

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘ. Κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ**



***Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗΣ (INHIBIN) ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΗΣ  
ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ.***

**Διδακτορική Διατριβή**

**Γεώργιος Χρέλιας**

**Γυναικολόγος - Μαιευτήρας**

**ΑΘΗΝΑ 2016**

Copyright © Χρέλιας Γεώργιος, 2016

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, Νόμος 5343).

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή .....

### Γενικές Πληροφορίες

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς  
Συμβουλευτικής Επιτροπής  
Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής  
Επιτροπής

6 Φεβρουαρίου 2009

Καθηγητής ΕΜ. ΣΑΛΑΜΑΛΕΚΗΣ (επιβλέπων  
της διατριβής)  
Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Νοσοκομείο Αττικών

Αν. Καθηγητής Κ.ΛΟΓΗΣ, Γ΄ Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αττικών

Αν. Καθηγητής Δ. ΡΙΖΟΣ, Β΄ Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο  
Νοσοκομείο

Ημερομηνία κατάθεσης Α΄  
προόδου

11 Δεκεμβρίου 2009

Ημερομηνία κατάθεσης Β΄  
προόδου

15 Σεπτεμβρίου 2013

Ημερομηνία μερικής  
τροποποίησης θέματος  
Ημερομηνία κατάθεσης Γ΄  
προόδου

30 Μαΐου 2016

17 Οκτωβρίου 2016

## Μέλη 7μελούς Επιτροπής

- 1 Καθ. Σαλαμαλέκης Εμμανουηλ
- 2 Αν Καθ. Λόγης Κωνσταντίνος
- 3 Αν Καθ. Ρίζος Δημήτριος
- 4 Καθ. Παπαντωνίου Νικόλαος
- 5 Επικ Καθ. Συριστατίδης Χαράλαμπ
- 6 Επικ Καθ. Παναγόπουλος Περ.
- 7 Καθ. Καρακίτσος Πέτρος

Ω Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ


 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ  
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΛΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ  
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
 ΙΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
 ΗΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΛΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
 ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
 ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

## Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή για την αμέριστη βοήθειά της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Αναλυτικότερα, τον Καθηγητή κ. Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη και επιβλέποντα της διατριβής, πρώην Διευθυντή της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής στο Αττικό Νοσοκομείο, που ενθάρρυνε και ενέκρινε την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης. Τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Λόγη καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή και κ. Δημήτριο Ρίζο για τις συμβουλές τους και τη συμπαράστασή τους σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου.

Επιπλέον, θέλω ιδιαίτερος να ευχαριστήσω τον πατέρα μου, για την καθοδήγηση, τις προτάσεις, τις ιδέες και τις αμέτρητες συμβουλές του στη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου.

Ο προσδιορισμός των τιμών της Leptin και της Inhibin, καθώς και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των τιμών, πραγματοποιήθηκαν από την ομάδα του Καθηγητή Κυτταρολογίας κ. Π. Καρακίτσο, στο Κυτταρολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Π.Γ.Ν. Αττικό. Η συμβολή του ήταν αμέριστη και τον ευχαριστώ θερμά.

Σημαντική βοήθεια στη διατριβή αυτή προσέφερε ο συνάδελφος Μαιευτήρας-Γυναικολόγος και φίλος κ. Μακρής Γεώργιος. Τον ευχαριστώ πολύ.

Τέλος, θέλω ιδιαίτερος να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους γονείς μου. Η συμπαράστασή τους σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής ήταν αμέριστη και η κατανόηση των προσπαθειών μου αποτέλεσαν τη βάση για την περαίωση της μελέτης.

*Στον μικρό και τον μεγάλο Χαράλαμπο Χρέλια*



## Περιεχόμενα

A. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	11
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	17
1. Ορισμοί.....	17
2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά – Προδιαθεσικοί παράγοντες .....	19
3. Η ανάπτυξη του πλακούντα στην κύηση .....	21
α. Από τον ζυγώτη στη βλαστοκύστη.....	21
β. Η διαφοροποίηση της τροφοβλάστης .....	22
γ. Σχηματισμός των λαχνών και του μεσολάχνιου διαστήματος.....	23
δ. Ανάπτυξη του πλακούντα .....	24
4. Αιτιοπαθογένεια.....	31
α. Εισαγωγή.....	31
β. Υπόθεση δύο ή τριών σταδίων.....	31
γ. Ατελής διήθηση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες.....	34
δ. Ανοσολογικοί παράγοντες .....	35
ε. Το ημιαλλογενές έμβρυο.....	38
στ. Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα και προεκλαμψία.....	41
ζ. Έκθεση στο σπέρμα.....	42
η. Υποδοχείς Toll-like και προεκλαμψία .....	43
θ. Το οξειδωτικό στρες στην προεκλαμψία .....	44
ι. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση της μητέρας (MSIR).....	45
ια. Ο ρόλος του ουρικού οξέος .....	47
ιβ. Ανισορροπία αγγειογενετικών- αντιαγγειογενετικών παραγόντων .....	50
ιγ. Μεταβολές του αγγειακού τόνου .....	56
ιδ. Γενετικοί παράγοντες.....	60
5. Παθοφυσιολογία.....	62
6. Διάγνωση.....	65
7. Παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου .....	68
8. Θεραπεία .....	76
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	88
1. Σκοπός .....	88
2. Υλικό και Μέθοδος.....	88

α. Επιλογή των ασθενών .....	88
β. Προσδιορισμός δεικτών στο αίμα.....	89
γ. Κλινικά χαρακτηριστικά.....	90
δ. Στατιστική ανάλυση.....	90
3. Αποτελέσματα .....	93
4. Συζήτηση.....	95
Δ. ΠΙΝΑΚΕΣ.....	100
Ε. ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΑ.....	105
Ζ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	133
Η. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ENGLISH SUMMARY).....	135

## A. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Γεώργιος Χ. Χρέλιας  
 Ημερομηνία Γέννησης: 24/07/1979  
 Τόπος γέννησης: Μπολώνια Ιταλίας  
 Υπηκοότητα: Ελληνική  
 Διεύθυνση: Ειρήνης 16Α, Μαρούσι Τ.Κ. 15126  
 Τηλέφωνα: 210-6135929, 6945-905060  
 E-mail: [gchrelias@yahoo.com](mailto:gchrelias@yahoo.com)

### Σπουδές

9/1994-6/1997 **ΠΟΛΥΚΛΑΔΙΚΟ ΛΥΚΕΙΟ ΗΛΙΟΥΠΟΛΗΣ**  
 Απολυτήριο με γενικό βαθμό άριστα (19/20)

1/9/1997-6/9/2003 **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΟΥ ΒΟΥΚΟΥΡΕΣΤΙΟΥ ΤΗΣ ΡΟΥΜΑΝΙΑΣ**  
**Ιατρική Σχολή** (βαθμός πτυχίου άριστα)

6/9/2003 **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΟΥ ΒΟΥΚΟΥΡΕΣΤΙΟΥ ΤΗΣ ΡΟΥΜΑΝΙΑΣ** Ιατρική Σχολή  
**Εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας με θέμα :**  
 «Παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε μαθητές και φοιτητές»

3/3/2006-3/12/06 **ΠΟΛΕΜΙΚΗ ΑΕΡΟΠΟΡΙΑ**  
 Εκπλήρωση στρατιωτικών καθηκόντων

8/10/2006 **Αναγνώριση διπλώματος από το ΔΟΑΤΑΠ**  
 με Λίαν καλώς.

- 25/10/2006 Άδεια άσκησης του ιατρικού επαγγέλματος
- 7/10/2007 - 8/8/2008 Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Π. Ι. Ποταμούλας και πραγματοποίηση εφημεριών στο ΚΥ ΘΕΡΜΟΥ ΑΙΤΩΛΟΑΚΑΡΝΑΝΙΑΣ.  
Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ.Ν. Αγρινίου.  
**Αγροτικός Ιατρός**
- 6/12/2009 - σήμερα **ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**  
Ιατρική Σχολή  
Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Αττικόν Νοσοκομείο  
**Διδακτορική Διατριβή**
- 6/11/2009 – 18/7/12 **ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**  
Ιατρική Σχολή  
Γ΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική  
Αττικόν Νοσοκομείο  
**Μεταπτυχιακό** «Παθολογία της κύησης»
- 8/2/2010 - 8/8/2010 **ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΥ ΚΩ**  
Χειρουργική Κλινική  
**Ειδικευόμενος Ιατρός**
- 2/2012-04/2012 **PRINCESS ROYAL UNIVERSITY HOSPITAL**

SOUTH LONDON-LAPAROSCOPY UNIT

**CLINICAL ATTACHMENT**

4/2012-10/2014

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΙΚΟ**

Γυναικολογική Κλινική

**Ειδικευόμενος Ιατρός**

*Advanced Life Support in Gynecology*

11/11/2012

Aretaieion University Hospital

1/3/2013- 15/3/2013

**WORLD LAPAROSCOPY HOSPITAL**

INDIA –GURGAON

**FELLOWSHIP AT LAPAROSCOPY**

17/08/2015-σήμερα

**ΑΤΤΙΚΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

Γ' Μ/Γ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Ειδικευόμενος Ιατρός**

***ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:***

1) [Serum inhibin and leptin: Risk factors for pre-eclampsia?](#)

**Chrelias G**, Makris GM, Papanota AM, Spathis A, Salamalekis G, Sergeantanis TN, Rizos D, Karakitsos P, Chrelias C.

Clin Chim Acta. 2016 Oct 11;463:84-87. doi: 10.1016/j.cca.2016.10.013.  
[Epub ahead of print]

PMID:27737735

**2) Leiomyomas and infertility.**

Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, **Chrelias G**, Papantoniou N.

Minerva Ginecol. 2016 Jun;68(3):283-96.

PMID:26824506

**3) The impact of maternal obesity on pregnancy. A systematic review.**

Charatsi E, **Chrelias G**.

*Hell J Atherosclerosis* 2013, 4(2):104-108

**POSTER:**

**1) A RARE CASE OF UTERINE ARTERIOVENOUS MALFORMATION LEADING TO SECONDARY POSTPARTUM HEMORRHAGE DUE TO UTERINE ATONY**

**Authors:** Carrer DP, Siristatidis C, **Chrelias G**, Papantoniou N

10<sup>th</sup> Athens congress on women's health and disease

**2 VAGINAL BLEEDING AS A RARE PRESENTATION OF OVARIAN CARCINOMA**

Lagkadas A, **Chrelias G**, Dimopoulou E, Lolos M, Mamas E, Kremmidas Ch, Giannakopoulos K.

Gynaecology Department, Laiko General Hospital, Athens, Greece

9<sup>th</sup> Congress on Women's Health & Disease August 28-30 2014 Athens Hilton, Greece

### 3 Πρωτοπαθές αδenoκαρκίνωμα σάλπιγγος

Αντώνιος Λαγκαδάς ,Δημήτριος Αγραπίδης \* , Ιωάννης Καπόλος , Δημήτριος Μοιρογιώργος, Παναγιώτης Κολυβίρας-Τζιβανιώτης, **Γεώργιος Χρέλιας** , Ιωάννης Βαρδαξόγλου, Κωνσταντίνος Γιαννακόπουλος

Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α. ΛΑΙΚΟ ,Αθήνα

7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

| 25/1/2013 , ΙΔΡΥΜΑ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ , ΑΘΗΝΑ

### 4 Preoperative leukocytosis among patients with endometrioid endometrial cancer: Incidence and pathologic characteristics.

Sioulas V, Panagopoulos P, Panayotides K, Pantatosakis E, **Chrelias G**, Saloum I, Chrelias C.

*18<sup>th</sup> International Meeting of the ESGO. Liverpool, October 19-22, 2013.*

## **B. Συγγραφή – Μετάφραση Επιμέλεια Βιβλίων**

1. **Άτλας Γυναικολογικής Χειρουργικής και Ανατομίας της Πυέλου**, M.Baggish, M.Karram, (1132 σελίδες).

Γενική επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Γ.Κρεατσάς, Δ.Λουτράδης, Χ.Χρέλιας Ε.Κουμαντάκης.

Μεταφραση –επιμελεια ελληνικης εκδοσης: **Γ. Χρελιας**

*Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2012.*

ISBN: 978-960-489-300-3

[http://ra1.gr/product\\_info.php?products\\_id=11057](http://ra1.gr/product_info.php?products_id=11057)

2. **Αντιβιοτικά και εμβόλια στην κύηση και τη γαλουχία, (642 σελίδες)**

Συγγραφή-Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Χ.Χρέλιας, Ελ.Παπαβασιλείου, Ν.Καμπάς.

*Συγγραφή: Χρέλιας Γ.*

*Εκδόσεις Πασχαλίδης, Copyright «Broken Hill Publishers LTD», 2014.*

ISBN: 978-996-371-655-5

<https://www.plus4u.gr/antibiotika-kai-embolia-sthn-kyhsh-kai-th-galoyxia/108122983-108122983/p>

**ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ:**

**10<sup>th</sup> Athens congress on women's health and disease**

PRECONCEPTION TO MENOPAUSE

September 1-3 2016 Athens Hilton



## B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ορισμοί

Η προεκλαμψία είναι μια παθολογική κατάσταση που εμφανίζεται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη και κυρίως στο δεύτερο μισό της κύησης. Πρόκειται για μια οντότητα που οδηγεί σε σοβαρές και συχνά πολυοργανικές επιπλοκές ερμηνεύοντας το χαρακτηρισμό της ως συστηματικής νόσου. Η προεκλαμψία εντάσσεται στο φάσμα μιας ευρύτερης παθολογικής οντότητας που χαρακτηρίζει την κύηση και ονομάζεται υπερτασική νόσος της κύησης.

Η υπερτασική νόσος της κύησης περιλαμβάνει 4 οντότητες[1,2]:

#### Υπέρταση της κύησης (PIH-pregnancy induced hypertension)

Εκδηλώνεται για πρώτη φορά μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης και δε συνυπάρχει με λευκωματουρία. Χαρακτηρίζεται από συστολική πίεση μεγαλύτερη των 140 mmHg ή διαστολική πίεση μεγαλύτερη των 90 mmHg σε έγκυο με φυσιολογική αρτηριακή πίεση πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα. Η υπέρταση παύει να υπάρχει 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Σημειώνεται ότι η υπέρταση που εμφανίζεται τυχαία στη διάρκεια της κύησης, τον τοκετό ή το πρώτο 24ωρο μετά τον τοκετό χωρίς συνοδό λευκωματουρία και με την αρτηριακή πίεση να επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 10 ημερών από τον τοκετό, ορίζεται ως *λανθάνουσα ή πρόσκαιρη υπέρταση*.

#### Προεκλαμψία-Εκλαμψία

Πρόκειται για ειδικό σύνδρομο της εγκυμοσύνης που εμφανίζεται μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Νωρίτερα μπορεί να εμφανιστεί σε περιπτώσεις τροφοβλαστικής νόσου (π.χ. μύλη κύηση, ύδρωπας). Η υπέρταση ορίζεται

όπως στην ΡΙΗ με συνοδό λευκωματουρία >300 mg σε ούρα 24ώρου ή >30 mg/mmol σε απλό δείγμα ούρων ή τέλος >1+ σε σταθμημετρικό χαρτί. Υπάρχουν περιπτώσεις προεκλαμψίας που αρχικά δεν εκδηλώνεται λευκωματουρία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εκτός από την υπέρταση, πιθανά συνυπάρχουν κεφαλαλγία, συσκότιση όρασης, κοιλιακό άλγος ή παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα από την ηπατική βιοχημεία και χαμηλά αιμοπετάλια.

Η εκλαμψία εκδηλώνεται με σπασμούς σε προϋπάρχουσα βαριά προεκλαμψία.

#### Υπέρταση που προϋπήρχε της κύησης ή χρόνια υπέρταση

Στην περίπτωση αυτή η υπέρταση υπάρχει πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Παρουσιάζει τιμές > 140/90 mm Hg, ενώ δεν υποχωρεί μετά τον τοκετό. Συχνά συνυπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω ευρήματα: βλάβες στο βυθό των οφθαλμών, διόγκωση της καρδιάς, παθολογική νεφρική λειτουργία, ιστορικό σε προηγούμενες κυήσεις.

#### Προεκλαμψία που εκδηλώθηκε σε προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση

Συμπτώματα προεκλαμψίας εμφανίζονται σε ήδη υπάρχουσα χρόνια υπέρταση. Χαρακτηρίζεται από ξαφνική επιδείνωση της υπέρτασης, εμφάνιση λευκωματουρίας και σε βαρύτερες περιπτώσεις από θρομβοπενία ( $<100.000/mm^3$ ) ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

## 2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Το ποσοστό εμφάνισης υπερτασικής νόσου της κύησης υπολογίζεται σε ποσοστό 6-8% περίπου του συνόλου των κυήσεων[3]. Η υπερτασική νόσος της κύησης θεωρείται η δεύτερη σημαντικότερη αιτία μητρικής θνησιμότητας μετά τη θρομβοεμβολική νόσο[2]. Σε εκλαμψία μεταπίπτει το 1-2% των εγκύων με βαριά προεκλαμψία. Στις αναπτυγμένες χώρες η συχνότητα της ανέρχεται σε 1:2.000-3.500 κυήσεις, ενώ στον αναπτυσσόμενο κόσμο τα ποσοστά είναι υψηλότερα [4-6].

Διάφορα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της μητέρας έχουν συσχετιστεί με προδιάθεση για εμφάνιση προεκλαμψίας. Όσον αφορά στην ηλικία της μητέρας, αναφέρεται ότι έγκυοι ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο για την εκδήλωση προεκλαμψίας [7]. Παρ' όλα αυτά, μελέτες δείχνουν αυξημένα ποσοστά εμφάνισης προεκλαμψίας και σε έφηβες εγκύους[8], με μια από αυτές να αναφέρει την ηλικία κάτω των 20 ετών ως τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου τόσο για την προεκλαμψία όσο και για την εκλαμψία[5]. Παρατηρούμε λοιπόν ότι οι ακραίες ηλικίες της αναπαραγωγικής περιόδου της ζωής μιας γυναίκας σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. Η προεκλαμψία είναι επίσης περισσότερο συχνή σε πρωτοτόκες γυναίκες. Εξαίρεση σε αυτό αποτελεί ο ακόμη πιο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας σε πολυτόκες γυναίκες που γεννούν σε χρονικά διαστήματα πλέον των 10 ετών[2]. Επιπλέον, η εμφάνιση υπερτασικής νόσου της κύησης φαίνεται να είναι αυξημένη σε κάποιες γεωγραφικές περιοχές όπως η νοτιοανατολική Ασία. Ένας ακόμη κλασσικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση προεκλαμψίας είναι η

παχυσαρκία, αν και μελέτες αναφέρουν τον BMI/ΔΜΣ (Body Mass Index/ Δείκτη μάζας σώματος) ως αδύναμο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση προεκλαμψίας [9]. Ιδιαίτερος είναι ο ρόλος του καπνίσματος στην προεκλαμψία. Το κάπνισμα ως μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου μειώνει την επίπτωση της προεκλαμψίας. Παρ' όλα αυτά, επί της εμφανίσεως προεκλαμψίας στην κύηση, το κάπνισμα σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας και άλλων μαιευτικών επιπλοκών, δεδομένου του επιβαρυντικού ρόλου του στην εγκυμοσύνη γενικότερα[10-12]. Ακόμη, η προεκλαμψία φαίνεται να είναι συχνότερη στις περιπτώσεις κύσεων που χαρακτηρίζονται από μεγάλο βάρος πλακούντα, όπως η πολύδυμη κύηση, η κύηση με διαβητική μητέρα, η ασυμβατότητα Rhesus [2]. Τέλος, στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της εγκύου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας. Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, εκλαμψίας, υπέρτασης ή νεφρικής νόσου έχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν προεκλαμψία. Γυναίκες με ιστορικό βαριάς προεκλαμψίας ή εκλαμψίας στην προηγούμενη κύηση έχουν περίπου 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν σε επόμενη κύηση προεκλαμψία. Έγκυοι με μητέρες που εμφάνισαν προεκλαμψία έχουν 20-25% πιθανότητα να εμφανίσουν και αυτές, ενώ αν μία αδερφή τους έχει εμφανίσει τη νόσο η πιθανότητα ανέρχεται στο 35-40% [2,13].

### 3. Η ανάπτυξη του πλακούντα στην κύηση

#### α. Από τον ζυγώτη στη βλαστοκύστη

Για την πληρέστερη κατανόηση της ανάπτυξης του πλακούντα στη φυσιολογική κύηση είναι καλό να αναφέρουμε αρχικά εν συντομία τη διαδικασία της εμφύτευσης που ακολουθεί τη δημιουργία του ζυγώτη. Ο ζυγώτης μετά τη γονιμοποίηση υφίσταται διαχωρισμό σε βλαστομερίδια. Καθώς ο διαχωρισμός των βλαστομεριδίων συνεχίζεται, στο στάδιο των 16 κυττάρων σχηματίζεται μια συστάδα κυττάρων, το μορίδιο. Η σταδιακή συσσώρευση υγρού μεταξύ των κυττάρων του μοριδίου θα σχηματίσει την πρώιμη βλαστοκύστη. Την 4<sup>η</sup> με 5<sup>η</sup> μέρα από τη γονιμοποίηση η βλαστοκύστη αποτελούμενη από 58 κύτταρα διαφοροποιείται σε 5 εμβρυοπαραγωγά κύτταρα (έσω κυτταρική μάζα) και 53 κύτταρα που θα διαμορφώσουν την τροφοβλάστη. Το τοίχωμά της αποτελείται από ένα μονό στρώμα εξωδέρματος. Στο στάδιο αυτό η βλαστοκύστη περιβάλλεται ακόμη από τη διαυγή ζώνη[14]. Σημείο καθοριστικής σημασίας για την εμφύτευση του εμβρύου είναι η απελευθέρωση της βλαστοκύστης (στο σημείο αυτό αποτελούμενη από 8 εμβυσοπαραγωγά κύτταρα και 99 τροφοβλαστικά) από τη διαυγή ζώνη, η οποία επάγεται από πρωτεάσες που παράγονται από το εκκριτικό ενδομήτριο[15]. Το συμβάν αυτό έχει ως αποτέλεσμα την άμεση επίδραση των παραγόμενων από τη βλαστοκύστη κυτταροκινών, όπως IL-1α και IL-1β, στη δεκτικότητα του ενδομητρίου[16]. Το ενδομήτριο τότε απαντά με την παραγωγή ουσιών που επάγουν τη σύνθεση πρωτεασών από την τροφοβλάστη. Οι ουσίες αυτές είναι ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (LIF) και ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών 1 (CSF-1). Η

εμφύτευση της βλαστοκύστης που συμβαίνει 6 με 7 μέρες μετά τη γονιμοποίηση προϋποθέτει την παρουσία ενδομητρίου κατάλληλα προετοιμασμένου από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη που προέρχεται από το ωχρό σωματίο. Πρόκειται για τη φάση του ενδομητρίου στις μέρες 20-24 του καταμήνιου κύκλου[17]. Η διαδικασία της εμφύτευσης περιλαμβάνει 3 φάσεις : 1) παράθεση που επάγεται από παρακρινείς αλληλεπιδράσεις, 2) προσκόλληση μέσω συγκεκριμένων ιντεγκρινών ( $\alpha\text{V}\beta 3$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ) που εκφράζονται από το ορμονικά προετοιμασμένο δεκτικό ενδομήτριο κατά τη φάση της εμφύτευσης [18], 3) διείσδυση στο ενδομήτριο, το έσω τρίτο του μυομητρίου και τα αγγεία της μήτρας [14].

### ***β. Η διαφοροποίηση της τροφοβλάστης***

Ο σχηματισμός του πλακούντα στον άνθρωπο ξεκινά από το τροφοεκτόδερμα, το οποίο διαφοροποιείται αρχικά στο στάδιο του μοριδίου και θα δώσει αργότερα το στρώμα των τροφοβλαστικών κυττάρων που περιβάλλουν τη βλαστοκύστη [14]. Μετά την αρχική εμφύτευση και κατά την 8<sup>η</sup> ημέρα μετά τη γονιμοποίηση η τροφοβλάστη διαφοροποιείται στην αρχέγονη *συγκυτιοτροφοβλάστη* και την αρχέγονη *κυτταροτροφοβλάστη*. Η συγκυτιοτροφοβλάστη βρίσκεται εκ των έξω και όπως ορίζει το όνομά της αποτελεί συγκύτιο, δηλαδή ενιαία οντότητα χωρίς σαφή κυτταρικά όρια με κοινό κυτταρόπλασμα και πολλαπλούς ανεξάρτητους πυρήνες που ποικίλουν σε μέγεθος και σχήμα. Η δομή αυτή διευκολύνει τη μεταφορά ουσιών σε όλη τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Η κυτταροτροφοβλάστη είναι αρχικά ένα στρώμα αρχέγονων μονοπύρηνων κυττάρων, τα οποία θα αποτελέσουν στη συνέχεια

το βασικό εκκριτικό στοιχείο του πλακούντα. Με την ολοκλήρωση της εμφύτευσης η τροφοβλάστη διαφοροποιείται περαιτέρω στη *λαχνώδη τροφοβλάστη* από την οποία θα προέλθουν οι χοριονικές λάχνες και την *εξωλαχνώδη τροφοβλάστη*. Η εξωλαχνώδης τροφοβλάστη ταξινομείται σε δύο κυτταρικούς πληθυσμούς: τη *διάμεση τροφοβλάστη*, τα κύτταρα της οποίας διεισδύουν στο φθαρτό και το μυομήτριο για να σχηματίσουν τα γιγάντια κύτταρα της κοίτης του πλακούντα ενώ επίσης περιβάλλουν τις σπειροειδείς αρτηρίες και την *ενδαγγειακή τροφοβλάστη* που διεισδύει στον αυλό των σπειροειδών αρτηριών [19].

