aránya és a szülészorvos tapasztalata közötti kapcsolat.
12. ábra Szérum interleukin-6 szint, szülés előtt és után
13. ábra Szérum interleukin-8 szint, szülés előtt és után
14. ábra Szérum vasszint szülés előtt és után
15. ábra Szérum hepcidinszint szülés előtt és után
16. ábra Szérum vasszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3nappal.
17. ábra Szérum hepcidinszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3 nappal.

## Táblázatok

1. táblázat A császármetszések legfontosabb vitális javallatai
2. táblázat A tervezett császármetszések leggyakoribb javallatai
3. táblázat Akut fázis reakciót kísérő főbb változások a szervezetben
4. táblázat Főbb akut fázis fehérvérjék
5. táblázat Randox BioChip rendszer által mért 17 citokin főbb biológiai jellemzői
6. táblázat A szervezetben tárolt vas megoszlása
7. táblázat A vizsgálatba vont betegeknél végzett beavatkozások
8. táblázat Mérési helyek kiosztása a 96-os lemezen.
9. táblázat A császármetszések valószínűségét befolyásoló néhány paraméter
10. táblázat Az 1999 és 2009 közötti időszakban elemzett szülések száma, a szülés módja és a császármetszések aránya
11. táblázat Citokinszintek hüvelyi szülés és császármetszés kapcsán
12. táblázat Citokinszintek nőgyógyászati műtét előtt és után.
13. táblázat Citokinszintek lokális anesztéziával, laparoscópiával illetve laparotómiával végzett beavatkozások előtt és után.
14. táblázat A vasháztartás jellemzői szülés előtt és után
15. táblázat A vasháztartásra jellemző paraméterek lokális anesztéziában, laparoscópiával és laparotómiával járó nőgyógyászati műtétek előtt és után 3 nappal.
16. táblázat A vasháztartás paraméterei nőgyógyászati műtét előtt és után 3 nappal

## Saját közlemények jegyzéke

Gyarmati B, Bekő G, Szalay B, Cseh Á, Vásárhelyi B, Treszl A. Maternal cytokine balance on 3rd postpartum day is not affected by the mode of delivery after healthy pregnancies. *Journal of International Medical Research*, *in press*. IF: 0,82

Gyarmati B, Vásárhelyi B, Treszl A. Obstetricians' professional experience and risk of cesarean section in uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010; 89(1): 156-7. IF: 1,356

Gyarmati B, Nagy P, Tiba J. A császármetszések gyakoriságának változása és néhány feltételezett ok elemzése az Uzsoki utcai kórházban 1999 január 1 és 2009 június 30 között. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 72, 269-272 (2009)

Gyarmati B, Szabó E, Szalay B, Czuczy N, Vásárhelyi B, Takáts Z. Sudden increase of hepcidin levels three days after delivery. *submitted to European Journal of Obstetrics and Gynecology*

Gyarmati B, Bekő G, Cseh Áron, Bíró E, Vásárhelyi B. Szérum citokinszintek nőgyógyászati műtétek utáni 3. napon szövődmenymentes betegeknél. *Magyar Nőorvosok Lapja közlésre elfogadta*

Gyarmati B, Szabó E, Cseh Á, Czuczy N, Vásárhelyi B, Takáts Z. Postoperative increase of hepcidin levels following gynecological interventions, *submitted to Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

## **Egyéb közlemények jegyzéke**

Gyarmati B, Tiba J, Jakab F. Köldökbe metasztatizáló adenocarcinoma endometrii és stuma ovarii együttes előfordulása. Magyar Nőorvosok Lapja, 63, 139-142 (2000)

Gyarmati B. A nőgyógyászati onkológia helyzete napjainkban . Hippocrates, 11, 45-47 (2009)

Sebestyén, Rihmer, Bálint, Szokontor, Gonda, Gyarmati, Bödecs, Sándor. Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006, Word Journal of Biological Psychiatry Manuscript ID: 439950 IF: 3,58

Török M, Kovács F, Di Lieto, Spánik, Gyarmati B, Drávucz S. Várandósok által otthonukban, távgyógyászati cardiotokograph készülékekkel készített nonstress tesztek első klinikai tapasztalatai. Magyar Nőorvosok Lapja, 72, 221-227 (2009)

Török M, Di Lieto, Gyarmati B, Drávucz S, Kovács F. A szülészeti-nőgyógyászati tudományos alapú távgyógyászat múltja, jelene és jövője hazánkban. Magyar Orvos 17, 38-40 (2009/4)

## **Köszönetnyilvánítás**

Szakmai pályafutásom és tudományos érdeklődésem kezdete Tallián Ferenchez, első osztályvezető főorvosomhoz kötődik. A szülészeti-nőgyógyászatot tőle tanultam, szakmai tudása és igényessége, az újdonság iránti nyitottsága és naprakészsége mai napig példaként áll előttem.

Tiba János jelenlegi osztályvezető főorvosom ambicionált és fáradhatatlanul biztatott a tudományos kutatásra. Osztályán nemcsak a mindennapi munka önálló elvégzésében kaptam-kapok segítő iránymutatást, hanem a tudományos tevékenységemben is. Kutatásom alapjait osztályunk betegek körében végzett vizsgálatok képezték. Szülésznő kolléganőimet a mintavételek gondos lebonyolításáért illeti köszönet.

Kutatásaimban biztatást és segítséget kaptam a kórház főigazgatójától, Golub Ivántól és a labordiagnosztika vezetőjétől, Papp Erikától. Az adatbázis elemzésekhez a Globenet Rt. és részükről elsősorban Szilágyi Mariann szolgáltatta az elengedhetetlenül fontos adatokat.

Az adatok elemzésében Nagy Péter kórházunk Informatika Osztályának vezetője és barátom, Veress Gábor matematikus, adatbázis-elemző volt tevékenyen segítségemre.

Köszönet illeti Török Miklóst, aki a HM - ÁEK szülészeti tudományos munkacsoportjában elfogadta tudományos közreműködésemet, serkentette tudományos érdeklődésemet és ellátott tanácsaival.

A kutatások és a publikációk koordinálása, döntő fontosságú laborvizsgálatok a SE I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoportjának közreműködésével valósult meg. Ebben vezető szerepe Vásárhelyi Barnának volt, akinek köszönöm útmutató és állhatatos kitartását mellettem. A hepcidinméréseket Takáts Zoltán, az Anyagcserezsűrő Laboratórium vezetője végezte. A

citokinszint-meghatározások a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában, Bekő Gabriella irányítása mellett történtek.

Végül, de leginkább köszönet illeti a PTE ETK Doktori Iskolát, személy szerint Bódis Józsefet, az Iskola vezetőjét, program és témavezetőmet. Az egyéni kutatói tevékenység elsajátítására a Doktori Iskola hallgatójaként szereztem a megfelelő tudást. Konzulensem az elmúlt években megtisztelt bizalmával, segített tanácsaival és biztatásával, emberi és szakmai példamutatással.