#### **γ. Σχηματισμός των λαχνών και του μεσολάχνιου διαστήματος**

Κατά τη 12<sup>η</sup> ημέρα μετά τη γονιμοποίηση διαπερνά τη συγκυτιοτροφοβλάστη ένα δίκτυο αλληλοεπικοινωνούντων καναλιών, τα λεγόμενα τροφοβλαστικά βοθρία. Με την πρόοδο της κύησης και κατ' επέκταση την περαιτέρω διείσδυση της συγκυτιοτροφοβλάστης στο φθαρτό, αυτή διαπερνά τα τοιχώματα των επιφανειακών αγγείων του φθαρτού με αποτέλεσμα τα βοθρία να πληρούνται με μητρικό αίμα. Παράλληλα, ομάδες κυττάρων της εξωλαχνώδους κυτταροτροφοβλάστης αρχίζουν να διεισδύουν στο συγκύτιο. Αυτά θα δημιουργήσουν δομές αποτελούμενες από έναν κυτταροτροφοβλαστικό πυρήνα που καλύπτεται από συγκυτιοτροφοβλάστη, τις συμπαγείς πρωτογενείς χοριονικές λάχνες. Ο σχηματισμός των συμπαγών αυτών κυτταροτροφοβλαστικών δομών σε συνδυασμό με τη συνένωση των βοθρίων δημιουργούν ένα σύνθετο λαβύρινθο, του οποίου τα κανάλια αποτελούν το μεσολάχνιο διάστημα και τα συμπαγή στοιχεία τις πρωτογενείς

λάχνες [14]. Όταν μεσεγγυματικές χορδές προερχόμενες από εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα αρχίσουν να διεισδύουν στις συμπαγείς τροφοβλαστικές δομές των πρωτογενών λαχνών σχηματίζονται οι δευτερογενείς χοριακές λάχνες. Η έναρξη της αγγειογένεσης στους ανωτέρω μεσεγγυματικούς πυρήνες θα οδηγήσει στις τριτογενείς λάχνες. Μητρικό αρτηριακό αίμα δεν εισέρχεται στο μεσολάχινο διάστημα πριν τη 15<sup>η</sup> ημέρα, ενώ περίπου τη 17<sup>η</sup> ημέρα εγκαθίσταται η πλακουντιακή κυκλοφορία. Οι αγκυροβολούσες λάχνες προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό των κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων στις κορυφές των λαχνών και δεν τις διαπερνά εμβρυϊκό μεσέγγυμα. Ονομάζονται έτσι γιατί «αγκυροβολούν» στο φθαρτό. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι η βάση του μεσολάχιου διαστήματος αντικρίζει τη μητρική πλευρά, ενώ η «οροφή» του σχηματίζεται από τη χοριονική πλάκα που αποτελείται εξωτερικά από δύο στρώματα τροφοβλάστης και εσωτερικά από ινώδες μεσόδερμα [20].

#### **δ. Ανάπτυξη του πλακούντα**

Στην αρχή της εγκυμοσύνης οι λάχνες κατανέμονται σε ολόκληρη την περιφέρεια της εμφυτευμένης βλαστοκύστης. Καθώς η διείσδυση στο φθαρτό προχωρά δημιουργούνται δύο πόλοι. Ο πόλος που βρίσκεται σε επαφή με το φθαρτό θα σχηματίσει τον πλακούντα. Πιο συγκεκριμένα οι χοριονικές λάχνες που βρίσκονται σε επαφή με το βασικό φθαρτό πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν το λαχνωτό χόριο (chorion frondosum) που αποτελεί το εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα. Ο άλλος πόλος στρέφεται προς την ενδομήτρια κοιλότητα και οι λάχνες του υποστρέφουν λόγω μειωμένης αιμάτωσης με την



αύξηση των εμβρυϊκών και εξωεμβρυϊκών ιστών. Έτσι δημιουργείται το λείο χόριο (chorion leave).

#### 1> Ανοσολογικά ζητήματα που διέπουν την ανάπτυξη του πλακούντα

Ένα ζήτημα που αποτελεί αντικείμενο μελέτης και ενδιαφέροντος όσον αφορά στη διείσδυση της τροφοβλάστης, αλλά και στην ανάπτυξη του ημιαλλογενούς εμβρύου είναι ο προσδιορισμός των ανοσολογικών προσαρμογών που τις καθιστούν εφικτές. Σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση της τροφοβλάστης διαδραματίζει ένας εξειδικευμένος κυτταρικός πληθυσμός τα κύτταρα φυσικοί φονείς του φθαρτού (dNK cells). Τα κύτταρα αυτά διαφέρουν από τα αντίστοιχα κυκλοφορούντα κύτταρα φυσικούς φονείς, αλλά και από τα κύτταρα φυσικούς φονείς του ενδομητρίου σε περίοδο εκτός εγκυμοσύνης και στερούνται κυτταροτοξικής δραστηριότητας. Φαινοτυπικά εκφράζουν στην επιφάνειά τους σε μεγάλη πυκνότητα το δείκτη CD56 ή N-CAM [21]. Τα κύτταρα dNK αποτελούν τον κυρίαρχο πληθυσμό λευκοκυττάρων κατά τη μεσο-ωχρινική φάση, ενώ εμφανίζονται σε μεγάλο βαθμό στο φθαρτό κατά το πρώτο ήμισυ της κύησης. Διεγείρονται από την προγεστερόνη, την παραγόμενη από τα στρωματικά κύτταρα IL-15 και την προλακτίνη του φθαρτού [22,23]. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν σε μεγάλο βαθμό το διεγερτικό παράγοντα των αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), ο οποίος εικάζεται ότι δρα πρωταρχικά αποτρέποντας την απόπτωση της τροφοβλάστης και όχι ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης [24]. Εντούτοις, αυτός δεν είναι ο μόνος ρόλος τους καθώς έχει αποδειχθεί ότι προάγουν τη διείσδυση της τροφοβλάστης στον φθαρτό.

Συγκεκριμένα παράγουν IL-8 και IFN-inducible protein 10, χημοκίνες που συνδέονται με υποδοχείς στα τροφοβλαστικά κύτταρα και προάγουν τη διείσδυσή τους στο φθαρτό. Ακόμη παράγουν προαγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο VEGF και ο PlGF (placental growth factor) [25]. Παράλληλα τα τροφοβλαστικά κύτταρα εκκρίνουν χημοκίνες που προσελκύουν τα κύτταρα dNK εγκαθιστώντας μία μορφή κυτταρικής συνεργασίας μεταξύ των δύο πληθυσμών. Στα πλαίσια της αναζήτησης του ανοσολογικού υπόβαθρου της εμφύτευσης η έρευνα στράφηκε και στη διερεύνηση της έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) από τα τροφοβλαστικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενώ η λαχνώδης τροφοβλάστη είναι ανοσολογικά αδρανής, η διεισδυτική εξωλαχνώδης τροφοβλάστη εκφράζει αντιγόνα MHC τάξης 1. Τα γονίδια HLA είναι το ανθρώπινο ανάλογο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Τα γονίδια HLA-A, HLA-B και HLA-C κωδικοποιούν αντιγόνα τάξης Ια, ενώ τα HLA-E, HLA-F, HLA-G τάξης Ιβ. Η εξωλαχνώδης κυτταροτροφοβλάστη εκφράζει τα αντιγόνα HLA-C, HLA-E, HLA-G [14]. Ειδικότερα το αντιγόνο HLA-G έχει πολύ περιορισμένη ιστική κατανομή. Εκφράζεται μόνο στην εξωλαχνώδη κυτταροτροφοβλάστη, το βασικό χόριο και το λείο χόριο [26]. Στην εξωσωματική γονιμοποίηση έχειδειχθεί ότι τα έμβρυα δεν εμφυτεύονται αν δεν εκφράζουν τη διαλυτή ισομορφή του HLA-G [27]. Ίσως είναι λοιπόν το αντιγόνο HLA-G αυτό που καθιστά ανοσολογικά επιτρεπτή την αντιγονική αναντιστοιχία μητέρας-εμβρύου [28].

## 2> Μοριακό υπόβαθρο

Στο πρώτο τρίμηνο, η εξωλαχνώδης τροφοβλάστη χαρακτηρίζεται από μεγάλη διεισδυτικότητα οφειλόμενη στην παραγωγή ουσιών που διασπούν την εξωκυττάρια ουσία. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα παράγουν ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η πλασμίνη με τη σειρά της διασπά στοιχεία του εξωκυττάριου στρώματος, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMMPs). Από την οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών ιδιαίτερο ρόλο στην εμφύτευση της τροφοβλάστης διαδραματίζει η μεταλλοπρωτεϊνάση 9 (MMP-9). Η παραγωγή του μορίου αυτού διεγείρεται από μόρια προερχόμενα από τον τροφοβλαστικό ιστό όπως η IL-1 και η χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), αλλά και από ουσίες που εκκρίνονται από το ενδομήτριο, όπως η LIF και CSF-1 που αναφέραμε και νωρίτερα [29]. Η ικανότητα των τροφοβλαστικών κυττάρων να διεισδύουν στο φθαρτό διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης (αυξημένη στην αρχή και μειωμένη προς το τέλος της κύησης) και ρυθμίζεται με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο. Ειδικότερα, τα τροφοβλαστικά κύτταρα εκκρίνουν ινσουλινομιμητικό αυξητικό παράγοντα II (IGF-II) που δρα αυτοκρινώς ενισχύοντας τη διεισδυτική τους ικανότητα, ενώ αντίθετα τα κύτταρα του φθαρτού παράγουν πρωτεΐνη συνδετική του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα τύπου 4 (insulin-like growth factor binding protein type 4) που παρακρινώς εμποδίζει την αυτοκρινή δράση του IGF-II και επομένως περιορίζει τη διεισδυτικότητα της τροφοβλάστης [14]. Οι ιντεγκρίνες αποτελούν μια ακόμη κατηγορία πρωτεϊνών σημαντικών για τη διείσδυση της κυτταροτροφοβλάστης. Οι κυτταροτροφοβλάστες των αγκυροβολούντων λαχνών, αφού διασπασούν την εξωκυττάρια ουσία του

φθαρτού χρησιμοποιώντας πρωτεάσες, «αγκυροβολούν» στα κύτταρα του φθαρτού μέσω συγκεκριμένων ιντεγκρινών. Οι ιντεγκρίνες ακόμη συνδράμουν στην προσκόλληση των ίδιων των τροφοβλαστικών κυττάρων μεταξύ τους ώστε να δημιουργήσουν συμπαγείς στήλες. Η αλληλεπίδραση της L-σελεκτίνης με τους υδατανθρακικούς συνδέτες της είναι σημαντική στην δημιουργία και τη σταθεροποίηση των κυτταρικών στηλών των κυτταροτροφοβλαστών [30]. Οι κυτταροτροφοβλάστες σταθεροποιούνται επιπλέον μέσω της ειδικής εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης (fFN ) [31], που είναι μόριο ιδιαίτερης σημασίας για την εμφύτευση της τροφοβλάστης.

### 3> Αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών από την εξωλαχνώδη τροφοβλάστη

Σημαντικό κομμάτι της ανάπτυξης του πλακούντα αποτελεί η αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών από τα κύτταρα της εξωλαχνώδους τροφοβλάστης. Το κομμάτι αυτό είναι αρκετά σημαντικό γιατί συνδέεται συχνά με παθολογικές καταστάσεις της κύησης, όπως η προεκλαμψία (θα αναφερθούμε σε επόμενο εδάφιο). Όπως είπαμε ήδη η διάμεση τροφοβλάστη περιβάλλει τις σπειροειδείς αρτηρίες, ενώ η ενδαγγειακή διαπερνά τον αυλό τους. Όσον αφορά στα κύτταρα της διάμεσης τροφοβλάστης, είναι πιθανό η λειτουργία τους να σχετίζεται με την κατάλληλη προετοιμασία των αγγείων ώστε να ακολουθήσει η διήθησή τους από την ενδαγγειακή τροφοβλάστη [19]. Η ενδαγγειακή τροφοβλάστη διεισδύει στον αγγειακό αυλό των σπειροειδών αρτηριών μόνο και όχι των φλεβών του φθαρτού και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο του ενδοθηλίου μέσω του

μηχανισμού της απόπτωσης. Εν συνεχεία διαμορφώνει το μέσο χιτώνα του αγγείου αντικαθιστώντας τους λείους μύες με ινώδη ιστό. Αυτές οι αγγειακές αλλαγές δε συμβαίνουν σε τμήματα του φθαρτού απομακρυσμένα από την αναπτυσσόμενη κυτταροτροφοβλάστη (*decidua parietalis*) [14,32]. Οι διεργασίες με τις οποίες οι σπειροειδείς αρτηρίες με τα μυϊκά τοιχώματα μετατρέπονται σε διεσταλμένα αγγεία χαμηλών αντιστάσεων συμβαίνουν σε 2 φάσεις. Η πρώτη φάση συμβαίνει πριν τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα και χαρακτηρίζεται από διαμόρφωση των αγγείων μέχρι το όριο φθαρτού-μυομητρίου, ενώ η δεύτερη φάση προχωρά και σε τμήματα των αρτηριών εντός του μυομητρίου.

#### 4> Δομικά στοιχεία

Μακροσκοπικά η μητρική πλευρά του πλακούντα αποτελείται από 10-38 λοβούς που χωρίζονται ημιτελώς μεταξύ τους. Ο συνολικός αριθμός των λοβών παραμένει ίδιος κατά τη διάρκεια της κύησης και το μέγεθος κάθε λοβού συνεχίζει να αυξάνεται κατά την κύηση [33]. Η λειτουργική μονάδα του πλακούντα ονομάζεται λόβιο ή κοτυληδόνα και αποτελείται από μία πρωτογενή λάχνη και τις διακλαδώσεις της. Η κοτυληδόνα τροφοδοτείται με αίμα από ένα μονήρη στελεχιαίο κλάδο της χοριονικής αρτηρίας, ενώ η απαγωγή του αίματος γίνεται με μία μονήρη φλέβα.

#### 5> Πλακουντιακή κυκλοφορία

Βασική λειτουργία του πλακούντα είναι η ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας του πλακούντα.

Αποξυγονωμένο εμβρυϊκό αίμα φτάνει στον πλακούντα μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών. Τα αγγεία αυτά διακλαδίζονται πολλαπλώς δημιουργώντας αγγειακά δίκτυα στις τελικές διακλαδώσεις των λαχνών. Το μητρικό αρτηριακό αίμα εισέρχεται από τη μεριά του βασικού φθαρτού και εξωθείται προς τη χοριονική πλάκα λόγω της αρτηριακής πίεσης περιλούοντας τις χοριακές λάχνες. Στο σημείο αυτό γίνεται η ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Στη συνέχεια το νέο μητρικό αρτηριακό αίμα που εισέρχεται με πίεση εξωθεί το φλεβικό αίμα στις φλέβες του βασικού φθαρτού. Το εμβρυϊκό αίμα επιστρέφει με σημαντικά αυξημένη περιεκτικότητα σε οξυγόνο στο έμβρυο μέσω της μονήρους ομφαλικής φλέβας.

## 4. Αιτιοπαθογένεια

### α. Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί εδώ και χρόνια στην αναζήτηση της αιτιολογίας της προεκλαμψίας, τα ακριβή αίτια και η παθογένεια της νόσου παραμένουν μέχρι στιγμής άγνωστα. Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί σχετικά, ενώ προσπάθεια γίνεται να ενοποιηθούν τα ερευνητικά δεδομένα κάτω από το πρίσμα μίας κοινής θεωρίας.

Κοινό σημείο των περισσότερων θεωριών είναι η καίρια θέση του πλακούντα στην αιτιολογία της νόσου. Η παρουσία εμβρύου δεν είναι πάντα απαραίτητη, καθώς έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις μύλης κύησης που επιπλέκονται από τη νόσο. Ενώ η παρουσία χοριονικών λαχνών είναι απαραίτητη για να εκδηλωθεί η νόσος, αυτές δεν είναι απαραίτητο να βρίσκονται εντός της μήτρας, όπως απέδειξαν ο Worley και οι συνεργάτες του, οι οποίοι ανέφεραν 30% επίπτωση της νόσου σε γυναίκες με εξωμήτριο κύηση που ξεπερνά τις 18 εβδομάδες [34].

### β. Υπόθεση δύο ή τριών σταδίων

Παρά το γεγονός ότι φαίνεται λογικό πως η προεκλαμψία είναι μία συνεχώς επιδεινούμενη νόσος, πολλοί συγγραφείς έχουν σταδιοποιήσει το σύνδρομο διευκολύνοντας τις ερευνητικές διαδικασίες.

Η υπόθεση των δύο σταδίων: Με βάση τη θεωρία αυτή πρόκειται για μία νόσο 2 σταδίων, η οποία διακρίνεται στην προεκλαμψία του πλακούντα και της μητέρας [35]. Το 1<sup>ο</sup> στάδιο της θεωρίας αποτελεί η παθολογική

πλακουντοποίηση, λόγω της ελαττωματικής αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών από την τροφοβλάστη που οδηγεί σε ισχαιμία του πλακούντα. Το στάδιο αυτό είναι προκλινικό. Το 2<sup>ο</sup> στάδιο έρχεται ως απόρροια της ισχαιμίας του πλακούντα και του οξειδωτικού στρες στον πλακουντιακό ιστό. Αυτό οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων του πλακούντα στη συστηματική κυκλοφορία με άμεση συνέπεια τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση της μητέρας και την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Στο σημείο αυτό έχουμε το κλινικό σύνδρομο της προεκλαμψίας [36]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 2<sup>ο</sup> στάδιο μπορεί να τροποποιηθεί από προϋπάρχουσες καταστάσεις της μητέρας, όπως καρδιολογική ή νεφρική νόσος, διαταραχές του μεταβολισμού (διαβήτης, παχυσαρκία) και κληρονομικοί παράγοντες.

Η υπόθεση των τριών σταδίων: Τα ερευνητικά δεδομένα χρόνων αποδεικνύουν πως η προεκλαμψία έχει ανοσολογική βάση. Δεν υπάρχουν πολλές αμφιβολίες ότι η νόσος αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε κακή ανοσολογική προσαρμογή που οδηγεί σε μη ισορροπημένη ανοσιακή αντίδραση της μητέρας απέναντι στον πλακούντα (εμβρυϊκός ιστός). Τα ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την άποψη αυτή θα αναφερθούν εκτενώς παρακάτω. Τα τελευταία χρόνια επίσης, όλο και περισσότερα δεδομένα συσχετίζουν χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις της μητέρας, όπως η CMV λοίμωξη και η περιοδοντίτιδα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας [37-41]. Ακόμη, έχειδειχθεί ότι αλλαγές στα επίπεδα των κυκλοφορούντων παραγόντων τροφοβλαστικής προέλευσης που σχετίζονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας μπορούν να ανιχνευτούν πριν την



ολοκλήρωση του σχηματισμού του πλακούντα [42]. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η προεκλαμψία είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης ανάπτυξης και διαφοροποίησης της τροφοβλάστης ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια της εμφύτευσης [42].

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν κάποιους ερευνητές σε αμφισβήτηση της θεωρίας των δύο σταδίων και εισαγωγή της θεωρίας των τριών σταδίων [43-45] στην οποία η αρχική παθολογία δεν είναι η ανεπαρκής πλακουντοποίηση. Αντιθέτως, το 1<sup>ο</sup> στάδιο με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι μια εξεσημασμένη ή άτυπη ανοσολογική απάντηση της μητέρας απέναντι στο αλλογενές έμβρυο. Αποτέλεσμα αυτής της ανοσολογικής αντίδρασης είναι ο ανεπαρκής σχηματισμός του πλακούντα (στάδιο 2<sup>ο</sup>). Ως αποτέλεσμα αυτού, έρχεται το οξειδωτικό στρες του πλακούντα που σε συνδυασμό με το στρες που προέρχεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο (είναι παρόν στον προεκλαμπτικό πλακούντα) και τη φλεγμονώδη αντίδραση οδηγούν στο κλινικό σύνδρομο της προεκλαμψίας (3<sup>ο</sup> στάδιο) [44]. Ο Redman και οι συνεργάτες του προτείνουν μάλιστα ότι το 3<sup>ο</sup> αυτό στάδιο δεν είναι αποτέλεσμα της απόρριψης ενός αλλογενούς πλακούντα, αλλά της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης της μητέρας σε ένα πλακούντα που έχει υποστεί βλάβη [44].

Η προεκλαμψία φαίνεται να είναι όχι απλά μία νόσος, αλλά ένας συνδυασμός παραγόντων που αφορούν στη μητέρα και στο έμβρυο. Στη συνέχεια αναλύουμε μερικούς παράγοντες που έχει δειχθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με την προεκλαμψία.

### **γ. Ατελής διήθηση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες**

Σε προηγούμενο εδάφιο αναφερθήκαμε αναλυτικά στην αναδιαμόρφωση των μητριαίων σπειροειδών αρτηριών από τα κύτταρα της τροφοβλάστης ώστε να σχηματιστούν διεσταλμένα αγγεία χαμηλής αντίστασης. Στην προεκλαμψία η διείσδυση της τροφοβλάστης είναι ατελής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στον προεκλαμπτικό πλακούντα η διείσδυση της κυτταροτροφοβλάστης να περιορίζεται στο τμήμα των σπειροειδών αρτηριών εντός του φθαρού και να μην προχωρά στο τμήμα των αγγείων εντός του μυομητρίου [14]. Σύμφωνα με μία θεωρία, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης στην προεκλαμψία δεν επιδέχονται τις αλλαγές στο προφίλ των μορίων προσκόλλησης τους που συμβαίνουν στη φυσιολογική εγκυμοσύνη [46]. Η ατελής αυτή διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα οι αρτηρίες του μυομητρίου να διατηρούν το ενδοθήλιό τους και το μυοελαστικό τους τοίχωμα ώστε η μέση διάμετρος τους να είναι μόλις η μισή των αντίστοιχων αγγείων στον φυσιολογικό πλακούντα [47]. Έχει μάλισταδειχθεί ότι όσο πιο ατελής η διαδικασία της πλακουντοποίησης, τόσο πιο σοβαρή η υπερτασική διαταραχή [48].

Ο De Wolf και οι συνεργάτες του εξετάζοντας με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου τα αγγεία προεκλαμπτικών πλακούντων περιέγραψαν τις δομικές μεταβολές αυτών κατά τα πρώτα στάδια της προεκλαμψίας. Αυτές περιελάμβαναν βλάβη του ενδοθηλίου, είσοδο συστατικών του πλάσματος εντός του τοιχώματος των αγγείων, πολλαπλασιασμό των μυοενδοθηλιακών κυττάρων και νέκρωση του μέσου χιτώνα. Λιπίδια συσσωρεύονταν αρχικά στα μυοενδοθηλιακά κύτταρα και μετά

στα μακροφάγα [49]. Ο χρόνος κατά τον οποίο εμφανίζεται η αθήρωση, δηλαδή η υπενδοθηλιακή συσσώρευση αφρωδών μακροφάγων γεμάτων με λιπίδια, στις σπειροειδείς αρτηρίες είναι άγνωστος. Αντίστοιχη υπενδοθηλιακή συσσώρευση σε άλλες αρτηρίες ωστόσο, αποτελεί αρχικό στάδιο της αθηροσκλήρωσης, μιας διαδικασίας που ξεκινά δεκαετίες πριν και όχι κατά τους λίγους μήνες της κύησης [50].

Είναι ευνόητο ότι το αποτέλεσμα της ελαττωματικής αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα και συνεπώς σε συνθήκες υποξίας. Η υποξία αυτή είναι που θα οδηγήσει στην απελευθέρωση των «πλακουντιακών συντριμιών» στη συστηματική κυκλοφορία και θα επάγει τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση της μητέρας [51].

#### **δ. Ανοσολογικοί παράγοντες**

Σε προηγούμενο εδάφιο αναφερθήκαμε στις ανοσολογικές προσαρμογές που επιτρέπουν την ομαλή εξέλιξη της κύησης. Η απορρύθμιση της ανοσολογικής ανοχής της μητέρας απέναντι στο ημιαλλογενές έμβρυο είναι μια ακόμη θεωρία που έχει αναπτυχθεί σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της προεκλαμψίας.

#### **Κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα**

Αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα των τελευταίων χρόνων οδήγησαν στη δημιουργία της υπόθεσης ότι ένα μοντέλο κακής ανοσολογικής προσαρμογής αποτελεί το αιτιολογικό υπόβαθρο της προεκλαμψίας και είναι υπεύθυνο για την ατελή ανάπτυξη του πλακούντα [52].

Αρκετά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προεκλαμψία είναι μια νόσος που εμφανίζεται στις πρώτες κύσεις (primiparity). Αυτό ερμηνεύεται με την υπόθεση της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας από ένα γενετικά «ξένο» έμβρυο. Το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας «εκπαιδεύεται» να φιλοξενήσει το έμβρυο. Η ανοσολογική αυτή προσαρμογή ίσως να μην είναι επαρκής στην πρώτη κύηση, αλλά βελτιώνεται στις επόμενες [44]. Η αντιμετώπιση της προεκλαμψίας ως νόσου της πρώτης εγκυμοσύνης παραμένει έγκυρη σε περιπτώσεις γυναικών που παραμένουν μονογαμικές. Παρ' όλα αυτά, οι κοινωνικές και δημογραφικές αλλαγές των τελευταίων δεκαετιών φέρνουν στο φως νέα δεδομένα που αποκαλύπτουν ότι πολύτοκες γυναίκες, οι οποίες αλλάζουν σύντροφο έχουν τον ίδιο κίνδυνο να εμφανίσουν προεκλαμψία με τις πρωτοτόκους [53]. Οι θεωρίες λοιπόν κατευθύνθηκαν προς το χαρακτηρισμό της προεκλαμψίας όχι ως νόσου της πρωτοτοκίας, αλλά ως νόσου της πρώτης εγκυμοσύνης για το συγκεκριμένο ζευγάρι, καταδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο του πατέρα. Έτσι λοιπόν έρχεται στο προσκήνιο ο όρος «πρωτοπατρότητα» (primipaternity). Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Robillard κατά τη διάρκεια της έρευνάς του σχετικά με τη συσχέτιση της σοβαρής προεκλαμψίας με τις αλλαγές συντρόφων σε πολύτοκες γυναίκες [54]. Η θεωρία αυτή υποστηρίχθηκε από πολλούς συγγραφείς και πολλές ανασκοπήσεις έχουν πραγματοποιηθεί με βάση αυτή [55,56].

Τη θεωρία της «πρωτοπατρότητας» επιδιώκει να κλονίσει η παρατήρηση ότι η αλλαγή συντρόφου σχετίζεται με μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ των κύσεων [57]. Η διόρθωση των στατιστικών αποτελεσμάτων ως προς την

παράμετρο αυτή κάνει τη συσχέτιση μεταξύ προεκλαμψίας και αλλαγής συντρόφου να εξαφανίζεται [58]. Η εγκυμοσύνη καθεαυτή προσφέρει προστασία, όπως προαναφέραμε, απέναντι στην προεκλαμψία σε επόμενες κήσεις με τον ίδιο σύντροφο. Η μορφή αυτή προστασίας φαίνεται να είναι βραχείας διάρκειας ερμηνεύοντας τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε περιπτώσεις μεγάλου χρονικού διαστήματος μεταξύ των δύο κήσεων [44]. Εντούτοις, σύμφωνα με άλλους συγγραφείς η θεωρία της «πρωτοπατρότητας» δεν απορρίπτει την πιθανότητα ενός παρόμοιου αποτελέσματος οφειλόμενου στο μεγάλο διάστημα μεταξύ των δύο κήσεων. Αυτό που έχει σημασία είναι ότι η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών που διερευνούν την οφειλόμενη σε αλλαγή συντρόφου αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας επιβεβαιώνουν τη θεωρία αυτή [59]. Το αποτέλεσμα αυτό δε θα μπορούσε να ερμηνευτεί από την πολύ περιορισμένη αύξηση [58] στον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας οφειλόμενη στα πολύ μεγάλα διαστήματα μεταξύ των κήσεων [59].

Η προεκλαμψία ακόμη χαρακτηρίζεται από ειδικότητα ως προς τον σύντροφο, ενισχύοντας την υπόθεση της ατελούς ανοσολογικής προσαρμογής της μητέρας απέναντι στα πατρικά αντιγόνα. Η θεωρία αυτή του «επικίνδυνου συντρόφου» (υπό το πρίσμα της προεκλαμψίας) έχει περιγραφεί εδώ και χρόνια [60,61]. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν φέρει στο φως κάποια χαρακτηριστικά του συντρόφου που οδηγούν σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας. Η αυξημένη ηλικία του πατέρα είναι ένας παράγοντας κινδύνου που μπορεί ακόμη και να διπλασιάσει την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. Πιο συγκεκριμένα, ο Harlap και οι συνεργάτες του

έδειξαν ότι σε σύγκριση με πατέρες ηλικίας 25-34 ετών, ο σχετικός κίνδυνος ήταν ίσος με 1,24 για ηλικίες 35-44 και 1,8 για ηλικίες μεγαλύτερες ή ίσες των 45 ετών. Βλάβες στο γενετικό υλικό του σπέρματος είναι πιθανό να κρύβονται πίσω από τη σχέση αυτή, αλλά χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση [62]. Επιπλέον, άντρες με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου πρώιμης έναρξης ή υπέρτασης αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας στις συντρόφους τους [63]. Υπό το πρίσμα των θεωριών περί «επικίνδυνου συντρόφου» αξίζει να αναφερθούμε σε μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση-υπόθεση. Η προεκλαμψία είναι με βάση τις μέχρι τώρα αναφορές αμιγώς ανθρώπινη νόσος. Η ιδιαιτερότητα αυτή οφείλεται στο ότι οι γυναίκες σε αντίθεση με άλλα θηλαστικά δεν αναγνωρίζουν το ιδανικό ταίρι με βάση τις φερομόνες. Οι φερομόνες όμως έχουν επιβεβαιωμένα συσχέτιση με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας [64]. Η παρατήρηση αυτή στρέφει για μία ακόμη φορά τις υποθέσεις σχετικά με τη αιτιολογία της προεκλαμψίας στην έλλειψη ανοσολογικής προσαρμογής της μητέρας απέναντι στα πατρικά αντιγόνα. Παρ' όλα αυτά, η θεωρία αυτή χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να τεκμηριωθεί.

### **ε. Το ημιαλλογενές έμβρυο**

Η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα εκφράζει πατρικά αντιγόνα του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigens – HLAs), τα οποία είναι ξένα ως προς τη μητέρα. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενο εδάφιο, η διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό και το μιομήτριο καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από ανοσολογικούς μηχανισμούς. Η

κυτταροτροφοβλάστη από τα κλασικά αντιγόνα τάξεως I εκφράζει μόνο το HLA-C , ενώ από τα τάξεως Ιβ εκφράζει τα HLA-G, HLA-E. Ο κυρίαρχος πληθυσμός λεμφοκυττάρων στο φθαρτό κατά την εγκυμοσύνη είναι τα κύτταρα φυσικοί φονείς του φθαρτού με ιδιότητες που διαφέρουν από αυτές των κλασικών κυττάρων φυσικών φονέων και έχουν ήδη αναφερθεί. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς εκφράζουν ανασταλτικούς και διεγερτικούς υποδοχείς κυττάρων φυσικών φονέων που ομοιάζουν με ανοσοσφαιρίνες (killer-cell immunoglobulin-like receptors/ KIRs), οι οποίοι αναγνωρίζουν μόρια HLA τάξης I [59]. Οι γενετικοί τόποι του HLA-C είναι διμορφικοί για τα κατάλοιπα 77-80. Οι δύο αυτές ομάδες HLA-C αλληλεπιδρούν με διαφορετικούς υποδοχείς κυττάρων φυσικών φονέων. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία απλοτύπων των υποδοχέων KIR των κυττάρων φυσικών φονέων στους ανθρώπους με τις διαφοροποιήσεις να αφορούν στον αριθμό των γονιδίων, καθώς και πολυμορφισμούς μεμονωμένων γενετικών τόπων. Σε κάθε γυναίκα τα κύτταρα φυσικοί φονείς του φθαρτού εκφράζουν KIRs και για τις δύο ομάδες HLA-C. Δεδομένου ότι τα αντιγόνα HLA-C είναι πολυμορφικά, κάθε εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από ένα διαφορετικό συνδυασμό πατρικών HLA-C αντιγόνων και μητρικών KIRs [65]. Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν ότι η εγκυμοσύνη περιλαμβάνει μια ειδική ανοσολογική αλληλεπίδραση ξεχωριστή για κάθε ζευγάρι, η οποία διαμεσολαβείται από τα κύτταρα φυσικούς φονείς του φθαρτού. Ο Hiby και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι συγκεκριμένοι συνδυασμοί μητρικών KIRs και εμβρυϊκών γονιδίων HLA-C σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Ειδικότερα, έδειξαν ότι μητέρες οι οποίες στερούνται των περισσότερων ή όλων των διεγερτικών

KIRs(γονότυπος AA), όταν το έμβρυο είναι HLA-C2 βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να εμφανίσουν προεκλαμψία [66]. Τέλος, ενώ το HLA-G θεωρούταν μέχρι προσφάτως μονομορφικό, νέες μελέτες δείχνουν ότι συγκεκριμένοι πατρικοί πολυμορφισμοί ή διαγραφές που αφορούν το αντιγόνο HLA-G αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας [67,68].

Οι Redman και Sargent περιγράφουν την ανοσολογική αλληλεπίδραση μητέρας-εμβρύου μέσα από μία σειρά διεπαφών μητέρας-πλακούντα [44]. Οι διεπαφές αυτές μπορεί να λαμβάνουν χώρα σε μητρικούς ιστούς όπως ο φθαρτός ή στο μητρικό αίμα (μεσολάχιο διάστημα). Η πρωιμότερη (διεπαφή I) περιλαμβάνει τη συγκυτιοτροφοβλάστη και είναι η μοναδική φορά που η συγκυτιοτροφοβλάστη συμμετέχει σε διεπαφή ιστών. Στο τέλος του πρώτου τριμήνου την αντικαθιστούν τρεις νέες διεπαφές. Αυτές είναι: η σχηματιζόμενη από τη δεισδυτική κυτταροτροφοβλάστη στην κοίτη του πλακούντα (διεπαφή II), με το λείο χόριο (διεπαφή III) και από τη συγκυτιοτροφοβλάστη που περιλούεται με μητρικό αίμα στο μεσολάχιο χώρο (διεπαφή IV). Οι πρώτες σχετίζονται με τα στάδια 1 και 2 της προεκλαμψίας, ενώ η IV σχετίζεται με το 3<sup>ο</sup> και κλινικό στάδιο της προεκλαμψίας. Κατά τη διεπαφή II το αντιγόνο HLA-C σηματοδοτεί την ειδικότητα ως προς τον πατέρα. Η διεπαφή αυτή υποστρέφει στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και κατά το 3<sup>ο</sup> στάδιο της προεκλαμψίας κυριαρχεί η διεπαφή IV που στερείται έκφρασης αντιγόνων του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ανοσολογικοί μηχανισμοί αφορούν τα δύο πρώτα στάδια της προεκλαμψίας, ενώ το 3<sup>ο</sup> στάδιο οφείλεται στη συστηματική φλεγμονώδη



αντίδραση της μητέρας που είναι απίθανο να οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση στο αλλογενές έμβρυο.

### **στ. Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα και προεκλαμψία**

Στη φυσιολογική κύηση τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται ώστε να υπάρχει η λεγόμενη τύπου 2 κλίση (type 2 bias). Αυτό σημαίνει ότι η δραστηριότητα των τύπου 2 Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th2) που προάγουν τη χυμική ανοσία αυξάνεται σε σχέση με τη δραστηριότητα των τύπου 1 Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th1) που επάγουν την έκκριση φλεγμονωδών κυττοκινών. Ξεκινώντας στις αρχές του δεύτερου τριμήνου στις γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία, η τύπου 1 δράση ενισχύεται και ο λόγος Th1/Th2 αλλάζει [14].

Το ένζυμο διοξυγενάση της ινδολοαμίνης 2,3-διοξυγενάση (indoleamin dioxygenase 2,3-dioxygenase / IDO) συμμετέχει στον καταβολισμό της τρυπτοφάνης και είναι ένας σημαντικός ανοσολογικός ρυθμιστής. Η IDO λειτουργεί ως διακόπτης: παρουσία της προάγονται τα Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Treg), ενώ απουσία της αυτά επαναπρογραμματίζονται αποκτώντας φαινότυπο Th17 λεμφοκυττάρων, τα οποία εμφανίζουν μεγαλύτερη προφλεγμονώδη δραστηριότητα [69]. Τα Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση με αντιγονοειδικό τρόπο και για αυτό είναι απαραίτητα στη χαρακτηριζόμενη από το ημιαλλογενές έμβρυο εγκυμοσύνη [44]. Πειραματικά μοντέλα με ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας IDO έδειξαν ότι πρόωμη δυσλειτουργία της IDO οδηγεί σε αποβολή, ενώ δυσλειτουργία σε ελαφρώς μεταγενέστερο στάδιο

οδηγεί σε ένα χαρακτηριστικό της προεκλαμψίας, την υπέρταση προς το τέλος της κύησης [70,71].

### **ζ. Έκθεση στο σπέρμα**

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η τακτική σεξουαλική επαφή για μεγάλο χρονικό διάστημα μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Οι πρώτοι που πρότειναν αυτή την υπόθεση ήταν οι Marti και Herrmann το 1977 [72]. Στην πορεία πολλοί συγγραφείς επιβεβαίωσαν τη θεωρία αυτή [55,73-75]. Η προστατευτική επίδραση των μακροχρόνιων σεξουαλικών σχέσεων των γονέων ερμηνεύεται ως αποτέλεσμα της ανάπτυξης ανεκτικότητας του μητρικού βλεννογόνου απέναντι στα πατρικά αντιγόνα [76]. Δεδομένα από ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι η εναπόθεση σπερματικού υγρού στον γυναικείο γεννητικό σύστημα οδηγεί σε μια σειρά γεγονότων που προσομοιάζουν την κλασική φλεγμονώδη αντίδραση [77,78]. Το μόριο που φαίνεται να πρωταγωνιστεί στην αντίδραση αυτή είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) που παράγεται από τη σπερματοδόχο κύστη και υπάρχει στο σπέρμα τόσο σε διαλυτή μορφή σε μεγάλες συγκεντρώσεις, όσο και συνδεδεμένος με τα σπερματοζωάρια [59]. Μετά την επαφή ο TGF- $\beta$  επάγει μια ισχυρή τύπου 2 ανοσολογική αντίδραση απέναντι στα πατρικά αντιγόνα του σπέρματος, εμποδίζοντας την τύπου 1 ανοσολογική αντίδραση απέναντι στο ημιαλλογενές έμβρυο, η οποία σχετίζεται με μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου και κακή πλακουντοποίηση [59,77]. Ο TGF- $\beta$  ακόμη επάγει ανοσολογικές αντιδράσεις διαμεσολαβούμενες από T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 3 (Th3). Αυτό είναι ιδιαίτερα

σημαντικό, διότι τα λεμφοκύτταρα Th2 και Th3 αλληλεπιδρούν τόσο με τα κύτταρα της τροφοβλάστης όσο και με τα κύτταρα του μητρικού φθαρτού επικουρώντας την αναδιαμόρφωση των τελευταίων [79].

#### **η. Υποδοχείς Toll-like και προεκλαμψία**

Οι Toll-like receptors (TLRs) είναι μια οικογένεια υποδοχέων που αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοτίβα και κατέχουν σημαντικό ρόλο στη φυσική ανοσία [80]. Ο ρόλος των TLRs είναι η αναγνώριση διατηρημένων σχετιζόμενων με παθογόνα μοριακών μοντέλων (pathogen associated molecular patterns- PAMPs) στους μικροοργανισμούς. Διαφορετικοί TLRs αναγνωρίζουν διαφορετικά PAMPs [81]. Τελευταία, συσσωρευόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι υπό συγκεκριμένες συνθήκες οι TLRs μπορούν να ανιχνεύσουν μόρια του ξενιστή ή μη παθογόνα μόρια [82]. Επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν μητρικές λοιμώξεις με την προεκλαμψία οδήγησαν στην υπόθεση ότι η σύνδεση των δύο μπορεί να επιτελείται μέσω των TLR υποδοχέων [83,84]. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα κλινικών, πειραματικών ερευνών, καθώς και ερευνών του κλάδου των βασικών επιστημών [82]. Πρόκειται για την πρώτη φορά που προτείνεται άμεσος σύνδεσμος μεταξύ ανοσίας και προεκλαμψίας μέσω συγκεκριμένου σηματοδοτικού μονοπατιού. Είναι λοιπόν σημαντικό να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο με σκοπό τη σκιαγράφηση ενός συγκεκριμένου μοριακού μηχανισμού με πιθανές θεραπευτικές προεκτάσεις.

### **θ. Το οξειδωτικό στρες στην προεκλαμψία**

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η αρχιτεκτονική του εμβρυϊκού ασκού κατά το πρώτο τρίμηνο είναι τέτοια ώστε να περιορίζει την έκθεση του εμβρύου στο οξυγόνο αυστηρά σε επίπεδα που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξή του [85]. Η φυσιολογική αυτή υποξία πιθανώς προστατεύει το αναπτυσσόμενο έμβρυο από την επιβλαβή και τερατογόνο δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις ότι συμβάλλει στη διατήρηση των βλαστικών κυττάρων σε μια απολύτως πολυδύναμη κατάσταση [86]. Αυτό οφείλεται στο ότι οι ελεύθερες ρίζες σε φυσιολογικά επίπεδα ρυθμίζουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες, ενώ είναι η υπέρμετρη παραγωγή τους που οδηγεί στο οξειδωτικό στρες.

Έχουμε ήδη αναφερθεί στην αναποτελεσματική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία που παρατηρείται στην προεκλαμψία και η οποία μέσω της επακόλουθης υποξίας οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες. Η ανεπαρκής αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών έχει ως αποτέλεσμα τα αγγεία αυτά να παραμένουν στενά και να διατηρούν σε κάποιο τμήμα τους το μυϊκό τους τοίχωμα. Αυτό σημαίνει ότι η αγγειοδραστικότητα διατηρείται σε ένα ποσοστό του πλακουντιακού αγγειακού δικτύου. Είναι λοιπόν σαφές, ότι αυτό δεν οδηγεί απλώς σε μειωμένη αιμάτωση, αλλά σε διαλείπουσα αιμάτωση. Το έμβρυο όμως αποσπά οξυγόνο με συνεχή τρόπο από το μητρικό αίμα. Το αποτέλεσμα είναι η παροδική υποξία. Ο πλακούντας υφίσταται λοιπόν σε χρόνια βάση βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης [43].

Παράλληλα, οι συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι μειωμένες στο αίμα εγκύων γυναικών με

προεκλαμψία. Παρ' όλα αυτά παραμένει ασαφές το αν οι μειωμένες αντιοξειδωτικές εφεδρείες της μητέρας αποτελούν πρωταρχικό γεγονός ή είναι δευτερογενείς ως αποτέλεσμα της υπερκατανάλωσής τους λόγω της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου [43].

Η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στο οξειδωτικό στρες και τις αντιοξειδωτικές εφεδρείες του οργανισμού που παρατηρείται στην προεκλαμψία οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξειδίων των λιπιδίων καθώς και οξειδωμένων ελεύθερων λιπαρών οξέων και LDL που μεσολαβείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Τα υπεροξειδία των λιπιδίων αποτελούν άμεσους μεσολαβητές της μητρικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ευνοώντας τη σύνθεση θρομβοξάνης A2 και την έκφραση μορίων προσκόλλησης κυττάρων στο αγγειακό σύστημα της μητέρας [43].

### ***1. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση της μητέρας (MSIR)***

Αναπόσπαστο κομμάτι της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης είναι το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Αυτό προσελκύει και ενεργοποιεί τα λευκοκύτταρα του αίματος. Πρόκειται όμως για μια αμφίδρομη σχέση, καθώς τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και ιδίως τα κοκκιοκύτταρα μπορούν και αυτά να ενεργοποιήσουν το ενδοθήλιο.

Ερευνητές έδειξαν ότι στην προεκλαμψία παρατηρείται συστηματική φλεγμονώδης απάντηση της εγκύου (MSIR) [87], η οποία είναι άγνωστο αν αποτελεί αιτία ή συνέπεια της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου. Η MSIR επηρεάζει τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα. Ο Sacks και οι συνεργάτες του το 1998 έδειξαν ότι τα μονοκύτταρα, τα κοκκιοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα

εγκύων με προεκλαμψία παρουσιάζουν ανάλογο βαθμό ενεργοποίησης με τα λευκοκύτταρα ατόμων που βρίσκονται εκτός κατάστασης κύησης και χρήζουν εντατικής θεραπείας για διεγνωσμένη σήψη [87]. Σε συμφωνία με τη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού της μητέρας βρίσκονται και ερευνητικά δεδομένα που αφορούν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυττοκινών στην προεκλαμψία. Πιο συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα TNF-α [88], IL-6 [88] και IL-8 [89] στο αίμα εγκύων γυναικών με προεκλαμψία.

Ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι η ίδια η ανεπίπλεκη εγκυμοσύνη αποτελεί φλεγμονώδη κατάσταση, ιδίως κατά το τρίτο τρίμηνο. Αυτό που τη διαφοροποιεί από την προεκλαμψία είναι το ότι είναι πιο ήπια. Αποτελεί δηλαδή η προεκλαμψία μια ακραία έκφραση μίας φυσιολογικής κατάστασης και εκδηλώνεται όταν η φυσιολογική συστηματική φλεγμονώδης απάντηση της κύησης οδηγεί κάποιο από τα συστήματα της μητέρας σε απώλεια της αντιρρόπησης [90].

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε στο σημείο αυτό ότι η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι αλληλένδετα φαινόμενα. Η φλεγμονώδης απάντηση παράγει οξειδωτικό στρες και το οξειδωτικό στρες μπορεί να διεγείρει μια φλεγμονώδη απάντηση [50]. Στην προεκλαμψία το οξειδωτικό στρες που ξεκινά από τον πλακούντα δε μένει εντοπισμένο εκεί, αλλά διασπείρεται στη συστηματική κυκλοφορία. Σύμφωνα με μια ενδιαφέρουσα θεωρία, ο παράγοντας που ευθύνεται για τη συστηματική διασπορά της παθογένειας του πλακούντα είναι τα κυκλοφορούντα μικροθραύσματα της συγκυτιοτροφολάστης (syncytiotrophoblast microfragments- STBM) [50].

Εντοπίζονται στο πλάσμα φυσιολογικών εγκύων, ενώ τα επίπεδά τους αυξάνονται σημαντικά σε γυναίκες με προεκλαμψία [91]. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την πλακουντιακή τους προέλευση, τα καθιστούν άριστους υποψήφιους για το ρόλο του παράγοντα που μεταφέρει την παθογένεια του πλακούντα στη συστηματική κυκλοφορία. Τα STBM έχει δειχθεί ότι έχουν άμεση βλαπτική επίδραση στο ενδοθήλιο [92], ενώ είναι πιθανό να παρουσιάζουν και προφλεγμονώδη δράση. Επιπλέον, θεωρείται περισσότερο πιθανό να παράγονται μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο ότι ενώ στην προεκλαμψία παρατηρείται τόσο νέκρωση [93] όσο και απόπτωση στη συγκυτιοτροφοβλάστη, στη φυσιολογική κύηση είναι παρούσα μόνο η προγραμματισμένη απόπτωση με σκοπό την ανανέωση της συγκυτιακής επιφάνειας των χοριονικών λαχνών [94,95]. Ακόμη, έχει δειχθεί ότι ο ρυθμός απόπτωσης της συγκυτιοτροφοβλάστης στην προεκλαμψία αυξάνεται σημαντικά [96], ενώ παράλληλα δεδομένα από *in vitro* καλλιέργειες ανθρώπινης κυτταροτροφοβλάστης σε συνθήκες υποξίας αποδεικνύουν αύξηση της απόπτωσης επαγόμενη από την υποξία [97]. Όλα τα παραπάνω δρουν υποστηρικτικά στη θεωρία που υποστηρίζει ότι τα STBM είναι ο παράγοντας που διαδίδει το πλακουντιακό «πρόβλημα» μετατρέποντάς το σε συστηματικό.

### **ια. Ο ρόλος του ουρικού οξέος**

Η συσχέτιση του ουρικού οξέος με την προεκλαμψία υφίσταται εδώ και δεκαετίες. Το ουρικό οξύ μπορεί να μην είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη της εμφάνισης προεκλαμψίας σε μια κύηση, αλλά από τη στιγμή

που η νόσος εκδηλώνεται, ο βαθμός της αύξησης των τιμών του πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα σχετίζεται με τον κίνδυνο που διατρέχουν μητέρα και έμβρυο [98]. Παρ' όλα αυτά εδώ και λίγα μόνο χρόνια και μετά την ανακάλυψη του ρόλου του στη μεταβολή των λειτουργιών του ενδοθηλίου, στο οξειδωτικό στρες και στη φλεγμονή, το ενδιαφέρον στράφηκε στον πιθανό του ρόλο στην αιτιολογία της προεκλαμψίας.

Η αύξηση των τιμών του ουρικού οξέος στο αίμα εγκύων με προεκλαμψία είναι αποτέλεσμα της μειωμένη νεφρικής απέκκρισής του και του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Η παρατηρούμενη στην προεκλαμψία υποογκαιμία σχετίζεται με πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αυξημένη κατακράτηση ουρικού οξέος. Εντούτοις, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος δείχνουν να προηγούνται της μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και του GFR. Η αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος μπορεί λοιπόν να έχει σημαντικότερη επίδραση στην αρχική εμφάνιση υπερούριχαιμίας, η οποία ακολουθείται από τις αλλαγές στη νεφρική λειτουργία [99]. Στο πλαίσιο της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης που υφίσταται ο προεκλαμπτικός πλακούντας, η αφυδρογονάσης της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης, η οποία επάγεται από την ισχαιμία και μεταβολίζει τις πουρίνες σε ουρικό οξύ, ανιόντα υπεροξειδίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Ακόμη, η αυξημένη αναδιαμόρφωση της τροφοβλάστης, παρέχει το απαιτούμενο υπόστρωμα και επάγει την έκλυση κυττοκινών ευνοώντας ακόμη περισσότερο την παραγωγή ουρικού οξέος [100].

Το ερώτημα που ανακύπτει από τη συσχέτιση του ουρικού οξέος με την κλινική πορεία, αλλά και τις παθοφυσιολογικές μεταβολές της προεκλαμψίας



είναι ο πιθανός ρόλος του στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Δεδομένα από πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια [101,102], αλλά και τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σε ανθρώπους [103-106] δείχνουν ότι εκτός κύησης, η υπερουριχαιμία θεωρείται παράγοντας κινδύνου και πιθανός παθογενετικός παράγοντας για νόσους του καρδιαγγειακού, των νεφρών και την υπέρταση. Ακόμη, διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι το ουρικό οξύ επιδρά άμεσα στο ενδοθήλιο και ειδικότερα στην επαγόμενη από αυτό αγγειοδιαστολή [107,108]. Ο Tsukimoto και οι συνεργάτες του το 2008 απέδειξαν ότι σε εγκύους που εμφανίζουν προεκλαμψία, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα σχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου και καρβονυλίου των πρωτεϊνών. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα αποτελούν δείκτη του υποκείμενου οξειδωτικού στρες στην προεκλαμψία [109]. Το ουρικό οξύ έχει διπλή λειτουργία και έτσι εκτός από την προφλεγμονώδη δράση του, λειτουργεί προστατεύοντας τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Θα μπορούσε έτσι να δημιουργηθεί η υπόθεση ότι υπερεκκρίνεται στην προεκλαμψία για να αντισταθμίσει το αυξημένο οξειδωτικό στρες [100]. Ακόμη, ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι το ουρικό οξύ επηρεάζει τη δράση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και εμφανίζει προφλεγμονώδη δράση επάγοντας την έκκριση κυτοκινών. Αυτό που έχει ενδιαφέρον είναι ότι όλα τα παραπάνω παρατηρούνται στην προεκλαμψία [100]. Είναι προφανές ότι τα αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν το ουρικό οξύ ως κάτι παραπάνω από έναν απλό παρατηρητή στην προεκλαμψία, ο ρόλος του οποίου μένει να διευκρινιστεί με περαιτέρω μελέτες.

### **ιβ. Ανισορροπία αγγειογενετικών- αντιαγγειογενετικών παραγόντων**

Η αγγειογένεση του πλακούντα ξεκινά 21 μέρες μετά τη γονιμοποίηση και ένας μεγάλος αριθμός προαγγειογενετικών και αντιαγγειογενετικών ουσιών συμμετέχουν σε αυτή. Ο όρος αγγειογενετική ανισορροπία χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις εξαιρετικά αυξημένες ποσότητες αντιαγγειογενετικών ουσιών πιθανόν λόγω της υποξίας της μητροπλακουντιακής μονάδας [14]. Ο πλακούντας εγκύων με προεκλαμψία υπερπαράγει δύο κυρίως αντιαγγειογενετικά μόρια που εισέρχονται στην πλακουντιακή κυκλοφορία: τη διαλυτή ομοιάζουσα με το Fms τυροσινική κινάση 1 (sFlt-1) και τη διαλυτή ενδογλίνη (sEng) [110,111].

#### Διαλυτή ομοιάζουσα με το Fms τυροσινική κινάση 1 (sFlt-1)

Η sFlt-1 είναι μια παραλλαγή ματίσματος του υποδοχέα του VEGF (VEGFR1 ή Flt-1) και προσδένει επίσης τον PlGF. Ο VEGF δρα ως μιτογόνο για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι απαραίτητος για την επιβίωσή τους και για την αγγειογένεση. Ο PlGF αποτελεί μέλος της οικογένειας του VEGF. Μελέτες δείχνουν ότι δεν είναι απαραίτητος για την αγγειογένεση και διατήρηση του αγγειακού συστήματος υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά η δράση του εντοπίζεται στην αγγειογένεση σε κατάσταση εγκυμοσύνης, αλλά και σε άλλες περιπτώσεις όπως η επούλωση πληγών, η αύξηση όγκων και οι καταστάσεις ισχαιμίας [112]. Τα αυξημένα επίπεδα sFlt-1 προσδένουν, αδρανοποιούν και μειώνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα των VEGF και PlGF οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [113].

Τη συσχέτιση των αυξημένων τιμών sFlt-1 και των κατ' επέκταση μειωμένων τιμών των VEGF και PlGF με την εμφάνιση προεκλαμψίας επιβεβαιώνουν αρκετά ερευνητικά δεδομένα. Το 2003 δημοσιεύτηκαν κάποιες από τις πρώτες κλινικές μελέτες που επιβεβαιώνουν τη σχέση αυτή [110,113,114]. Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι οι τιμές της sFlt-1 στον ορό των εγκύων αυξάνονται πριν την έναρξη της προεκλαμψίας, με αποτέλεσμα η sFlt-1 να αποκτήσει προγνωστική αξία [115,116]. Επιπλέον, πειραματικές έρευνες σε ζωικά μοντέλα επιβεβαιώνουν την παραπάνω σχέση [113,117].

Υπάρχουν ακόμη επιπλέον ερευνητικά δεδομένα, αλλά και παρατηρήσεις που δρουν υποστηρικτικά στο ρόλο της sFlt-1, του VEGF και του PlGF στην προεκλαμψία. Η χορήγηση αντισωμάτων κατά του VEGF σε ποντίκια που δεν κυοφορούν οδηγεί σε πρωτεϊνουρία και σπειραματική ενδοθηλίωση, που αποτελεί χαρακτηριστική αλλοίωση της προεκλαμψίας [118]. Επιπροσθέτως, σε καρκινοπαθείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του VEGF παρατηρείται υπέρταση, πρωτεϊνουρία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [119]. Αυτοαντισώματα που δρουν ως αγωνιστές στον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (AT<sub>1</sub>- AA) εντοπίζονται σε εγκύους με προεκλαμψία, αλλά όχι στη φυσιολογική κύηση [120]. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι η αγγειοτενσίνη αυξάνει την παραγωγή sFlt-1 όταν χορηγείται σε ποντίκια σε κατάσταση κύησης, αλλά και όταν προστίθεται σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινης τροφοβλάστης [121]. Ενώ επίσης, η χορήγηση των παραπάνω αυτοαντισωμάτων που έχουν ληφθεί από γυναίκες με προεκλαμψία σε ποντίκια που κυοφορούν έχει οδηγήσει σε αύξηση της κυκλοφορούσας sFlt-1 [122]. Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η

παρατήρηση ότι γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα sFlt-1 στο αίμα τους. Ειδικότερα, σε δίδυμες κυήσεις, λόγω αυξημένου βάρους του πλακούντα, τα επίπεδα sFlt-1 είναι σχεδόν διπλάσια αυτών στην απλή κύηση δίνοντας μια πιθανή ερμηνεία στον αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας στις δίδυμες κυήσεις [123]. Ακόμη, ίσως αυτό να αποτελεί και μια ερμηνεία για το ότι οι καπνίστριες χαρακτηρίζονται από μειωμένη επίπτωση προεκλαμψίας, ενώ παράλληλα αποτελούν πληθυσμό που παρουσιάζει μειωμένη έκφραση της sFlt-1 [124].

Η ακριβής αιτία της αύξησης του sFlt-1 στην προεκλαμψία παραμένει άγνωστη. Μια διαδεδομένη υπόθεση αποδίδει στην υποξία του πλακούντα τη διατάραξη της αγγειογενετικής ισορροπίας με επικράτηση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων [125]. Σε συνθήκες υποξίας παρατηρείται αυξημένη έκφραση VEGF και sFlt-1 που ρυθμίζεται από τον μεταγραφικό παράγοντα HIF-1α (επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 1α) [126]. Τα επίπεδα του HIF-1α είναι σημαντικά αυξημένα στον προεκλαμπτικό πλακούντα [127]. Έτσι, τα επίπεδα του VEGF είναι αυξημένα στον πλακούντα, λόγω υποξίας, αλλά τα ελεύθερα κυκλοφορούντα επίπεδά του είναι μειωμένα έχοντας ως καθαρό αποτέλεσμα την επικράτηση μιας αντιαγγειογενετικής κατάστασης [128].

Η κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) είναι ένα ένζυμο που καταλύει την Ο-μεθυλίωση πολλών κυκλοφορούντων ορμονών, όπως των κατεχολαμινών και των κατεχολοιστρογόνων [129]. Στον πλακούντα η COMT μεταβολίζει διάφορες μορφές κυκλοφορούσας οιστραδιόλης στο μόριο 2-μεθοξυοιστραδιόλη(2-ME). Ο μεταβολίτης αυτός της οιστραδιόλης έχει την

ιδιότητα να αποσταθεροποιεί τον παράγοντα HIF-1α [130]. Με βάση όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, δημιουργείται η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα 2-ME άρα και COMT σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα sFlt-1 και κατ' επέκταση με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. Η παραπάνω υπόθεση επιβεβαιώνεται από μελέτες πάνω στη δραστικότητα της COMT σε προεκλαμπτικούς πλακούντες [131], αλλά και μελέτες σε knockout ποντίκια για το γονίδιο COMT [132]. Παρά την παραπάνω υπόθεση, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο μεταβολίτης 2-ME σχετίζεται με την προεκλαμψία δεν είναι απόλυτα γνωστός και σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πολλούς άλλους πιθανούς μηχανισμούς [133]. Μέσω της COMT μπορούμε να συνδέσουμε την προεκλαμψία με ένα γνωστό παράγοντα κινδύνου για νόσους του καρδιαγγειακού, την υπερομοκυστεϊναιμία. Σχετικά με την υπερομοκυστεϊναιμία, μερικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συσχέτισή της με την προεκλαμψία [134], ενώ άλλες όχι [135]. Μια πιθανή ερμηνεία δίνεται μέσω ενός κοινού χαρακτηριστικού της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου που προκαλείται από υπερομοκυστεϊναιμία, που είναι η μειωμένη δραστικότητα της COMT [129]. Σε υψηλές συγκεντρώσεις και μόνο, η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε S-αδενοσυλομοκυστεΐνη, που αποτελεί ένα πιθανό αναστολέα της COMT [129], οδηγώντας με βάση όσα αναφέρθηκαν παραπάνω σε πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

#### Διαλυτή ενδογλίνη (sEng)

Η διαλυτή ενδογλίνη είναι ένα μόριο παραγόμενο από τον πλακούντα που «μπλοκάρει» την ενδογλίνη, η οποία είναι συνυποδοχέας του TGF-β [14]. Η διαλυτή ενδογλίνη εμποδίζει τον TGF-β να συνδεθεί με υποδοχείς του στο

ενδοθήλιο οδηγώντας σε μειωμένη αγγειοδιαστολή επαγόμενη από το μονοξειδίο του αζώτου και γενικότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Πολλά ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση αυξημένων επιπέδων sEng με την προεκλαμψία. Σε μια μελέτη ορόσημο ο Venkatesha και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η έκφραση sEng είναι αυξημένη τόσο στον πλακούντα όσο και στο αίμα γυναικών με προεκλαμψία σε σχέση με τις υγιείς μάρτυρες [111]. Στην ίδια μελέτη, αποδείχθηκε η σχέση αυτή μέσω πειραμάτων σε ποντίκια, ενώ ακόμη αποδείχθηκε ότι όταν στα ποντίκια χορηγούνταν παράλληλα sFlt-1 και sEng εμφάνιζαν βαρύ προεκλαμπτικό σύνδρομο που ομοιάζει με το σύνδρομο HELLP των ανθρώπων. Ακόμη ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της sEng σε εγκύους με προεκλαμψία και ιδίως στις σοβαρές και πρώιμες περιπτώσεις αυξάνονται 2-3 μήνες πριν από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων [115].

Η αιτία της υπερπαραγωγής αντιαγγειογενετικών παραγόντων εξακολουθεί να αποτελεί μυστήριο, όπως αναφέραμε και νωρίτερα. Όσον αφορά τον μηχανισμό με τον οποίο προκύπτει η διαλυτή ενδογλίνη, κάποια νέα δεδομένα οδηγούν σε ένα πιθανό σενάριο. Οι τιμές sEng του ορού πέρα από την προεκλαμψία είναι αυξημένες και σε μερικούς καρκίνους, όπως αυτός του παχέος εντέρου. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει αναφερθεί ότι η διαλυτή ενδογλίνη γεννάται μέσω της απόσπασης τμήματος της διαμεμβρανικής ενδογλίνης μέσω της μεταλλοπρωτεϊνάσης 14 (MMP-14) [136]. Ο παραπάνω μηχανισμός αποδείχθηκε πρόσφατα ότι συμμετέχει στην παραγωγή sEng και στην προεκλαμψία. Η MMP-14 δείχθηκε ότι εκφράζεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και αλληλεπιδρά με την ενδογίνη του

προεκλαμπτικού πλακούντα. Επίσης η χρήση αναστολέων MMP-14 σε κύτταρα τροφοβλάστης είχε ως αποτέλεσμα εξασθένηση της παραγωγής sEng [137].

Πρόσφατα αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ του ενζύμου οξυγενάση της αίμης 1 (HO-1) και των αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Ειδικότερα αποδείχθηκε ότι η επαγωγή της HO-1 μπορεί να βοηθήσει να περιοριστεί η εκτεταμένη αντιαγγειογενετική κατάσταση μέσω μείωσης των αντιαγγειογενετικών παραγόντων όπως είναι η sFlt-1 πιθανώς μέσω της δράσης του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) [138]. Μελέτες σε προεκλαμπτικούς πλακούντες δείχνουν μειωμένη έκφραση της HO-1, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τη θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πλακουντιακή έκφραση της HO-1 και την αγγείωση της μητροπλακουντιακής μονάδας που παρατηρείται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη [139]. Ακόμη in vivo μελέτες δείχνουν ότι ενώ τα επίπεδα του εκπνεόμενου CO αυξάνονται κατά τη διάρκεια της κύησης σε φυσιολογικές εγκύους γυναίκες, οι μετρήσεις αυτές είναι μειωμένες σε γυναίκες με προεκλαμψία, υποστηρίζοντας κάποιο πιθανό ρόλο του CO ως αγγειοδιασταλτικού στην κύηση [140,141]. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν στρέψει το ενδιαφέρον στην HO-1 και τους καθοδικούς της παράγοντες ως πιθανούς θεραπευτικούς στόχους.

Στο σημείο αυτό και μιλώντας γενικά για τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι παρά τη συσχέτισή τους με την προεκλαμψία δεν περνούν στην κυκλοφορία του εμβρύου το οποίο δεν εμφανίζει αυξημένες τιμές sFlt-1 και sEng. Έτσι τα έμβρυα δεν εκτίθενται σε

αυξημένες συγκεντρώσεις αντιαγγειογενετικών παραγόντων και επομένως δεν αναπτύσσουν υπέρταση και πρωτεϊνουρία [142].

#### **iv. Μεταβολές του αγγειακού τόνου**

##### Μονοξειδίο του Αζώτου (NO)

Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) δρα προκαλώντας αγγειοδιαστολή και παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το ένζυμο που καταλύει τη σύνθεση NO από L-αργινίνη και οξυγόνο είναι η συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Εκτός από NO η NOS παράγει και ανιόντα υπεροξειδίου ( $O^{2-}$ ) και ο ρυθμός παραγωγής NO σε σχέση με την παραγωγή  $O^{2-}$  ρυθμίζεται μεταξύ άλλων από τα επίπεδα της ενδοκυττάριας L-αργινίνης [143]. Η διαθεσιμότητα της L-αργινίνης εξαρτάται από τα συστήματα μεταφοράς της που εκφράζονται στον πλακούντα [144]. Ακόμη, τα επίπεδα L-αργινίνης εξαρτώνται από την παρουσία της εξωηπατικής ισομορφής της αργινάσης, την αργινάση II που εκφράζεται στον πλακούντα και μετατρέπει την αργινίνη σε ορνιθίνη [145]. Το μονοπάτι του NO-cGMP ρυθμίζεται από πλακουντιακές ορμόνες. Ο ανθρώπινος πλακούντας εκκρίνει κορτικοτροπίνη (CRH) και πεπτίδια σχετιζόμενα με τη CRH, όπως η ουροκορτίνη I και II (UCN I, UCN II). Τα πεπτίδια αυτά δρουν με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο συνδεδεμένα με υποδοχείς CRH1 και CRH2 που εκφράζονται στη συγκυτιοτροφοβλάστη [143]. Η σύνδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του mRNA της NOS, δηλαδή αυξημένη έκφρασή της, καθώς και άμεση ενεργοποίησή της [146].

In vitro και in vivo δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο του NO στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Έχει δειχθεί ότι οξεία αναστολή της NOS



προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ η μακροχρονία αναστολή της οδηγεί σε ένα σύνδρομο που ομοιάζει με την προεκλαμψία [147]. Στην προεκλαμψία, οι περισσότερες μελέτες δε δείχνουν μεταβολές στην έκφραση των διαφόρων ισομορφών της NOS στον προεκλαμπτικό πλακούντα [143]. Αυτό που φαίνεται να αλλάζει είναι τα μόρια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της δραστηριότητας του ενζύμου. Ειδικότερα, έχει δειχθεί ότι η έκφραση της αργινάσης II είναι σημαντικά αυξημένη στον προεκλαμπτικό πλακούντα [145], ενώ ακόμη η συνολική δραστηριότητα των μεταφορέων της L-αργινίνης στον προεκλαμπτικό πλακούντα είναι αυξημένη λόγω αυξημένης έκφρασης του κατιονικού μεταφορέα CAT-1 [148]. Προσφάτως αποδείχθηκε επίσης ότι η δράση διαφόρων ορμονικών σημάτων που ρυθμίζουν την έκφραση της NOS είναι μειωμένη στην προεκλαμψία λόγω «ρύθμισης προς τα κάτω» (downregulation) των υποδοχέων τους. Αυτοί περιλαμβάνουν συνδεδεμένους με G πρωτεΐνες υποδοχείς, όπως οι υποδοχείς CRH τύπου I και II [146,149]. Η υποξία αποτελεί πιθανό μηχανισμό της «προς τα κάτω ρύθμισης» των υποδοχέων αυτών.

#### Προσταγλανδίνες

Η φυσιολογική κύηση χαρακτηρίζεται από μειωμένη απάντηση στα αγγειοσυσπαστικά. Αυτό μερικώς οφείλεται στη σύνθεση προσταγλανδινών από το ενδοθήλιο με αποτέλεσμα τη μειωμένη απάντηση των αγγείων. Στην προεκλαμψία η σύνθεση προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι μειωμένη σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση. Οι Taylor και Roberts απέδωσαν τη δράση αυτή στη φωσφολιπάση  $A_2$  [150]. Επιπροσθέτως, η αυξημένη έκκριση θρομβοξανής  $A_2$  έχει ως καθαρό αποτέλεσμα την

αγγειοσύσπαση [151]. Οι αλλαγές αυτές είναι εμφανείς ήδη από την 22<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης [152].

Εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας (Endothelium-dependent hyperpolarising factor (EDHF))

Ερευνητικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι οι αρτηρίες φυσιολογικών εγκύων γυναικών διαστέλλονται με ενδοθηλιοεξαρτώμενο τρόπο ως απάντηση στην ακετυλοχολίνη ακόμη και όταν ανασταλεί τόσο η παραγωγή προστακυκλίνης όσο και μονοξειδίου του αζώτου, υποδηλώνοντας την παρουσία ενός ακόμη μεσολαβητή [153,154]. Ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο επιπρόσθετος μεσολαβητής ονομάστηκε εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF), διότι η ανεξάρτητη από την κυκλοοξυγενάση και το μονοξείδιο του αζώτου αγγειοδιαστολή σχετίζεται με υπερπόλωση των λείων μυών των αγγείων. Η υπερπόλωση οφείλεται σε αυξημένη αγωγιμότητα και συνεπώς εκροή των ιόντων  $K^+$ . Το μέγεθος της υπερπόλωσης είναι αντιστρόφως ανάλογο της εξωκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων  $K^+$  και εξαφανίζεται σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 25 mmol/L [155]. Η ταυτοποίηση του EDHF αποτελεί αναπάντητο ερώτημα και εικάζεται ότι μπορεί να περιλαμβάνει περισσότερους του ενός παράγοντες ανάλογα με το είδος και το αγγείο [156]. Οι μυοενδοθηλιακοί χασματοσύνδεσμοι πιθανόν να μεσολαβούν σε αντιδράσεις των αγγείων τύπου EDHF [157].

Σε μία πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος του EDHF, της προστακυκλίνης και του μονοξειδίου του αζώτου σε αγγεία του μυομητρίου μη εγκύων γυναικών, εγκύων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και εγκύων που πάσχουν από προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αναστολή της

προστακυκλίνης δεν επηρέασε τη διαστολή καμίας ομάδας αγγείων. Ακόμη, αποδείχθηκε ότι στα αγγεία των μη εγκύων γυναικών, όπως και σε αυτά των προεκλαμπτικών, η αγγειοδιαστολή ρυθμιζόταν από το μονοξείδιο του αζώτου (NO) χωρίς συμμετοχή του EDHF. Αντιθέτως, στα αγγεία φυσιολογικών εγκύων γυναικών η διαστολή ήταν δυνατό να γίνει και από τα δύο συστήματα (NO και EDHF). Αυτό δείχνει ότι στη φυσιολογική εγκυμοσύνη αναπτύσσονται δύο παράλληλα συστήματα χαλάρωσης των αγγείων, ενώ το εφεδρικό σύστημα απουσιάζει από την προεκλαμψία, όπου η αγγειοδιαστολή εξαρτάται αποκλειστικά από το NO [158]. Τα ερευνητικά δεδομένα που συσχετίζουν τη δράση του EDHF με τη λειτουργία των χασματοσυνδέσμων και πιο συγκεκριμένα η παρατήρηση ότι φαρμακολογικός αποκλεισμός αυτών κάνει τα αγγεία φυσιολογικών εγκύων να συμπεριφέρονται όπως αυτά των προεκλαμπτικών [159] στρέφουν το ερευνητικό ενδιαφέρον στο αν η διαφορετική συμπεριφορά των προεκλαμπτικών αγγείων οφείλεται σε διαφορετική σύσταση των χασματοσυνδέσμων τους.

### Ενδοθηλίνες

Οι ενδοθηλίνες είναι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες και η κύρια ισομορφή που παράγεται από το ενδοθήλιο είναι η ενδοθηλίνη-1 [160]. Οι τιμές της ενδοθηλίνης-1 αυξάνονται σε όλες τις κυήσεις, αλλά η αύξηση είναι εξαιρετικά μεγάλη σε αυτές που επιπλέκονται από προεκλαμψία [161]. Η ενδοθηλίνη-1 έχει πιθανώς ως πηγή της το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο [150].

### **ιδ. Γενετικοί παράγοντες**

Αρκετές μελέτες αναφέρουν την παρουσία γενετικής συνιστώσας στην προεκλαμψία. Η συστηματική ανασκόπηση των Ward και Lindheimer είχε ως αποτέλεσμα τα παρακάτω ποσοστά όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας: 20-40% για τις κόρες γυναικών με προεκλαμψία, 11-37% για τις αδερφές προεκλαμπτικών γυναικών και 22-47% σε μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων [162]. Η προδιάθεση αυτή είναι μάλλον πολυπαραγοντική και αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης εκατοντάδων μητρικών και πατρικών γονιδίων. Όπως αναφέρεται και από τη θεωρία των δύο σταδίων, η φαινοτυπική έκφραση παρόμοιων γονοτύπων διαφέρει ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες [14].

Οι Ward και Lindheimer στη συστηματική τους ανασκόπηση βρήκαν ότι περισσότερα από 70 γονίδια έχουν μελετηθεί για τη συσχέτισή τους με την προεκλαμψία, 7 από αυτά ευρέως. Αυτά είναι τα MTHFR(C677T), F5(Leiden), AGT(M235T), HLA, NOS3(Glu298Asp), F2(G20210A), ACE [162]. Από τις μελέτες για τα γονίδια αυτά λιγότερες από τις μισές έδειξαν σημαντική θετική συσχέτιση με την προεκλαμψία. Μελέτες που αφορούν πολυμορφισμούς μερικών ακόμη γονιδίων έδωσαν ποικίλα αποτελέσματα [14].

Η προεκλαμψία είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ακόμη, πρόκειται για νόσο στην οποία εμπλέκονται πολλαπλοί γονότυποι (μητρικός, πατρικός και εμβρυϊκός). Οι ασθενείς με προεκλαμψία συχνά διακρίνονται σε υποομάδες (π.χ. γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, πρωτοτόκες ή πολυτόκες) ή ανήκουν σε διαφορετικές φυλές

χαρακτηριζόμενες και από διαφορετικούς πολυμορφισμούς. Ακόμη η έκφραση των γονιδίων συχνά επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση τους με τα προϊόντα άλλων γονιδίων, αλλά και από επιγενετικά φαινόμενα. Όλες οι παραπάνω μεταβλητές κάνουν αμφίβολο το αν κάποιο υποψήφιο γονίδιο μπορεί να αποδειχθεί υπεύθυνο για τη νόσο [14].

## 5. Παθοφυσιολογία

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η προεκλαμψία είναι μια πολυσυστηματική νόσος, της οποίας οι παθολογικές διεργασίες εντοπίζονται στον πλακούντα, για αυτό εμφανίζεται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη. Η υποκείμενη διαταραχή είναι η στένωση των αγγείων και η αυξημένη ευαισθησία τους σε υπερτασιογόνους παράγοντες που οδηγεί σε τοπική ισχαιμία και κατ' επέκταση δυσλειτουργία των κυττάρων. Τα αποτελέσματα εντοπίζονται αρχικά σε μεταβολές στον όγκο του αίματος και στη νεφρική λειτουργία με τις πολυοργανικές εκδηλώσεις να ακολουθούν [163]. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, ο όγκος παλμού αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και διατηρείται μέχρι το τέλος της κύησης (με την προϋπόθεση ότι ο υπολογισμός δε γίνεται σε πλάγια θέση, όπου παρατηρείται μειωμένος όγκος παλμού λόγω συμπίεσης των μεγάλων φλεβικών αγγείων από την εγκύμονα μήτρα) [2]. Στην προεκλαμψία παρατηρείται επίσης αύξηση του όγκου παλμού από την αρχή της κύησης, η οποία μάλιστα προηγείται της υπέρτασης [164]. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη την αύξηση του όγκου παλμού συνοδεύει η αύξηση κατά 50% του όγκου του αίματος. Αντιθέτως, στην προεκλαμψία, παρατηρείται αιμοσυμπύκνωση με αποτέλεσμα ελάττωση του όγκου του αίματος σε σχέση με τον όγκο του αίματος της μη εγκύου γυναίκας [165]. Παράλληλα, σε φυσιολογικές εγκύους έχουμε περιφερική αγγειοδιαστολή και πτώση της πίεσης. Συνεπώς, οι παράγοντες που ρυθμίζουν την αγγειακή αντίσταση μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα σε κάποιες περιπτώσεις και κάτω

από άγνωστο μηχανισμό να οδηγούν σε αύξηση της αντίστασης των αγγείων και κατ' επέκταση στην εκδήλωση υπέρτασης [163].

Οι αιμοδυναμικές αυτές μεταβολές έχουν επίδραση στη νεφρική λειτουργία της εγκύου. Σε φυσιολογικές κυήσεις, η αύξηση του όγκου παλμού σε συνδυασμό με την ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων οδηγούν σε αυξημένη αιμάτωση των νεφρών και επομένως σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Η αύξηση αυτή φτάνει μέχρι και το 50% του GFR μη εγκύου γυναίκας [166]. Είναι λοιπόν προφανές ότι οι τιμές ουρίας, αζώτου ουρίας (BUN) και κρεατινίνης είναι χαμηλότερες από τις αντίστοιχες εκτός κυήσεως. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που συμβαίνουν στην προεκλαμψία οδηγούν σε μείωση της αιματικής ροής στους νεφρούς και επομένως σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Δεδομένης της μεγάλης αύξησης του GFR που συμβαίνει φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη, οι μητέρες που παρουσιάζουν ήπια προεκλαμψία καταφέρνουν να διατηρούν τη νεφρική τους λειτουργία σε επίπεδα που δεν οδηγούν σε σημαντική αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Στη βαριά προεκλαμψία όμως, όπου ο GFR μειώνεται ως και 50%, η αντιρρόπηση αυτή δεν είναι πλέον εφικτή με αποτέλεσμα την άνοδο των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης και τη σοβαρή μεταβολική απορρύθμιση της εγκύου [2]. Στο τέλος μιας φυσιολογικής κύησης, κατακρατούνται 900 mmol Na περισσότερο από ό,τι σε μία μη έγκυο γυναίκα. Στην προεκλαμψία η κατακράτηση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη λόγω του μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Παρά την αυξημένη κατακράτηση Na όμως, ο όγκος του πλάσματος ελαττώνεται κατά 9% [167]. Η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου προκαλεί το οίδημα που είναι

φυσιολογική εκδήλωση της εγκυμοσύνης. Το οίδημα όμως, μαζί με τη μεγάλη αύξηση του βάρους (>1 kg ανά βδομάδα το πρώτο τρίμηνο) αποτελούν τα πρώτα κλινικά συμπτώματα σε ένα μεγάλο ποσοστό κυήσεων που επιπλέκονται με προεκλαμψία. Το οίδημα μάλιστα χαρακτηρίζεται ως παθολογικό όταν είναι γενικευμένο και έκδηλο στα χέρια, το πρόσωπο και τα κάτω άκρα. Ως άμεση απόρροια του σημαντικού αυτού οιδήματος στην προεκλαμψία παρατηρείται μείωση του όγκου του πλάσματος και συνεπώς αιμοσυμπύκνωση και ως αποτέλεσμα μειωμένη κεντρική φλεβική πίεση, πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών αγγείων και μειωμένη αιματική ροή στον πλακούντα [2].



## 6. Διάγνωση

Η διάγνωση της υπερτασικής νόσου της κύησης τίθεται όταν σε δύο διαφορετικές ημέρες, με την έγκυο ήρεμη σωματικά και ψυχικά, μετρηθεί η διαστολική πίεση και βρεθεί μεγαλύτερη των 90 mm Hg [163].

Οι υπερτασικές έγκυοι ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες [2]:

- Κατηγορία 1 : Ασθενείς με αύξηση της διαστολικής πίεσης πάνω από 90 mm Hg μετά την 20<sup>η</sup>-24<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, ενώ προηγουμένως η αρτηριακή τους πίεση ήταν φυσιολογική.
- Κατηγορία 2 : Ασθενείς με διαστολική πίεση μεγαλύτερη των 90 mm Hg από την αρχή της κύησης.
- Κατηγορία 3 : Ασθενείς που μετά την 20<sup>η</sup>-24<sup>η</sup> εβδομάδα παρουσιάζουν αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 20 mm Hg ή της διαστολικής κατά 10 mm Hg σε σχέση με τις τιμές που είχαν υπό κανονικές συνθήκες.

Ως προεκλαμψία χαρακτηρίζονται περιπτώσεις που υπάγονται στις κατηγορίες 1 και 3 δεδομένης της εμφάνισης της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η προεκλαμψία συνοδεύεται κατά κανόνα από απότομη αύξηση του σωματικού βάρους, λευκωματουρία και οιδήματα. Ταξινομείται δε σε ήπια και βαριά μορφή [168].

Ήπια προεκλαμψία :

- Υπέρταση (ΑΠ $\geq$ 140/90 mm Hg) σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις με μεσοδιάστημα 6 ωρών
- Με ή χωρίς λευκωματουρία

Βαριά προεκλαμψία[1,168] :

- Υπέρταση (ΑΠ $\geq$ 160/110 mm Hg) σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις με μεσοδιάστημα 6 ωρών
- Λευκωματουρία  $\geq$  2 gr σε ούρα 24ώρου (2+ ή 3+ σε σταθμημετρικό χαρτί)
- Ολιγουρία ( <400 ml/24 h)
- Οφθαλμικές και εγκεφαλικές διαταραχές
- Κρεατινίνη > 1,2 mg/Dl
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Αιμοπετάλια < 100000 mm<sup>3</sup>
- Επιγαστρικό άλγος
- Πνευμονικό οίδημα ή κυάνωση

Σε περιπτώσεις εγκύων χωρίς συστηματική παρακολούθηση, στις οποίες δεν έχει μετρηθεί η αρτηριακή πίεση πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα, η διάγνωση του είδους της υπέρτασης καθίσταται δυσχερής. Μια λύση στο διαφοροδιαγνωστικό αυτό πρόβλημα μπορεί να δοθεί με την αναζήτηση σημείων χρόνιας υπέρτασης όπως αλλοιώσεις του βυθού των οφθαλμών, νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με υψηλές τιμές κρεατινίνης και παρουσία χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με υπέρταση (νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, νόσοι του συνδετικού ιστού) [163]. Στη διαφοροδιάγνωση της υπέρτασης που εμφανίζεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη από την υπέρταση που οφείλεται σε χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να συμβάλει η εκτίμηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της πρωτεϊνουρίας όταν αυτή υπάρχει. Πιο συγκεκριμένα, η οφειλόμενη σε εγκυμοσύνη υπέρταση οδηγεί σε εκλεκτική πρωτεϊνουρία εφόσον επιτρέπει τη δίοδο μόνο

χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών. Αντιθέτως, η βλάβη της βασικής μεμβράνης που παρατηρείται στη χρόνια νεφρική νόσο έχει ως αποτέλεσμα τη δίοδο ακόμη και πρωτεϊνών υψηλού μοριακού βάρους και κατ' επέκταση τη μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία [169].

Τη βαριά προεκλαμψία μπορεί να ακολουθήσει η εκλαμψία, η οποία χαρακτηρίζεται από πολυοργανική δυσλειτουργία. Εκδηλώνεται κλινικά με ένα σύνολο συμπτωμάτων στα οποία συμπεριλαμβάνονται η σοβαρή υπέρταση, η σημαντική λευκωματουρία, η υπερδιεγερσιμότητα και το γενικευμένο οίδημα. Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα, χαρακτηριστικά είναι η αύξηση της κρεατινίνης, η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης και η αιμοσυμπύκνωση που υποδεικνύεται από τον αυξημένο αιματοκρίτη, ενώ τα ηπατικά ένζυμα παρουσιάζονται αυξημένα το 50% των περιπτώσεων [2]. Τρία είναι τα στάδια εκδήλωσης της εκλαμψίας: το προδρομικό (περιστροφή βολβών, σπασμοί μυών προσώπου και χεριών), το τονικό (τονικές συσπάσεις, μέχρι κυάνωση) και το κλονικό (κλονικές συσπάσεις, ρεγχώδης αναπνοή, έκκριση αφρών από το στόμα) [170]. Απαραίτητη είναι η διαφοροδιάγνωση των εκλαμπτικών σπασμών από αυτούς που οφείλονται σε αγγειακά συμβάντα, όγκους, αποστήματα και λοιμώξεις ΚΝΣ, μεταβολικές διαταραχές (π.χ. υπογλυκαιμία) και επιληψία [171].

## 7. Παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου

Η παρακολούθηση και διερεύνηση της υπερτασικής εγκύου γίνεται με βάση την υποκατηγορία της υπερτασικής νόσου της κύησης στην οποία υπάγεται.

Σε περίπτωση υπέρτασης στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, πολύ υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης ( 200/120 mm Hg) ή σημαντική νεφρική βλάβη (έντονη λευκωματουρία, πολύ υψηλές τιμές κρεατινίνης) αποτελούν ένδειξη για θεραπευτική διακοπή της εγκυμοσύνης [2].

Σε έγκυο με αρτηριακή πίεση > 140/90 mm Hg, η οποία μέχρι πρότινος εμφάνιζε φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ενδείκνυται νοσοκομειακή παρακολούθηση. Η διερεύνηση των περιπτώσεων αυτών στηρίζεται στο κλασικό τρίπτυχο : ιστορικό, κλινική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος. Στο ιστορικό, ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην παρουσία υπέρτασης σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, στη ύπαρξη υπέρτασης στην περίπτωση που η ασθενής λάμβανε παλιότερα αντισυλληπτικά και στην παρουσία ή μη οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης. Οι περισσότερες από τις ασθενείς αυτές, οι οποίες παρουσιάζουν ήπια προεκλαμψία, μετά από νοσηλεία μιας εβδομάδας και χωρίς ειδική θεραπεία παρά μόνο ανάπαυση θα εμφανίσουν και πάλι φυσιολογική αρτηριακή πίεση [172]. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς μπορούν να εξέλθουν από το νοσοκομείο με προϋπόθεση τον έλεγχο μητέρας και εμβρύου δυο φορές την εβδομάδα. Με τη συμπλήρωση της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας πρέπει να γίνεται πρόκληση τοκετού.

Σε εγκύους υπερτασικές από την αρχή της εγκυμοσύνης πρέπει να υπάρχει μέριμνα για τον έλεγχο του σωματικού βάρους με την εφαρμογή

δίαιτας πλούσιας σε πρωτεΐνες και φτωχής σε υδατάνθρακες καθώς και μέριμνα για την αποφυγή σωματικής κόπωσης που σχετίζεται με μειωμένη ροή αίματος στον πλακούντα [173].

Γενικότερα για την παρακολούθηση μιας υπερτασικής εγκύου εφαρμόζεται ένα μοτίβο εξετάσεων. Πιο συγκεκριμένα [2]:

Σε ημερήσια βάση :

- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης (x4)
- Μέτρηση αποβαλλόμενων ούρων
- Γενική ούρων
- Έλεγχος σωματικού βάρους
- Έλεγχος αντανακλαστικού επιγονατίδας
- Αναζήτηση συμπτωμάτων όπως ινιακή κεφαλαλγία, οφθαλμικές διαταραχές, επιγαστρικό άλγος.

Ανά 2 ημέρες :

- Γενική αίματος

Δις εβδομαδιαίως :

- Μέτρηση κρεατινίνης και ουρικού οξέος ορού
- Προσδιορισμός λευκώματος και κάθαρσης κρεατινίνης με τη συλλογή ούρων 24ώρου

Ανά εβδομάδα :

- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
- Βυθοσκόπηση

Στο σημείο αυτό θα αναλύσουμε τη σκοπιμότητα αλλά και την αξιολόγηση των ευρημάτων των εξετάσεων που αναφέραμε παραπάνω για την παρακολούθηση της υπερτασικής εγκύου.

Είναι σημαντικό να γίνεται προσδιορισμός της αρτηριακής πίεσης πολλές φορές την ημέρα, ώστε να εντοπιστούν τυχόν μεγάλες διακυμάνσεις κατά τη διάρκειά της. Πρέπει να επισημάνουμε ότι οι μεγάλες ημερήσιες διακυμάνσεις στις τιμές της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο σε σύγκριση με υπερτασικές εγκύους που δεν παρουσιάζουν διακυμάνσεις [163]. Είναι βασικό κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης η έγκυος να βρίσκεται σε καθιστή θέση ή κατακεκλιμένη σε γωνία 45° και αυτό διότι κατά το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρατηρείται μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης στην ύπτια θέση λόγω συμπίεσης της κάτω κοίλης φλέβας από την εγκύμονα μήτρα. Οι λοιπές οδηγίες για τη σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι ίδιες με αυτές που ισχύουν εκτός εγκυμοσύνης. Καλό είναι σε εγκύους με υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης να υπολογίζεται η μέση αρτηριακή πίεση [διαστολική πίεση + 1/3(συστολική-διαστολική)], της οποίας οι τιμές πρέπει να διατηρούνται κάτω από 125 mm Hg, γιατί σε επίπεδα μεγαλύτερα των 150 mm Hg χάνεται η αυτορρύθμιση της κυκλοφορίας του εγκεφάλου [174].

Σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη παρατηρείται αύξηση των αποβαλλόμενων ούρων στο 24ωρο κατά 20%. Στις υπερτασικές εγκύους πρέπει να δίνεται σημασία στη μέτρηση της ποσότητας των ούρων που αποβάλλουν καθώς και στον προσδιορισμό του ειδικού βάρους αυτών. Ο σκοπός της παρακολούθησης αυτής είναι ο έγκαιρος εντοπισμός ολιγουρίας ή

ακόμη και ανουρίας που σχετίζεται με σημαντική νεφρική βλάβη [175]. Από τη γενική ούρων ελέγχουμε τη λευκωματουρία. Σημαντική λευκωματουρία έχουμε όταν οι τιμές λευκώματος είναι  $>0,3$  gr σε ούρα 24ώρου ή  $>0,1$  gr/lt σε δύο τουλάχιστον τυχαία δείγματα με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 6 ωρών [2].

Όσον αφορά στο βιοχημικό έλεγχο της εγκύου, μετρούνται η ουρία, η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ και οι δείκτες ηπατικής βλάβης. Όπως προαναφέρθηκε στο εδάφιο της παθοφυσιολογίας, στη φυσιολογική εγκυμοσύνη υπάρχει αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κατ' επέκταση πτώση των τιμών ουρίας και κρεατινίνης. Έτσι σε περιπτώσεις ήπιας προεκλαμψίας οι τιμές αυτές κυμαίνονται εντός φυσιολογικών πλαισίων. Αντιθέτως, στη βαριά προεκλαμψία η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας είναι σημαντική με πτώση του GFR κατά 50 % και διπλασιασμό των τιμών ουρίας και κρεατινίνης (BUN 16 mg/dl, κρεατινίνη 1 mg/dl) σε σχέση με αυτές της φυσιολογικής εγκύου.[163] Οι τιμές του ουρικού οξέος εμφανίζονται ελαφρά αυξημένες στο τελευταίο τρίμηνο της φυσιολογικής εγκυμοσύνης λόγω αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης. Η σημαντικά αυξημένη τιμή ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί ένα από τα πρώτα ευρήματα της υπερτασικής νόσου της κύησης που προηγείται της υπέρτασης και της λευκωματουρίας. Φαίνεται ότι υφίσταται συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας υψηλών τιμών ουρικού οξέος και βαρύτητας της προεκλαμψίας [176,177].

Με την εμφάνιση της προεκλαμψίας παρατηρούνται μεταβολές στο μηχανισμό πήξης του αίματος. Αυτό καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο της πήκτικότητας του αίματος στις ασθενείς αυτές. Από την αρχή της

προεκλαμψίας παρατηρείται ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, ενώ μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η οποία αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της προεκλαμψίας απειλητική για τη ζωή της ασθενούς. Ο έλεγχος της πήξης ξεκινά με τον προσδιορισμό του αριθμού των αιμοπεταλίων με μια απλή γενική εξέταση αίματος. Μείωση των αιμοπεταλίων κάτω από  $100.000/\text{mm}^3$  πρέπει να προκαλεί εγρήγορση γιατί είναι πιθανό να προμηνύει επικίνδυνη έκβαση της προεκλαμψίας. Επίσης αυξημένα εμφανίζονται τα προϊόντα καταβολισμού του ινώδους και του ινωδογόνου. Σε εκδήλωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης παρατηρείται παράταση του χρόνου προθρομβίνης [2].

Στην υπερτασική νόσο της κύησης είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος της κατάστασης του εμβρύου μέσω προσδιορισμού διαφόρων παραμέτρων.

Αρχικά, η μητέρα καλείται να καταγράψει τα σκιρτήματα του εμβρύου στο διάγραμμα Cardiff. Μείωση των σκιρτημάτων πιθανό να υποδηλώνει υποξία του εμβρύου. Πιο συγκεκριμένα, έλεγχος της εγκύου είναι απαραίτητος αν για δύο συνεχόμενες ημέρες ο αριθμός των σκιρτημάτων σε διάστημα 12 ωρών είναι μικρότερος του 10 [163,175].

Πολύ σημαντικό ρόλο κατέχει ο έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι υπέρηχοι. Προσδιορίζονται η αμφιβρεγματική διάμετρος, η περίμετρος της κοιλιάς και της κεφαλής, καθώς και το μήκος του μηριαίου. Με τις παραπάνω μετρήσεις μπορούμε να διαπιστώσουμε αν υπάρχει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Έμβρυα που βρίσκονται κάτω από τη  $10^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση είναι μικρότερα από το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης. Αυτά μπορεί να είναι φυσιολογικά μικρά



έμβρυα ή έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Τα έμβρυα με καθυστέρηση ανάπτυξης καλούνται IUGR (Intrauterine Growth Retardation) [2]. Σε μητέρες με υπερτασική νόσο της κύησης είναι απαραίτητη η χρήση Doppler άμεσα με τη διάγνωση IUGR εμβρύου. Το Doppler όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης από την 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η εκτίμηση με Doppler εστιάζει σε 3 ομάδες αγγείων [178]. Το Doppler μητριάων χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της πρόγνωσης της προεκλαμψίας. Μη φυσιολογικά ευρήματα από τις μητριάες από υπόταση που οφείλεται σε μηχανικά ή χημικά αίτια δε σχετίζονται με σοβαρή υποξία του εμβρύου και αποκαθίστανται με την άρση του αιτίου. Στις περιπτώσεις που οι μητριάες αρτηρίες παρουσιάζονται με εντομές αναμένονται έντονα συμπτώματα και οι μητέρες αυτές χρήζουν νοσοκομειακής παρακολούθησης. Μεγάλες πιθανότητες να παρουσιάσει ήπια προεκλαμψία έχει η έγκυος όταν η διαφορά μεταξύ των μητριάων αρτηριών είναι μεγαλύτερη του 1 σε σχέση με τη φυσιολογική διακύμανση του λόγου συστολική πίεση/διαστολική πίεση [179]. Στη 2<sup>η</sup> ομάδα αγγείων έχουμε το Doppler ομφαλικής αρτηρίας (πιθανή πλακουντιακή ανεπάρκεια), μέσης εγκεφαλικής (πιθανή ανακατανομή κυκλοφορίας), αορτής και νεφρικής αρτηρίας. Παθολογικά ευρήματα από την ομφαλική αρτηρία καθιστούν επιτακτική την εφαρμογή καρδιοτοκογραφήματος για τον εντοπισμό ενδομήτριας υποξίας. Επί υποξίας πρέπει να γίνει άμεσα πρόκληση τοκετού, τις περισσότερες φορές με καισαρική τομή [2,178]. Τέλος έχουμε το φλεβικό Doppler κάτω κοίλης και φλεβικού πόρου για εντόπιση ανεπαρκούς αντιρρόπησης της κυκλοφορίας. Σε εγκύους με φυσιολογικά κύματα από τις ομφαλικές και τις μητριάες αρτηρίες η παρακολούθηση είναι

αντίστοιχη όσων έχουν μια φυσιολογική εγκυμοσύνη. Επανάληψη της εξέτασης στις μητέρες αυτές πρέπει να γίνει την 32<sup>η</sup> εβδομάδα [2].

Η καρδιοτοκογραφία έχει σημαντική θέση στην παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου στις κύσεις υψηλού κινδύνου. Έχει λοιπόν ευρεία εφαρμογή στην υπερτασική νόσο της κύησης. Περιλαμβάνει δύο δοκιμασίες: τη δοκιμασία ηρεμίας (NST) και τη δοκιμασία διέγερσης με ωκυτοκίνη (OCT). Σε υπερτασική νόσο κύησης με IUGR, ένα ενεργητικού τύπου NST αποτελεί σχετικά αξιόπιστο δείκτη της καλής κατάστασης του εμβρύου με ευαισθησία >70% [180]. Η αξιοπιστία αυτή είναι ίση με 98% για διάρκεια μίας εβδομάδας [181]. Επί λήψης ενεργητικού τύπου NST από μια υπερτασική έγκυο πρέπει να ακολουθεί επανάληψη δύο φορές τη βδομάδα [2]. Το OCT χρησιμοποιείται σπανιότερα και συνήθως σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί ένα μη ενεργητικό NST. Αρνητική δοκιμασία σχετίζεται με αξιοπιστία 99% για μια εβδομάδα όσον αφορά την επιβίωση του εμβρύου. Αντιθέτως θετικό OCT σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ποσοστό 50% [182]. Η δοκιμασία διέγερσης με ωκυτοκίνη παρά τη χαμηλή της ειδικότητα αποτελεί πολύ ευαίσθητο δείκτη υποξίας του εμβρύου [163].

Στην παρακολούθηση του εμβρύου σημαντικό ρόλο παίζει ο προσδιορισμός ορισμένων ορμονικών δεικτών. Από αυτούς σήμερα χρησιμοποιείται το πλακουντιακό γαλακτογόνο HPL. Οι τιμές του HPL αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση της μάζας του πλακούντα και ο χρόνος υποδιπλασιασμού του είναι πολύ μικρός. Τα χαρακτηριστικά αυτά το καθιστούν αξιόλογο δείκτη για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του πλακούντα. Δεδομένου ότι η υπερτασική νόσος της κύησης χαρακτηρίζεται

από μικρό πλακούντα παρατηρούνται χαμηλές τιμές HPL. Οι χαμηλές αυτές τιμές υποδηλώνουν την πλακουντιακή ανεπάρκεια που είναι η σημαντικότερη αιτία εμβρυικού θανάτου στην υπερτασική νόσο. Αντιθέτως, σε εμβρυϊκούς θανάτους που οφείλονται σε αποκόλληση πλακούντα και είναι επίσης συχνοί στην υπερτασική νόσο της κύησης η τιμή του πλακουντιακού γαλακτογόνου δεν είναι μειωμένη. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι το πλακουντιακό γαλακτογόνο είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της λειτουργικότητας του πλακούντα, αλλά όχι της κατάστασης του εμβρύου [163,183].

Τέλος, η εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου σε κυήσεις υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει και τη χρήση βιοφυσικών παραμέτρων. Αυτές προσδιορίζονται με τη χρήση υπερήχων και περιλαμβάνουν τις αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου, τις κινήσεις του, τον εμβρυϊκό τόνο, τον όγκο του αμνιακού υγρού. Το άθροισμα της βαθμολογίας αυτών αποτελεί το βιοφυσικό προφίλ του οποίου υψηλές τιμές σχετίζονται με καλή κατάσταση του εμβρύου [184]. Οι βιοφυσικές παράμετροι πρέπει να αξιολογούνται και μεμονωμένα δίνοντας σημαντικές πληροφορίες για την έγκαιρη διάγνωση επερχόμενης ενδομήτριας υποξίας [163].

## 8. Θεραπεία

Η θεραπεία και αντιμετώπιση της υπερτασικής νόσου της κύησης καλύπτει ένα ευρύ φάσμα που εκτείνεται από τη νοσοκομειακή παρακολούθηση της εγκύου με κατάλληλες φαρμακευτικές ή μη παρεμβάσεις έως την ασφαλή διεκπεραίωση του τοκετού.

Η εισαγωγή της εγκύου με προεκλαμψία στο νοσοκομείο γίνεται για δύο βασικούς λόγους: την ανάπαυση της εγκύου και τη διαρκή παρακολούθησή της. Η ανάπαυση της εγκύου, ιδίως σε πλάγια θέση κατάκλισης επιδρά πολύ ευεργετικά στο καρδιαγγειακό της σύστημα οδηγώντας σε πτώση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του όγκου παλμού [185]. Όπως προαναφέραμε μάλιστα, σε περιπτώσεις εγκύων με ήπια προεκλαμψία η ανάπαυση και μόνο μπορεί να είναι θεραπευτική με επαναφορά των τιμών της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα.

Χαρακτηριστικό της προεκλαμψίας είναι το συχνά εμφανιζόμενο οίδημα. Με βάση τις γνώσεις παθολογίας για το γενικό πληθυσμό, τα οίδημα αυτά θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με περιορισμό της κατανάλωσης χλωριούχου νατρίου (NaCl) και χορήγηση διουρητικών. Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο περιορισμός του χλωριούχου νατρίου δρα θεραπευτικά στην προεκλαμψία [2]. Ιδιαίτερα αμφιλεγόμενη είναι η χρήση διουρητικών στην προεκλαμψία. Αφενός φαίνεται όχι μόνο ότι δεν προσφέρουν στην πρόληψη και τη θεραπεία της προεκλαμψίας [186], αλλά σχετίζονται και με μια σειρά επιπλοκών λόγω ελάττωσης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος [187], όπως η καρδιακή κάμψη, η νεφρική ανεπάρκεια και η μειωμένη προσαγωγή αίματος στον πλακούντα. Επιπλέον, τα θειαζιδικά

διουρητικά προκαλούν υπερουριχαιμία εμποδίζοντας τη χρήση του ουρικού οξέος ως προγνωστικού δείκτη για την προεκλαμψία όπως αναφέραμε σε άλλο εδάφιο [2]. Αφετέρου, άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι αντενδείξεις όσον αφορά στη χορήγηση διουρητικών είναι σχετικές καθώς οι παρενέργειες μπορούν να προληφθούν [188]. Η τάση που έχει επικρατήσει τελικά είναι να γίνεται χρήση διουρητικών στην εγκυμοσύνη μόνο σε περιπτώσεις που εμφανίζονται βαρύτατες επιπλοκές, όπως πνευμονικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση [2].

Ο ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής στην προεκλαμψία είναι τριπλός. Στοχεύει στην προστασία της εγκύου από τις επιπλοκές της υπέρτασης, τη μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και την παράταση της διάρκειας της εγκυμοσύνης ώστε να προσεγγίσει τη φυσιολογική διάρκεια κύησης [189]. Δύο είναι οι κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην εν λόγω οντότητα: τα αντιυπερτασικά και τα κατασταλτικά.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται όταν η πίεση κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα και μάλιστα η χρήση τους πρέπει να γίνεται από την αρχή της εγκυμοσύνης δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή τους ώστε να μη δημιουργηθούν βλάβες στο έμβρυο, ενώ ακόμη προσοχή πρέπει να δοθεί και στη ρύθμιση της δοσολογίας ώστε να προληφθούν βλάβες που μπορεί να προκληθούν λόγω της υποτασικής τους δράσης. Πρώτης εκλογής αντιυπερτασική θεραπεία στην κύηση αποτελεί η α-μεθυλντόπα, η οποία χρησιμοποιείται συχνότερα σε περιπτώσεις κύησης σε έδαφος προϋπάρχουσας ιδιοπαθούς υπέρτασης [190]. Αποτελεί ακόμη θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις που απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία [191]. Η α-

μεθυλντόπα δρα κεντρικά στους α2 υποδοχείς σταθεροποιώντας τη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και προσφέροντας αιμοδυναμική σταθερότητα στο έμβρυο [192]. Ο τρόπος χορήγησης είναι p.os με ένα σχήμα που περιλαμβάνει δόση εφόδου 1gr που ακολουθείται από λήψη της ίδιας ποσότητας καθημερινά διαιρεμένη σε 4 δόσεις (αποδρομή εντός 4 ωρών). Οι πιο συχνές παρενέργειές της είναι ήπιες και περιλαμβάνουν ξηροστομία και ληθαργικότητα. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται εξάνθημα και πυρετός. Σπάνιες είναι δε η ηπατοτοξικότητα και η αιμολυτική αναιμία που αποτελούν σοβαρές παρενέργειες [2]. Απαγορεύεται η συγχορήγηση α-μεθυλντόπα με β-συμπαθομιμητικά φάρμακα λόγω του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου [189]. Γενικά η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η α-μεθυλντόπα δρα προστατευτικά στο έμβρυο παρά τις αναφορές που σχετίζουν τη λήψη της από τη μητέρα με τη γέννηση παιδιών που εμφανίζουν μικρή διάμετρο κεφαλής, καθώς αναφέρεται ότι τα παιδιά αυτά δεν εμφανίζουν αναπτυξιακές επιπλοκές, ενώ αντιθέτως έχουν προβάδισμα αναπτυξιακά σε σχέση με παιδιά υπερτασικών γυναικών που δεν ελάμβαναν αγωγή [193,194]. Στη 2<sup>η</sup> γραμμή των επιλογών θεραπείας της υπέρτασης της κύησης βρίσκονται τα αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη, διαζοξίδη), οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη) και οι a-blockers (δοξαζοσίνη) [2]. Η υδραλαζίνη χρησιμοποιείται κυρίως στην προεκλαμψία [195,196] και μάλιστα για μικρό χρονικό διάστημα σε επεισόδια απότομης ανόδου της αρτηριακής πίεσης πάνω από 160/110 mm Hg. Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια λόγω της επιθυμητής ταχείας δράσης της (έναρξη δράσης σε 1-2 λεπτά). Χορηγείται δόση εφόδου 5 mg και στη συνέχεια ανά 15-20 λεπτά, ώστε να διατηρείται η διαστολική πίεση σε

επίπεδα 90-100 mm Hg. Η μέγιστη επιτρεπτή δόση είναι 300 mg/24h. Χαρακτηρίζεται από όλες τις παρενέργειες των αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων (ερυθρότητα, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, στηθάγχη, ταχυκαρδία), ενώ έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση φαρμακογενούς Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. Η επιπλοκή αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια σε εγκύους, λόγω της χαμηλής δοσολογίας και του σύντομου χρονικού διαστήματος χορήγησης [2]. Είναι δυνατή η συγχορήγηση με α-μεθυλντόπα. Η δράση της στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία δεν έχει διευκρινιστεί και μάλιστα υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές [197,198]. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στην υπερδοσολογία, διότι σχετίζεται με εμβρυϊκή δυσφορία απότοκο της αιφνίδιας πτώσης της αρτηριακής πίεσης της μητέρας [199]. Η διαζοξίδη είναι ένας πολύ ισχυρός αντιυπερτασικός παράγοντας που πιθανότατα μέσω διαστολής των αρτηριδίων προκαλεί σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Παρ' όλα αυτά και παρά τη χρήση της σε επείγουσες καταστάσεις, είναι καλό να αποφεύγεται η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη λόγω παρενεργειών τόσο από τη μητέρα (σοκ, υπεργλυκαιμία, κατακράτηση υγρών), όσο και από το έμβρυο (υπεργλυκαιμία, θρομβοπενία, υπερχοληστερολαιμία, καθυστέρηση ανάπτυξης οστών) [200]. Η νιφεδιπίνη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις οξείας υπέρτασης κατά τις τελευταίες εβδομάδες κύησης ή κατά τη λοχεία [201]. Εμποδίζοντας την είσοδο ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων προκαλεί διαστολή αυτών και ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης εντός 10-20 λεπτών. Χορηγείται αρχικά υπογλωσσίως σε δόση 10-30 mg και συνεχίζεται η χορήγησή του p.os καθημερινά σε δόση 40-120 mg [202]. Η χρήση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται με προσοχή επειδή έχει αναφερθεί ότι

προκαλεί βραδυκαρδία στο έμβρυο, ενώ επίσης σε μεγαλύτερης ηλικίας εγκυμονούσες μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές [203,204]. Δεν πρέπει να γίνεται συγχορήγηση με θειικό μαγνήσιο δεδομένου ότι μπορεί να προκληθεί έντονη υπόταση και πλήρης νευρομυϊκός αποκλεισμός [205]. Τρίτης γραμμής επιλογή στη θεραπευτική μας φαρέτρα αποτελούν οι β-blockers, όπως η λαβεταλόλη. Χορηγείται p.os σε δόση 100 mg 2-3 φορές την ημέρα, ενώ σε βαριά προεκλαμψία είναι δυνατή και η ενδοφλέβια χορήγηση [2]. Το ιστορικό άσθματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας της εγκύου αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση λαβεταλόλης. Η επίδραση του φαρμάκου στο έμβρυο είναι άγνωστη, ενώ όσον αφορά στην επίδραση στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, μελέτες έχουν δείξει ότι δεν μπορεί να προκαλέσει μεταβολές [206,207]. Οι υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και αναταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των σοβαρών παρενεργειών τους. Πιο συγκεκριμένα προκαλούν υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ολιγάμνιο, νεφρική ανεπάρκεια του νεογνού, ως και νεογνικό θάνατο [208,209].

Τα κατασταλτικά φάρμακα έχουν ιδιαίτερη θέση στην πρόληψη των εξαιρετικά επικίνδυνων για τη μητέρα και το έμβρυο σπασμών. Μια οξεία υπερτασική κρίση μπορεί να οδηγήσει τη μητέρα ως και στο θάνατο προκαλώντας εγκεφαλική αιμορραγία. Τα κατασταλτικά φάρμακα που έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπερτασικής νόσου της κύησης είναι κυρίως το θειικό μαγνήσιο [210], η διαζεπάμη [195] και σπανιότερα η φαινυτοΐνη [211]. Ο



τρόπος με τον οποίο δρα το  $MgSO_4$  στο ΚΝΣ δεν είναι γνωστός. Θεωρίες υποστηρίζουν ότι μειώνει τη φλοιώδη διεγερσιμότητα που είναι παρούσα στην προεκλαμψία [195]. Το εν λόγω φάρμακο εμφανίζει επίσης υποτασική δράση αυξάνοντας την έκκριση προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο, μειώνοντας την αγγειοτενσίνη και αναστέλλοντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών. Αυτές οι δράσεις οδηγούν σε αγγειοδιαστολή και μείωση της εγκεφαλικής ισχαιμίας [212]. Αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την καταστολή της υπερτασικής εγκύου, γιατί είναι αποτελεσματικό, δεν προκαλεί πτώση του επιπέδου συνείδησης όπως τα βαρβιτουρικά, δεν έχει ιδιαίτερη επίδραση στο αναπνευστικό και δεν επηρεάζει όπως τα άλλα κατασταλτικά φάρμακα το ήδη επιβαρυσμένο από την υποξία που οφείλεται στην προεκλαμψία έμβρυο [2,195]. Το  $MgSO_4$  χορηγείται ενδοφλεβίως, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος του αντανακλαστικού της επιγονατίδας, της διούρησης και της αρτηριακής πίεσης. Το σχήμα ενδοφλεβίου χορήγησης σε σταγόνες, έχει ως εξής : σε 1000 cc ορού dextrose 5% τοποθετούνται 10 gr του φαρμάκου. Ο ρυθμός χορήγησης είναι 100 ml/ώρα. Σε βαριές καταστάσεις το  $MgSO_4$  μπορεί να χορηγηθεί σε ελεγχόμενη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μέχρι να πραγματοποιηθεί ο τοκετός (δόση εφόδου 6 gr/100 ml ορού, δόση συντήρησης 2 gr/100 ml ορού μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου να φτάσουν τα 4,8 -9,6 mg/dl σε 4-6 ώρες). Το σχήμα αυτό οφείλει να συνεχιστεί για ένα με δύο 24ωρα μετά το πέρας του τοκετού [2]. Το θεραπευτικό παράθυρο του θειικού μαγνησίου είναι μικρό και η θεραπευτική του δράση που είναι η προφύλαξη από σπασμούς επιτυγχάνεται σε επίπεδα ορού 4-6 mEq/l. Σε επίπεδα φαρμάκου στον ορό 5-10 mEq/l

αρχίζουν να εμφανίζονται ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές. Οι σοβαρές παρενέργειες αρχίζουν να εμφανίζονται σε τιμές μεγαλύτερες των 10 mEq/l. Πιο συγκεκριμένα σε επίπεδα >10 mEq/l καταργείται το αντανακλαστικό της επιγονατίδας, σε >15 mEq/l έχουμε παράλυση των αναπνευστικών μυών και τέλος σε επίπεδα >25 mEq/l επέρχεται γενικευμένη παράλυση ή καρδιακή ανακοπή [2]. Είναι απαραίτητος ο έλεγχος της διούρησης, η οποία πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 30 ml/ώρα, γιατί η απέκκριση του φαρμάκου γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (<100 ml ούρων/ 4 ώρες) η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται [1]. Δεν απαιτείται ειδική θεραπεία σε ασθενείς που βρίσκονται σε τοκετό διότι η διούρηση επανέρχεται σε 2-3 ώρες. Όσον αφορά στο έμβρυο, το θειικό μαγνήσιο μειώνει τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού του, ενώ η υπερμαγνησισαιμία που προκαλείται έχει ως αποτέλεσμα παρενέργειες από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, οι οποίες εμφανίζονται 24 ώρες αργότερα [211,213]. Αντίδοτο του θειικού μαγνησίου είναι το γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο ενδοφλέβια. Σχετικά με τη διαζεπάμη, η βασικότερη κλινική χρήση της είναι για την άμεση αντιμετώπιση των σπασμών της εκλαμψίας λόγω της ταχύτατης πρόκλησης μυοχάλασης και καταστολής. Η διαζεπάμη λόγω της μειωμένης ικανότητας μεταβολισμού της από το έμβρυο απομακρύνεται βραδύτατα από τον εγκέφαλό του. Έτσι σε χορήγησή της κατά τη διάρκεια του τοκετού το νεογνό εμφανίζει χαμηλό Apgar score (καταστολή αναπνευστικού, υποτονία, υποθερμία) [163]. Η φαινυντοΐνη είναι φάρμακο ιδιαίτερα χρήσιμο στην αντιμετώπιση της βαριάς προεκλαμψίας [214]. Χορηγείται ενδοφλεβίως και κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να

γίνεται έλεγχος των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό, που πρέπει να κυμαίνονται εντός 10-25 mg/l. Η φαινυτοΐνη είναι δυνατό να προκαλέσει ναυτία, έμετο, δυσαρθρία και νυσταγμό [163].

Για τη συνολική αντιμετώπιση των γυναικών με βαριά προεκλαμψία είναι απαραίτητη η νοσηλεία σε ειδικές μονάδες που στελεχώνονται από μαιευτήρες, αναισθησιολόγους και νεογνολόγους. Πολλές φορές πριν την έναρξη οποιασδήποτε εξειδικευμένης αγωγής χρειάζεται λόγω του μειωμένου ενδαγγειακού όγκου η υποστήριξη των εγκύων με τη χρήση κολλοειδών διαλυμάτων. Επί απουσίας αιμορραγίας δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 500 ml κολλοειδών χωρίς μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης [2]. Μετά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, όπου είναι αναγκαίο, επιλέγεται εξατομικευμένα κάποιος από τους αντιϋπερτασικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν. Τεράστιας σημασίας είναι η ενδελεχής παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου, όπως προαναφέρθηκε στο εδάφιο «παρακολούθηση». Βασικότατος είναι και ο συνεχής έλεγχος του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, λόγω της παρουσίας κινδύνου εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου ή εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος. Σε περισσότερο κρίσιμες περιπτώσεις που έχουν επιπλακεί με πνευμονικό οίδημα, ολιγουρία και υψηλή πίεση είναι σημαντικός ο αιμοδυναμικός έλεγχος με προσδιορισμό της κεντρικής φλεβικής πίεσης και χρήση ενδαρτηριακών γραμμών. Επί εμφανίσεως διάχυτης ενδαγγειακής πήξης μόνη αποτελεσματική θεραπεία αποτελεί η άμεση πρόκληση του τοκετού. Γενικώς οι διαταραχές της πήξης που εμφανίζονται στη ΔΕΠ καθιστούν δύσκολη την αντιμετώπισή της. Η συνύπαρξη πολλών μικροεμφράκτων με τη μειωμένη

πηκτικότητα λόγω κατανάλωσης των παραγόντων πήξης καθιστά δύσκολη τη λήψη αποφάσεων σχετικά τη χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας.

Βασικό κομμάτι της αντιμετώπισης των προεκλαμπτικών εγκύων είναι και η πρόληψη και αντιμετώπιση της εκλαμψίας. Στις μέρες μας είναι πολύ μικρό το ποσοστό που εξελίσσεται σε εκλαμψία. Οι βασικοί πυλώνες για την αντιμετώπιση της εκλαμψίας είναι η πρόληψη και καταστολή των σπασμών, η ρύθμιση της υπέρτασης, ο έλεγχος και η εξασφάλιση καλού πνευμονικού αερισμού της εγκύου και η άμεση αποπεράτωση του τοκετού [163]. Η πρόληψη των σπασμών γίνεται με τη χορήγηση κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ σε περιπτώσεις προεκλαμψίας με έντονη διεγερσιμότητα και παρουσία κλόνου επιγονατίδας. Φάρμακο εκλογής όπως προαναφέρθηκε είναι το θειικό μαγνήσιο. Μετά την αντιμετώπιση των σπασμών πρέπει να ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση με τη χρήση υδραλαζίνης, ενώ είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν και τα αέρια αίματος. Επί υποξαιμίας και οξέωσης είναι απαραίτητη η άμεση διόρθωσή τους. Μετά τη σταθεροποίηση της ασθενούς πρέπει να πραγματοποιηθεί ο τοκετός συνήθως με καισαρική τομή [2].

Σε βαριά μορφή προεκλαμψίας ή χρόνιας υπέρτασης η επικρατούσα άποψη είναι να γίνεται ο τοκετός με καισαρική τομή. Η πρόκληση με ωκυτοκίνη πρέπει να αποφεύγεται λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία και σπασμούς, ενώ σε περιπτώσεις προεκλαμψίας με επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσει καρδιακή κάμψη λόγω της προκαλούμενης αγγειοδιαστολής και ταχυκαρδίας που αυξάνουν τον όγκο παλμού [163]. Σε κυήσεις ηλικίας 25-28 εβδομάδων

πρέπει μητέρα και έμβρυο να ελέγχονται καθημερινά και σε περίπτωση κινδύνου να τερματίζεται άμεσα η κύηση με καισαρική τομή. Ειδικότερα σε κυήσεις μικρότερες των 32 εβδομάδων πρέπει να γίνεται ο τοκετός αποκλειστικά με καισαρική τομή λόγω του ότι το έμβρυο παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ασφυξίας όχι μόνο λόγω βαριάς προεκλαμψίας, αλλά και λόγω προωρότητας. Σε κάθε περίπτωση πρόωρου τοκετού πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα πρέπει να χορηγούνται κορτικοειδή ώστε να προληφθεί το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών [2]. Προσοχή πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι η απώλεια αίματος κατά τον τοκετό εγκύων που πάσχουν από βαριά προεκλαμψία είναι μεγαλύτερη από τις φυσιολογικές κυήσεις εξ αιτίας της χορήγησης θειικού μαγνησίου που έχει μυοχαλαρωτική δράση. Ο ήδη μειωμένος ενδαγγειακός όγκος που παρατηρείται στην προεκλαμψία σε συνδυασμό με τη μεγάλη απώλεια αίματος καταδεικνύουν την κρισιμότητα της κατάστασης. Είναι ακόμη βασικό να συμπληρωθεί ότι πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μητροσυσπαστικών κατά την υστεροτοκία λόγω του ότι συχνά προκαλούν υπέρταση. Πάντοτε πριν την έναρξη του τοκετού πρέπει η έγκυος να είναι σταθερή αιμοδυναμικά με ρυθμισμένη την αρτηριακή της πίεση και να ελέγχεται η πήξη του αίματος. Εφόσον έχουν δημιουργηθεί οι κατάλληλες συνθήκες ο μαιευτήρας μπορεί να προχωρήσει σε τοκετό. Άμεση αποπεράτωση του τοκετού πρέπει να αποφασίζεται στις παρακάτω συνθήκες: ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 38 εβδομάδων, με υπέρταση της οποίας η αντιμετώπιση δεν είναι εφικτή, έντονο επιγαστρικό άλγος και έμετοι, έντονη κεφαλαλγία και οπτικές διαταραχές, παθολογικά ευρήματα εκ του βιοχημικού ελέγχου που αφορούν στην ηπατική και νεφρική

λειτουργία και θρομβοποπενία (αιμοπετάλια < 100000/mm<sup>3</sup>), εμφάνιση συμπτωμάτων εκλαμψίας, συνδρόμου HELLP, πνευμονικού οιδήματος και εγκεφαλικής αιμορραγίας, ενδείξεις πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα, στοιχεία που υποδηλώνουν σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και τέλος επί παρουσίας παθολογικών ευρημάτων από το καρδιοτοκογράφημα ή ολιγαμνίου [2]. Πρόκληση τοκετού με χρήση προσταγλανδινών είναι δυνατό να γίνει σε περιπτώσεις ήπιας χρόνιας υπέρτασης ή προεκλαμψίας όταν βρισκόμαστε στις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και έχουμε υψηλό bishop score. Μετά τον τοκετό συχνά υπάρχει ολιγουρία που παρέρχεται, για αυτό πρέπει να αποφεύγουμε τη χορήγηση υγρών για την αντιμετώπισή της διότι μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Μέριμνα χρειάζεται επίσης για την αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά την περίοδο της λοχείας. Ένας δραστικός συνδυασμός είναι η συγχορήγηση νιφεδιπίνης με ατενολόλη για 3-4 ημέρες, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειαστεί ως και 6μηνη αγωγή.

Δεν υπάρχουν ιδιαίτεροι περιορισμοί όσον αφορά στην εφαρμογή γενικής αναισθησίας κατά τον τοκετό σε προεκλαμπτικές εγκύους. Δυσκολίες μπορεί να παρατηρηθούν όμως κατά τη διασωλήνωση, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επιδείνωσης της υπέρτασης και οιδήματος λάρυγγα [215]. Η επισκληρίδιος αναισθησία μπορεί ακόμη να συμβάλει στη σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση της αιμάτωσης νεφρών και μήτρας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της είναι ο κεντρικός αιμοδυναμικός έλεγχος με τη χρήση αρτηριακής γραμμής λόγω του κινδύνου υπότασης, αλλά και του κινδύνου εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος ως

παρενέργεια της αντιμετώπισης της υπότασης με την ενδοφλέβια χρήση υγρών. Συνοψίζοντας, η επισκληρίδιος αναισθησία έχει θέση στον τοκετό προεκλαμπτικών ασθενών αρκεί να γίνεται από έμπειρους αναισθησιολόγους σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν σημεία ενδομήτριας υποξίας του εμβρύου και η μητέρα έχει αιμοπετάλια  $> 100000/\text{mm}^3$  και χρόνο ροής  $< 12$  min [216].

## **Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Σκοπός**

Δεδομένου ότι η προεκλαμψία επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα, η καλύτερη κατανόηση του αιτιολογικού ή προγνωστικού ρόλου μοριακών παραγόντων έχει ιδιαίτερη σημασία [217,218]. Η παρούσα μελέτη εστιάζει στο τέλος της κύησης, πριν τον τοκετό, με σκοπό να εξετάσει τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης και της ινχιμπίνης-A ορού σε γυναίκες με προεκλαμψία, σε σχέση με γυναίκες-μάρτυρες, χωρίς υπέρταση.

Η μελέτη αποσκοπεί επίσης να εξετάσει κατά πόσον η συσχέτιση της λεπτίνης και ινχιμπίνης-A ορού είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για προεκλαμψία. Δευτερευόντως, η μελέτη εξετάζει τα μαιευτικά αποτελέσματα κυήσεων με προεκλαμψία σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις.

### **2. Υλικό και Μέθοδος**

#### ***α. Επιλογή των ασθενών***

Πραγματοποιήσαμε μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε νοσοκομειακή κοόρτη από 196 έγκυες γυναίκες οι οποίες γέννησαν στη Μαιευτική Μονάδα της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής στο Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ». Γραπτή συγκατάθεση λήφθηκε για όλες τις συμμετέχουσες πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη, μετά από λεπτομερή ενημέρωση σχετικά με το σκοπό και τις λεπτομέρειες της μελέτης. Η μελέτη διεξήχθη σε συμφωνία με τη Συνθήκη του Ελσίνκι.



Διαδοχικές περιπτώσεις (n = 98) εγκύων γυναικών με προεκλαμψία συνελέγησαν από τον Απρίλιο του 2009 έως τον Απρίλιο του 2014. Η διάγνωση της προεκλαμψίας έγινε με βάση τα κριτήρια που προτείνονται από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists) το 2013 [219].

Η ομάδα ελέγχου (n=98) ήταν υγιείς έγκυες γυναίκες χωρίς προεκλαμψία, χρόνια ή υπέρταση κύησης, μαιευτικές επιπλοκές (πρόωρη ρήξη μεμβρανών, κολπική αιμορραγία κατά την εγκυμοσύνη, κλπ) ή άλλα συνοδά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, διαβήτης κύησης, λοιμώξεις, ιστορικό καρκίνου, καρδιακές παθήσεις, ενδοκρινικές διαταραχές, νεφρική νόσος, ηπατική νόσος, αυτοάνοσες διαταραχές, παγκρεατίτιδα, πρόσφατο κάταγμα οστού) και προεκλαμψία σε προηγούμενες κυήσεις. Η ομάδα ελέγχου ήταν εξομοιωμένη (matched) με την ομάδα ασθενών ως προς την ηλικία ( $\pm 6$  μήνες), την εβδομάδα κύησης και τη χρονική περίοδο τοκετού ( $\pm 3$  μήνες).

### ***β. Προσδιορισμός δεικτών στο αίμα***

Τα μητρικά δείγματα του φλεβικού αίματος ελήφθησαν μέσα σε 24 ώρες πριν από τον τοκετό και συνελέγησαν σε σωλήνες vacutainer. Ο ορός διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση και τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους  $-70$  έως  $-80^{\circ}\text{C}$  ωσότου αξιολογηθούν. Τα επίπεδα ορού των βιοδεικτών προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα κιτ ανοσοδοκιμασίας. Η λεπτίνη μετρήθηκε με τη MILLIPLEX MAP Human Angiogenesis/Growth Factor Assay

(Millipore, Darmstadt, Germany) και η ινχιμπίνη μετρήθηκε με το DSL human inhibin-A ELISA kit (Diagnostic System Laboratories, Webster, TX, USA).

### **γ. Κλινικά χαρακτηριστικά**

Πληροφορίες σχετικά με την σειρά γέννησης του εμβρύου, το επίπεδο της εκπαίδευσης της μητέρας, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, τις τρέχουσες καπνιστικές συνήθειες της μητέρας και την ηλικία της μητέρας ανακτήθηκαν από τα αρχεία του νοσοκομείου . Για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, BMI), οι γυναίκες ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν ρούχα και το ύψος μετρήθηκε χωρίς παπούτσια. Η εβδομάδα κύησης προσδιορίστηκε με βάση το συνδυασμό της τελευταίας κανονικής έμμηνης ρύσεως της γυναίκας και το μαιευτικό υπερηχογράφημα. Σε περίπτωση διαφωνίας, έλλειψης ανάκλησης της τελευταίας εμμήνου ρύσεως ή ακανόνιστου έμμηνου κύκλου, η απόφαση τελικά βασίστηκε στην υπερηχογραφική εξέταση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Επιπλέον , αξιολογήθηκε η ανάπτυξη του νεογνού και ταξινομήθηκε ως μικρή, κατάλληλη και μεγάλη για την ηλικία κύησης (SGA , AGA και LGA, αντίστοιχα) χρησιμοποιώντας το βάρος γέννησης και τις διαθέσιμες καμπύλες ανάπτυξης [220]. Ο τρόπος τοκετού, το βάρος γέννησης και το σκορ Apgar ανακτήθηκαν επίσης από τα αρχεία του νοσοκομείου.

### **δ. Στατιστική ανάλυση**

Οι παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να σχετίζονται με την προεκλαμψία αξιολογήθηκαν από μια προσέγγιση δύο σταδίων, δηλαδή μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση. Εκτός από τα επίπεδα λεπτίνης και ινχιμπίνης ορού,

αξιολογήθηκαν επίσης οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου : η σειρά γέννησης, η πολύδυμη κύηση, η ηλικία της μητέρας (σε έτη), η κατάσταση βάρους της μητέρας (λιποβαρής, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρη, παχύσαρκη), η εκπαίδευση της μητέρας (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια/λύκειο, πανεπιστήμιο), το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (δηλαδή διαβήτη σε οποιονδήποτε γονέα της εγκύου) , το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης (σε οποιονδήποτε γονέα της εγκύου) και το κάπνισμα. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση , εφαρμόστηκε η δοκιμασία Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW) για ανεξάρτητα δείγματα, η δοκιμασία Pearson's chi-squared test, το Fisher's exact test και η δοκιμασία Chi-squared test for trend, κατά περίπτωση, ώστε να αξιολογηθούν οι διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες. Η στατιστική δοκιμασία που τελέστηκε κατά περίπτωση δηλώνεται στο κείμενο. Δευτερευόντως, μονομεταβλητή ανάλυση τελέστηκε για τη σύγκριση των χαρακτηριστικών του νεογνού (ενδομήτρια ανάπτυξη εκφρασμένη ως SGA/AGA/LGA, βάρος γέννησης, τρόπος τοκετού, APGAR score) ανάμεσα στις ασθενείς και τις μάρτυρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν περιελήφθησαν στις πολυπαραγοντική ανάλυση της εκτίμησης παραγόντων κινδύνου, δεδομένου ότι χρονικά έπονταν της ανάπτυξης της προεκλαμψίας.

Κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση, τελέστηκε λογιστική παλινδρόμηση με την κατάσταση ασθενών-μαρτύρων (0: ομάδα ελέγχου, 1: προεκλαμψία ) ως εξαρτημένη μεταβλητή. Οι επιδράσεις των επιπέδων λεπτίνης και ινχιμπίνης ορού προσαρμόστηκαν (adjusted) για τους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι αποδείχθηκαν σημαντικοί κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, καθώς και για τους παράγοντες της εξομοίωσης (matching). Ως εκ τούτου, τα πολυμεταβλητά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προσαρμόστηκαν για

σειρά γέννησης (αύξηση κατά ένα παιδί), το υπέρβαρο/παχυσαρκία (ναι έναντι όχι), την εβδομάδα κύησης και την ηλικία της μητέρας (σε έτη). Οι σχετικοί λόγοι συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios, OR) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95%CI) παρατίθενται. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το ειδικό λογισμικό STATA version 13 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

### 3. Αποτελέσματα

Η κατανομή των εξετασθέντων πιθανών παραγόντων κινδύνου στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**. Τα επίπεδα λεπτίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ασθενείς vs. μάρτυρες ( $71.5 \pm 65.3$  vs.  $53.9 \pm 51.6$  ng/mL;  $p=0.028$ , Mann-Whitney-Wilcoxon test για ανεξάρτητα δείγματα). Ομοίως, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινχιμπίνης ορού ( $1.07 \pm 0.83$  vs.  $0.73 \pm 0.35$  ng/mL;  $p=0.013$ , Mann-Whitney-Wilcoxon test για ανεξάρτητα δείγματα). Η προεκλαμψία ήταν συνηθέστερη σε πρωτοτόκους γυναίκες ( $p=0.013$ , chi-squared test for trend), ενώ η υπέρβαρη κατάσταση και η παχυσαρκία επίσης συσχετιζόνταν με την προεκλαμψία ( $p=0.0006$ , chi-squared test for trend). Παρά τις αριθμητικές διαφορές που έδειχναν συχνότερο οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης στις ασθενείς (56.1% vs. 42.9%,  $p=0.063$ ) αλλά και συχνότερο οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (14.3% vs. 8.2%), δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα σε καμία από τις δύο συγκρίσεις. Η προεκλαμψία δεν συσχετιζόταν με την πολύδυμη κύηση ( $p=0.683$ ), την εκπαίδευση της μητέρας ( $p=0.827$ ) και το τρέχον κάπνισμα ( $p=0.340$ ).

Τα αποτελέσματα που αφορούν στο νεογνό παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Στα νεογνά των ασθενών, το βάρος κυήσεως ήταν σημαντικά χαμηλότερο από το αντίστοιχο βάρος στην ομάδα μαρτύρων ( $2986 \pm 464$  vs.  $3153 \pm 424$  g;  $p=0.004$ , Mann-Whitney-Wilcoxon test για ανεξάρτητα δείγματα). Η εν λόγω διαφορά επίσης αντικατοπτρίστηκε σε μια τάση ( $p=0.074$ ) συσχέτισης ανάμεσα στα SGA νεογνά και την προεκλαμψία. Οι ασθενείς επίσης γέννησαν συχνότερα με καισαρική τομή σε σχέση με την ομάδα

μαρτύρων (94.9% vs. 31.6%,  $p < 0.001$ , Fisher's exact test). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα APGAR scores ανάμεσα στα νεογνά ασθενών και μαρτύρων.

Τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Μετά από προσαρμογή (adjustment) για τη σειρά γέννησης, το υπέρβαρο/παχυσαρκία, την εβδομάδα κύησης και την ηλικία της μητέρας, τα επίπεδα ινχιμπίνης συνέχισαν να συσχετίζονται με τον κίνδυνο προεκλαμψίας (πολυμεταβλητό OR=1.09, 95%CI: 1.03-1.17,  $p=0.004$ ). Το εύρημα μπορεί να ερμηνευτεί ως 9% αύξηση στον κίνδυνο προεκλαμψίας για αύξηση των επιπέδων ινχιμπίνης ορού κατά 0.1 ng/mL. Απεναντίας, η λεπτίνη δεν συσχετιζόταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση προεκλαμψίας (πολυμεταβλητό OR=1.02, 95%CI: 0.95-1.09,  $p=0.631$ ).

#### 4. Συζήτηση

Τα αυξημένα επίπεδα ινχιμπίνης ορού ανεδείχθησαν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία, οδηγώντας σε περίπου 10% αύξηση στον κίνδυνο προεκλαμψίας για αύξηση της ινχιμπίνης ορού κατά 0.1 ng/mL. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την πλειονότητα των μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι τα επίπεδα ινχιμπίνης παρουσιάζουν εκσεσημασμένη αύξηση στην προεκλαμψία [221-223]. Απεναντίας, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού δεν αποδείχθηκαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την προεκλαμψία. Παρόλο που τα επίπεδα λεπτίνης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ασθενείς σε σχέση με τις μάρτυρες, η συσχέτιση αυτή δεν παρέμεινε σημαντική μετά την προσαρμογή για τη σειρά κύησης, την παχυσαρκία/υπέρβαρο, την εβδομάδα κύησης και την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των μελετών που απέτυχαν να στηρίξουν την υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό σχετίζονται με προεκλαμψία, ανεξάρτητα από το μητρικό ΔΜΣ. [224]

Η τροφοβλάστη είναι η κύρια πηγή της κυκλοφορούσας ινχιμπίνης κατά διάρκεια της εγκυμοσύνης.[225] Το γεγονός αυτό υποδηλώνει έναν πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ινχιμπίνης στην προεκλαμψία. Μία πολύ γνωστή υπόθεση που προσπαθεί να εκτιμήσει την αιτιολογία της προεκλαμψίας υπογραμμίζει τον κεντρικό ρόλο της δυσλειτουργίας του πλακούντα και της υποξίας στην ανάπτυξη της νόσου. Αυτή η δυσλειτουργία πιστεύεται ότι οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση πλακουντιακών παραγόντων στη μητρική κυκλοφορία [36]. Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα της προερχόμενης από τον πλακούντα ινχιμπίνης θα

μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτης για το υποξικό στρες του πλακούντα στην προεκλαμψία [223].

Εκτός εγκυμοσύνης η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και τα επίπεδά της συσχετίζονται με το σωματικό βάρος [226]. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης αποδίδονται κυρίως στην παραγωγή από τον πλακούντα[227]. Πολλές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον ορό και την προεκλαμψία. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να προκύψει από πλακουντιακό stress για την αύξηση της παράδοσης θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο[228] ή θα μπορούσε να αποδοθεί σε αυξημένη έκφραση της λεπτίνης από τον υποξικό προεκλαμπτικό πλακούντα[229]. Η μελέτη μας δεν κατάφερε να αποδείξει αυτή τη σχέση μετά από προσαρμογή για διάφορους παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία, συμπεριλαμβανομένης της μητρικής παχυσαρκίας/υπέρβαρης κατάστασης. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού σε προεκλαμψία μπορεί απλώς να αντανακλούν έναν αυξημένο μητρικό ΔΜΣ, ο οποίος είναι ένας πολύ γνωστός παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία[230]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ορισμένες μελέτες οι οποίες έδειξαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στην προεκλαμψία τα αποτελέσματα δεν προσαρμόστηκαν για το μητρικό ΔΜΣ [231] ή τα επίπεδα της λεπτίνης μετρήθηκαν νωρίς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης[232].

Όσον αφορά στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, η μελέτη μας επιβεβαίωσε την ήδη γνωστή συσχέτιση μεταξύ πρωτοτοκίας και υψηλότερου κίνδυνου για προεκλαμψία. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το ημιαλλογενές



έμβρυο ενεργοποιεί το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο εκπαιδεύεται για να ανέχεται το έμβρυο. Η προσαρμογή αυτή μπορεί να είναι ανεπαρκής στην πρώτη εγκυμοσύνη και να βελτιώνεται σε επόμενες κυήσεις [44]. Επιπρόσθετα, η μελέτη μας επιβεβαίωσε ότι η μητρική υπέρβαση κατάσταση/παχυσαρκία συσχετίζεται θετικά με την προεκλαμψία [230]. Παρά τις αριθμητικές τάσεις, οι συσχετίσεις ανάμεσα στην προεκλαμψία και το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης ή διαβήτη [233,234] δεν έφτασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Επιπλέον, η μελέτη μας δεν κατάφερε να αποδείξει την καθιερωμένη σχέση ανάμεσα στην πολύδυμη κύηση και την προεκλαμψία [235], γεγονός που πιθανώς αποδίδεται στον εξαιρετικά μικρό αριθμό των πολύδυμων κυήσεων στον πληθυσμό της μελέτης μας. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο τρέχον κάπνισμα και την προεκλαμψία, σε αντίθεση με την κοινή πεποίθηση ότι το κάπνισμα συσχετίζεται αντίστροφα με την προεκλαμψία [236].

Μια πιθανή εξήγηση για την ανωτέρω διαφοροποίηση θα μπορούσε να είναι ότι εξετάσαμε μόνο τη συνήθεια του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και όχι στην κατάσταση προ της εγκυμοσύνης. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα, αφού η πλειοψηφία των γυναικών τείνουν να διακόψουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιβεβαιώσαμε επίσης μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της SGA, χαμηλού βάρους γέννησης και καισαρικής τομής στις ασθενείς, τα οποία αντανakλούν τις παρενέργειες του μη φυσιολογικού πλακούντα και την ανάγκη της άμεσης διεξαγωγής του τοκετού ενόψει της πιθανής επιδείνωσης της κατάστασης της μητέρας.

Η μελέτη μας φέρει όμως και ορισμένους περιορισμούς. Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούνταν αποκλειστικά από λευκές γυναίκες, γεγονός που περιορίζει τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων μας σε άλλες φυλές. Ένας άλλος περιορισμός προκύπτει από το ότι οι μετρήσεις μας έγιναν αποκλειστικά λίγο πριν από τον τοκετό. Επιπλέον χρονικά σημεία, νωρίτερα στην εγκυμοσύνη, θα ήταν επιθυμητά, καθώς θα μπορούσαν να συνεπάγονται μια προγνωστική αξία των δεικτών. Επιπλέον, η λεπτίνη παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση που σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής, όμως δεδομένου του σχεδιασμού της μελέτης αυτό δεν ήταν δυνατό, αφού ο τοκετός μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας. Επίσης, αναφορικά με την επιλογή του στατιστικού μοντέλου, η εξομοίωση (matching) ακολουθήθηκε από προσαρμογή (adjustment) για τις μεταβλητές εξομοίωσης με τη χρήση “unconditional” λογιστικής παλινδρόμησης. Η προαναφερθείσα στρατηγική αποτελεί έγκυρη εναλλακτική, συχνά με μεγαλύτερη στατιστική ακρίβεια, σε σχέση με την “conditional” λογιστική παλινδρόμηση για επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες ο σχεδιασμός περιλαμβάνει εξομοίωση [237]. Τέλος, η πολύδυμη κύηση αποτελεί συγχυτικό παράγοντα για τη μελέτη: πιθανοί τρόποι αντιμετώπισής της ήταν ο περιορισμός (δηλαδή η εξαίρεση πολύδυμων κυήσεων από ασθενείς και μάρτυρες) ή η προσαρμογή κατά τη λογιστική παλινδρόμηση. Εντούτοις, στο δείγμα μας, η πολύδυμη κύηση δεν συσχετιζόταν με την προεκλαμψία ( $p=0.683$ , πιθανόν λόγω μικρού αριθμού πολύδυμων κυήσεων), οπότε δεν περιλήφθηκε στο τελικό μοντέλο για λόγους στατιστικής φειδούς. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι η μη εξαίρεση των πολύδυμων κυήσεων

φαίνεται να βελτιώνει τη γενικευσιμότητα των παρόντων ευρημάτων, τα οποία απηχούν πληθυσμό αποτελούμενο από μονόδυμες και πολύδυμες κυήσεις.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας αναδεικνύει τα αυξημένα επίπεδα ινχιμπίνης στον ορό ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία. Από την άλλη πλευρά, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης του ορού φαίνεται να αντιπροσωπεύουν μόνο έναν έμμεσο δείκτη, ο οποίος απλώς αντανακλά τον αυξημένο μητρικό δείκτη μάζας σώματος. Περαιτέρω μελέτες, με επιπρόσθετα χρονικά σημεία νωρίτερα κατά την κύηση, θα ήταν επιθυμητές, ώστε να εκτιμηθεί η προγνωστική σημασία των εξετασθέντων δεικτών.

## Δ. ΠΙΝΑΚΕΣ

**Πίνακας 1.** Κατανομή των δυνητικών παραγόντων κινδύνου για προεκλαμψία στην ομάδα ασθενών και μαρτύρων. Τα **bold** κελιά δηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου	Ασθενείς (n=98)	Μάρτυρες (n=98)	
Κατηγορικές μεταβλητές	N(%)	N(%)	p
Σειρά γέννησης			<b>0.013<sup>CT</sup></b>
1	77 (78.6)	59 (60.2)	
2	17 (17.4)	33 (33.7)	
3	4 (4.1)	6 (6.1)	
Πολύδυμη κύηση			0.683 <sup>F</sup>
Όχι	94 (95.9)	96 (98.0)	
Ναι	4 (4.1)	2 (2.0)	
Κατάσταση βάρους εγκύου			<b>0.0006<sup>CT</sup></b>
Λιποβαρής	6 (6.1)	18 (18.4)	
Φυσιολογικό βάρος	65 (66.3)	69 (70.4)	
Υπέρβαρη	22 (22.5)	9 (9.2)	

<i>Παχύσαρκη</i>	5 (5.1)	2 (2.0)	
Εκπαιδευτικό επίπεδο μητέρας			0.827 <sup>CT</sup>
<i>Πρωτοβάθμια</i>	10 (10.2)	10 (10.2)	
<i>Δευτεροβάθμια</i>	45 (45.9)	47 (48.0)	
<i>Τριτοβάθμια</i>	43 (43.9)	41 (41.8)	
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη	14 (14.3)	8 (8.2)	0.175 <sup>C</sup>
Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης	55 (56.1)	42 (42.9)	0.063 <sup>C</sup>
Τρέχον κάπνισμα	19 (19.4)	14 (14.3)	0.340 <sup>C</sup>
<b>Συνεχείς μεταβλητές</b>	<b>Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση</b>	<b>Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση</b>	
Εβδομάδα κύησης	37.8±0.6	37.8±0.6	Matched variable
Ηλικία μητέρας (έτη)	31.1±4.9	31.0±5.7	Matched variable
Λεπτίνη (ng/mL)	71.5±65.3	53.9±51.6	<b>0.028<sup>MWW</sup></b>
Ινχιμπίνη (ng/mL)	1.07±0.83	0.73±0.35	<b>0.013<sup>MWW</sup></b>

C: Chi-squared test; CT: Chi-squared test for trend; F: Fisher's exact test; MWW:

Mann-Whitney-Wilcoxon test για ανεξάρτητα δείγματα

**Πίνακας 2.** Παράμετροι σχετιζόμενες με το νεογνό στην ομάδα ασθενών και μαρτύρων. Τα bold κελιά δηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Παράμετροι	Ασθενείς (n=98)	Μάρτυρες (n=98)	
Κατηγορικές μεταβλητές	N(%)	N(%)	p
Ενδομήτρια ανάπτυξη			0.074 <sup>C</sup>
SGA	19 (19.4)	8 (8.2)	
AGA	69 (70.4)	79 (80.6)	
LGA	10 (10.2)	11 (11.2)	
Μέθοδος τοκετού			<b>&lt;0.001<sup>F</sup></b>
Καισαρική τομή	93 (94.9)	31 (31.6)	
Φυσιολογικός τοκετός	2 (2.0)	60 (61.2)	
Υποβοηθούμενος (vacuum-assisted)	3 (3.1)	7 (7.1)	
Συνεχείς μεταβλητές	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	
Βάρος γέννησης (g)	2986±464	3153±424	<b>0.004<sup>MWW</sup></b>
APGAR score στο	8.72±0.80	8.78±0.87	0.378 <sup>MWW</sup>

1 min μετά τον

τοκετό

APGAR score στα 9.91±0.38                      9.95±0.33                      0.200<sup>MWW</sup>

5 min μετά τον

τοκετό

C: Chi-squared test; F: Fisher's exact test; MWW: Mann-Whitney-Wilcoxon test για ανεξάρτητα δείγματα

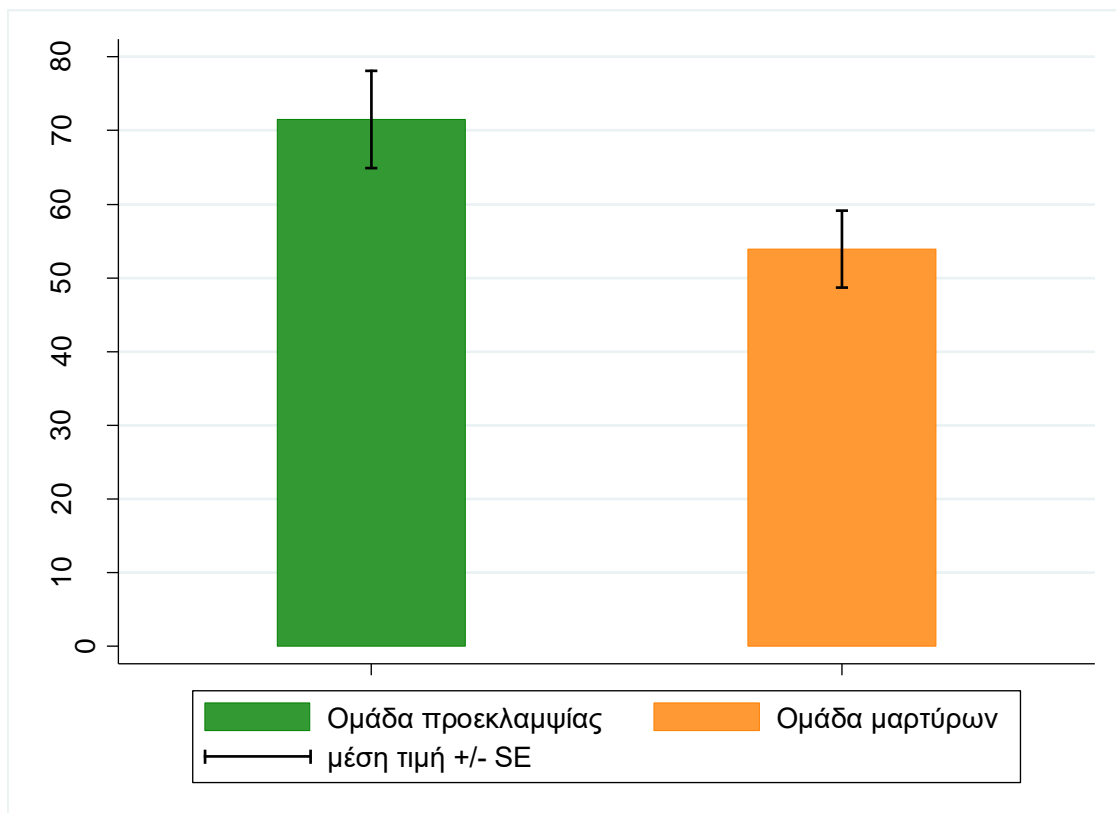
**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης που εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στους δείκτες ορού και τον κίνδυνο της προεκλαμψίας. Τα μοντέλα είναι προσαρμοσμένα για σειρά γέννησης, το υπέρβαρο/παχυσαρκία, την εβδομάδα κύησης και την ηλικία της μητέρας.

<b>Δείκτες στον ορό</b>	<b>Βήμα αύξησης</b>	<b>Πολυμεταβλητό OR (95%CI)</b>	<b>p- Value</b>
Λεπτίνη	αύξηση κατά 10 ng/mL	1.02 (0.95-1.09)	0.631
Ινχιμπίνη	αύξηση κατά 0.1 ng/mL	1.09 (1.03-1.17)	<b>0.004</b>

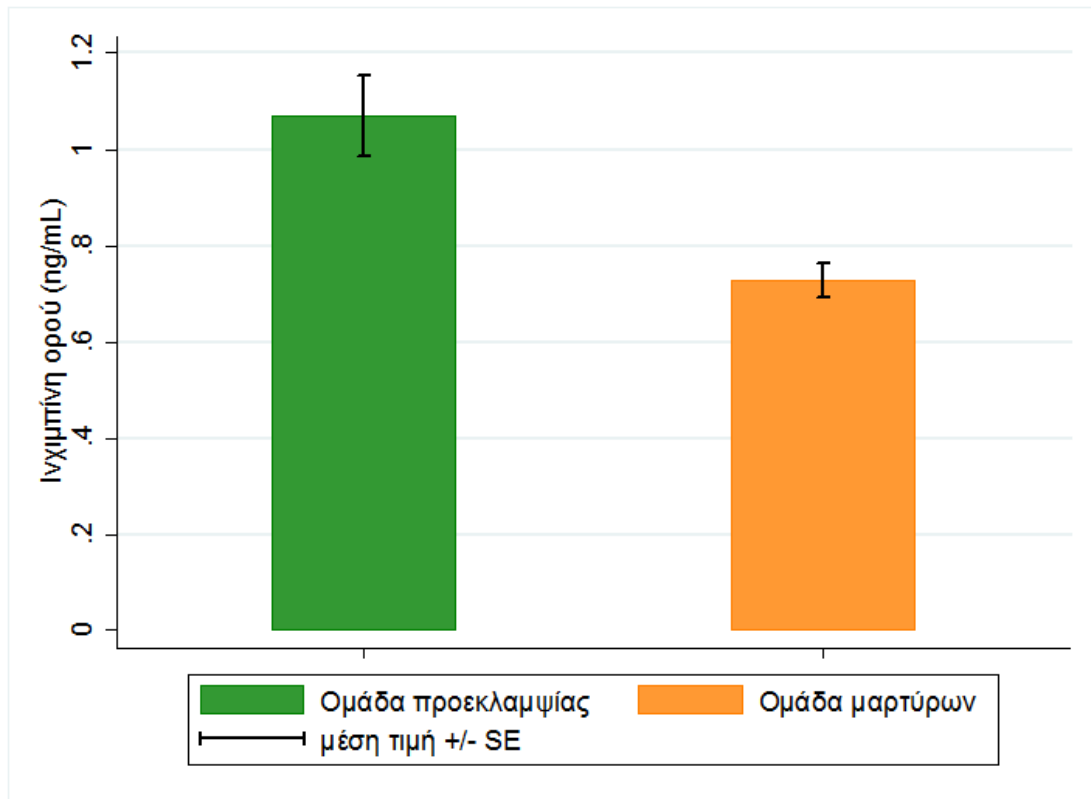


## Ε. ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΑ

**Εικόνα 1.** Λεπτίνη ορού (μέση τιμή  $\pm$  SE) στην ομάδα προεκλαμψίας και την ομάδα μαρτύρων



**Εικόνα 2.** Ινχιμπίνη ορού (μέση τιμή +/-SE) στην ομάδα προεκλαμψίας και την ομάδα μαρτύρων



## ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: S1-S22.
- [2] Σαλαμαλέκης Ε. *Παθολογία της κύησης*. Αθήνα: Mendor 2008.
- [3] ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;53: 175-83.
- [4] Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158: 80-3.
- [5] Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163: 460-5.
- [6] Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ.* 1994;309: 1395-400.
- [7] Σαλαμαλέκης Ε. *Η υπέρταση στην εγκυμοσύνη 1982*.
- [8] Kawakita T, Wilson K, Grantz KL, Landy HJ, Huang CC, Gomez-Lobo V. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015.
- [9] Cnossen JS, Leeflang MM, de Haan EE, Mol BW, van der Post JA, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2007;114: 1477-85.
- [10] Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177: 156-61.

- [11] Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, Saunders LD. Maternal smoking and preeclampsia. *J Reprod Med.* 2000;45: 727-32.
- [12] Newman MG, Lindsay MK, Graves W. Cigarette smoking and pre-eclampsia: their association and effects on clinical outcomes. *J Matern Fetal Med.* 2001;10: 166-70.
- [13] Witlin AG. Counseling for women with preeclampsia or eclampsia. *Semin Perinatol.* 1999;23: 91-8.
- [14] Cunningham F. G. LKJ, Bloom S.L. ,Hauth J.C. ,Rouse D.J. ,Spong C.Y. *Williams Obstetrics.* 23 rd ed: McGraw-Hill 2010.
- [15] O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, Rancourt DE. Embryonic hatching enzyme strypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. *Mol Reprod Dev.* 2002;62: 328-34.
- [16] Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, Bangsboll S, Sorensen S. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril.* 2002;78: 221-33.
- [17] Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril.* 1992;58: 537-42.
- [18] Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA, Riben M, Harris JE, Chwalisz K. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35: 195-204.
- [19] Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta.* 1983;4: 397-413.
- [20] Kaufmann P SI. Placental development. In: Polin R fW, ed. *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia: Saunders.

- [21] Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, Sela HY, Stern-Ginossar N, Lankry D, Gruda R, Hurwitz A, Bdolah Y, Haimov-Kochman R, Yagel S, Mandelboim O. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol.* 2008;181: 1869-76.
- [22] Dunn CL, Critchley HO, Kelly RW. IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 1898-901.
- [23] Gubbay O, Critchley HO, Bowen JM, King A, Jabbour HN. Prolactin induces ERK phosphorylation in epithelial and CD56(+) natural killer cells of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 2329-35.
- [24] Jokhi PP, King A, Loke YW. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum Reprod.* 1994;9: 1660-9.
- [25] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* 2006;12: 1065-74.
- [26] McMaster MT, Librach CL, Zhou Y, Lim KH, Janatpour MJ, DeMars R, Kovats S, Damsky C, Fisher SJ. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol.* 1995;154: 3771-8.
- [27] Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, Noci I, Melchiorri L, Scarselli B, Bencini E, Menicucci A, Baricordi OR. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol.* 2002;32: 311-5.
- [28] Le Bouteiller P, Solier C, Proll J, Aguerre-Girr M, Fournel S, Lenfant F. Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update.* 1999;5: 223-33.
- [29] Bischof P, Meisser A, Campana A. Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2002;55: 3-10.

- [30] Prakobphol A, Genbacev O, Gormley M, Kapidzic M, Fisher SJ. A role for the L-selectin adhesion system in mediating cytotrophoblast emigration from the placenta. *Dev Biol.* 2006;298: 107-17.
- [31] Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol.* 1991;138: 537-43.
- [32] Hamilton WJ, Boyd JD. Trophoblast in human utero-placental arteries. *Nature.* 1966;212: 906-8.
- [33] Crawford JM. A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1959;66: 885-96.
- [34] Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198: 297 e1-7.
- [35] Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175: 1365-70.
- [36] Redman CWG SI, Roberts JM. Immunology of abnormal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD RJ, Cunningham FG, ed. *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy.* 3rd ed. New York: Elsevier, In press 2009:129.
- [37] Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002;73: 911-24.
- [38] von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81: 642-8.
- [39] Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101: 227-31.

- [40] Hasegawa K, Furuichi Y, Shimotsu A, Nakamura M, Yoshinaga M, Kamitomo M, Hatae M, Maruyama I, Izumi Y. Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol*. 2003;74: 1764-70.
- [41] Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J*. 2004;197: 251-8; discussion 47.
- [42] Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51: 970-5.
- [43] Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update*. 2006;12: 747-55.
- [44] Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63: 534-43.
- [45] Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157: 2111-22.
- [46] Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99: 2152-64.
- [47] Fisher SJ MM, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD RJ, Cunningham FG, ed. *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*. 3rd ed. New York: Elsevier, In press 2009:73.

- [48] Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG*. 2000;107: 514-8.
- [49] De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137: 58-70.
- [50] Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A: S21-7.
- [51] Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A: S73-7.
- [52] Dekker G, Robillard PY. Pre-eclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. *J Reprod Immunol*. 2007;76: 8-16.
- [53] Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29: 576-82.
- [54] Robillard PY, Hulseley TC, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol*. 1993;24: 1-12.
- [55] Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Curr Pharm Des*. 2005;11: 699-710.
- [56] Zhang J, Patel G. Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21 Suppl 1: 46-57.
- [57] Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology*. 2001;12: 624-9.
- [58] Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2002;346: 33-8.



- [59] Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*. 2011;89: 126-32.
- [60] Astin M, Scott JR, Worley RJ. Pre-eclampsia/eclampsia: a fatal father factor. *Lancet*. 1981;2: 533.
- [61] Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*. 1998;316: 1343-7.
- [62] Harlap S, Paltiel O, Deutsch L, Knaanie A, Masalha S, Tiram E, Caplan LS, Malaspina D, Friedlander Y. Paternal age and preeclampsia. *Epidemiology*. 2002;13: 660-7.
- [63] Rigo J, Jr., Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, Lazar L, Sobel G, Vasarhelyi B. Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128: 148-51.
- [64] Scott K. Sex and the MHC. *Dev Cell*. 2003;4: 290-1.
- [65] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2: 656-63.
- [66] Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy K M, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*. 2004;200: 957-65.
- [67] Tan CY, Ho JF, Chong YS, Loganath A, Chan YH, Ravichandran J, Lee CG, Chong SS. Paternal contribution of HLA-G\*0106 significantly increases risk for pre-eclampsia in multigravid pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 2008;14: 317-24.
- [68] Larsen MH, Hylenius S, Andersen AM, Hviid TV. The 3'-untranslated region of the HLA-G gene in relation to pre-eclampsia: revisited. *Tissue Antigens*. 2010;75: 253-61.
- [69] Baban B, Chandler PR, Sharma MD, Pihkala J, Koni PA, Munn DH, Mellor AL. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J Immunol*. 2009;183: 2475-83.

- [70] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998;281: 1191-3.
- [71] Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Achiwa Y, Kato T, Saito K, Kurahashi H, Udagawa Y. Mouse model for allogeneic immune reaction against fetus recapitulates human pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34: 1-6.
- [72] Marti JJ, Herrmann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient; preliminary report of a clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;128: 489-93.
- [73] Need JA, Bell B, Meffin E, Jones WR. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol*. 1983;5: 329-38.
- [74] Robillard PY, Hulseley TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994;344: 973-5.
- [75] Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2002;57: 203-15.
- [76] Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol*. 2002;57: 109-28.
- [77] Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, Branson KM, Ahlstrom AC, Care AS. Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod*. 2009;80: 1036-45.
- [78] Sharkey DJ, Macpherson AM, Tremellen KP, Robertson SA. Seminal plasma differentially regulates inflammatory cytokine gene expression in human cervical and vaginal epithelial cells. *Mol Hum Reprod*. 2007;13: 491-501.

- [79] Leonard S, Murrant C, Tayade C, van den Heuvel M, Watering R, Croy BA. Mechanisms regulating immune cell contributions to spiral artery modification -- facts and hypotheses -- a review. *Placenta*. 2006;27 Suppl A: S40-6.
- [80] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005;17: 1-14.
- [81] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406: 782-7.
- [82] Xie F, Turvey SE, Williams MA, Mor G, von Dadelszen P. Toll-like receptor signaling and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63: 7-16.
- [83] Kim YM, Romero R, Oh SY, Kim CJ, Kilburn BA, Armant DR, Nien JK, Gomez R, Mazor M, Saito S, Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptor 4: a potential link between "danger signals," the innate immune system, and preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193: 921-7.
- [84] Mazouni C, Capo C, Ledu R, Honstetter A, Agostini A, Capelle M, Mege JL, Bretelle F. Preeclampsia: impaired inflammatory response mediated by Toll-like receptors. *J Reprod Immunol*. 2008;78: 80-3.
- [85] Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A: S86-93.
- [86] Ezashi T, Das P, Roberts RM. Low O<sub>2</sub> tensions and the prevention of differentiation of hES cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102: 4783-8.
- [87] Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179: 80-6.

- [88] Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CW. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102: 20-5.
- [89] Ellis J, Wennerholm UB, Bengtsson A, Lilja H, Pettersson A, Sultan B, Wennergren M, Hagberg H. Levels of dimethylarginines and cytokines in mild and severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80: 602-8.
- [90] Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180: 499-506.
- [91] Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105: 632-40.
- [92] Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100: 943-9.
- [93] Jones CJ, Fox H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia. *Placenta*. 1980;1: 61-76.
- [94] Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast. *Placenta*. 1996;17: 387-91.
- [95] Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol*. 1998;110: 495-508.
- [96] Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by

either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186: 158-66.

[97] Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278: C982-8.

[98] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2005;46: 1263-9.

[99] Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta.* 2008;29 Suppl A: S67-72.

[100] Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat Rev Nephrol.* 2010;6: 744-8.

[101] Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J, Johnson RJ. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens.* 2004;22: 229-35.

[102] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38: 1101-6.

[103] Jossa F, Farinaro E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, Mancini M, Trevisan M. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens.* 1994;8: 677-81.

[104] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107: 1991-7.

- [105] Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;114: 413-9.
- [106] Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 2001;87: 333-9.
- [107] Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105: 2619-24.
- [108] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67: 1739-42.
- [109] Tsukimori K, Yoshitomi T, Morokuma S, Fukushima K, Wake N. Serum uric acid levels correlate with plasma hydrogen peroxide and protein carbonyl levels in preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2008;21: 1343-6.
- [110] Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 2348-51.
- [111] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12: 642-9.
- [112] Szpera-Gozdziewicz A, Breborowicz GH. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19: 734-46.
- [113] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble

fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111: 649-58.

[114] Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Franckne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 5555-63.

[115] Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, Group CS. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355: 992-1005.

[116] Lapaire O, Shennan A, Stepan H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151: 122-9.

[117] Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71: 977-84.

[118] Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111: 707-16.

[119] Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, Kakkar AK, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Pinedo HM, Hoekman K. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1500-5.

[120] Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudenhausen JW, Haller H, Luft FC. Patients with preeclampsia

develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999;103: 945-52.

[121] Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Xia L, Abbasi S, Hewett PW, Sun C, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin II induces soluble fms-Like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ Res.* 2007;100: 88-95.

[122] Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, Ramin SM, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension.* 2008;51: 1010-9.

[123] Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198: 428 e1-6.

[124] Kopcow HD, Karumanchi SA. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;76: 23-9.

[125] Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2012;122: 43-52.

[126] Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, Semenza GL. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996;16: 4604-13.

[127] Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad KP. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1 $\alpha$  and -2 $\alpha$  proteins in pre-eclamptic placentae. *Placenta.* 2003;24: 199-208.

[128] Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, Zamudio S, Caniggia I. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291: R1085-93.



- [129] Zhu BT. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab.* 2002;3: 321-49.
- [130] Mabweesh NJ, Escuin D, LaVallee TM, Pribluda VS, Swartz GM, Johnson MS, Willard MT, Zhong H, Simons JW, Giannakakou P. 2ME2 inhibits tumor growth and angiogenesis by disrupting microtubules and dysregulating HIF. *Cancer Cell.* 2003;3: 363-75.
- [131] Barnea ER, MacLusky NJ, DeCherney AH, Naftolin F. Catechol-o-methyl transferase activity in the human term placenta. *Am J Perinatol.* 1988;5: 121-7.
- [132] Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, Parry S, Augustin HG, Gattone VH, Folkman J, Strauss JF, Kalluri R. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature.* 2008;453: 1117-21.
- [133] Shenoy V, Kanasaki K, Kalluri R. Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21: 529-36.
- [134] Baksu A, Taskin M, Goker N, Baksu B, Uluocak A. Plasma homocysteine in late pregnancies complicated with preeclampsia and in newborns. *Am J Perinatol.* 2006;23: 31-5.
- [135] Kassab SE, Abu-Hijleh MF, Al-Shaikh HB, Nagalla DS. Hyperhomocysteinemia in pregnant rats: effects on arterial pressure, kidneys and fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122: 177-81.
- [136] Hawinkels LJ, Kuiper P, Wiercinska E, Verspaget HW, Liu Z, Pardali E, Sier CF, ten Dijke P. Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2010;70: 4141-50.
- [137] Kaitu'u-Lino TJ, Palmer KR, Whitehead CL, Williams E, Lappas M, Tong S. MMP-14 is expressed in preeclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol.* 2012;180: 888-94.

- [138] Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, Devey LR, Wigmore SJ, Abbas A, Hewett PW, Ahmed A. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation*. 2007;115: 1789-97.
- [139] Ahmed A, Rahman M, Zhang X, Acevedo CH, Nijjar S, Rushton I, Bussolati B, St John J. Induction of placental heme oxygenase-1 is protective against TNF $\alpha$ -induced cytotoxicity and promotes vessel relaxation. *Mol Med*. 2000;6: 391-409.
- [140] Baum M, Schiff E, Kreiser D, Dennery PA, Stevenson DK, Rosenthal T, Seidman DS. End-tidal carbon monoxide measurements in women with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183: 900-3.
- [141] Kreiser D, Baum M, Seidman DS, Fanaroff A, Shah D, Hendler I, Stevenson DK, Schiff E, Druzin ML. End tidal carbon monoxide levels are lower in women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *J Perinatol*. 2004;24: 213-7.
- [142] Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197: 176 e1-6.
- [143] Vatish M, Randeve HS, Grammatopoulos DK. Hormonal regulation of placental nitric oxide and pathogenesis of pre-eclampsia. *Trends Mol Med*. 2006;12: 223-33.
- [144] Jansson T. Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res*. 2001;49: 141-7.
- [145] Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, Macconi D, Maucci R, Porrati F, Benigni A, Picciolo C, Remuzzi G. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*. 2004;43: 614-22.
- [146] Karteris E, Goumenou A, Koumantakis E, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. Reduced expression of corticotropin-releasing hormone receptor type-1  $\alpha$  in human preeclamptic and growth-restricted placentas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 363-70.

- [147] Podjarny E, Baylis C, Losonczy G. Animal models of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1999;23: 2-13.
- [148] Speake PF, Glazier JD, Ayuk PT, Reade M, Sibley CP, D'Souza SW. L-Arginine transport across the basal plasma membrane of the syncytiotrophoblast of the human placenta from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 4287-92.
- [149] Karteris E, Vatish M, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway by corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 3680-7.
- [150] Taylor RN RJ. Endothelial cell dysfunction. In: Lindheimer MD RJ, Cunningham FG, ed. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange 1999:395.
- [151] Spitz B, Magness RR, Cox SM, Brown CE, Rosenfeld CR, Gant NF. Low-dose aspirin. I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159: 1035-43.
- [152] Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, Garcia-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188: 986-92.
- [153] McCarthy AL, Taylor P, Graves J, Raju SK, Poston L. Endothelium-dependent relaxation of human resistance arteries in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171: 1309-15.
- [154] Pascoal IF, Umans JG. Effect of pregnancy on mechanisms of relaxation in human omental microvessels. *Hypertension.* 1996;28: 183-7.

- [155] Chen G, Suzuki H. Some electrical properties of the endothelium-dependent hyperpolarization recorded from rat arterial smooth muscle cells. *J Physiol*. 1989;410: 91-106.
- [156] Triggle CR, Dong H, Waldron GJ, Cole WC. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): species and tissue heterogeneity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26: 176-9.
- [157] Gillham JC, Kenny LC, Baker PN. An overview of endothelium-derived hyperpolarising factor (EDHF) in normal and compromised pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;109: 2-7.
- [158] Kenny LC, Baker PN, Kendall DA, Randall MD, Dunn WR. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103: 67-73.
- [159] Kenny LC, Baker PN, Kendall DA, Randall MD, Dunn WR. The role of gap junctions in mediating endothelium-dependent responses to bradykinin in myometrial small arteries isolated from pregnant women. *Br J Pharmacol*. 2002;136: 1085-8.
- [160] Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165: 1711-6.
- [161] Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, Carlstrom K, Hemsén-Mortberg A, Nisell H. Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22: 215-24.
- [162] Ward K LM. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In: Lindheimer MD RJ, Cunningham FG, ed. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed: Elsevier, In press 2009:51.
- [163] Σαλαμαλέκης Ε. *Κυήσεις Υψηλού Κινδύνου*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 1995.

- [164] Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990;76: 1061-9.
- [165] Gant NF WR. *Hypertension in pregnancy (concepts and management)*. New York: Appleton-Century-Crofts 1980.
- [166] Conrad KP LM. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD RJ, Cunningham FG, ed. *Hypertensive disorders in pregnancy*: Appleton and Lange 1999:263-326.
- [167] Brown MA, Gallery ED, Ross MR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159: 297-307.
- [168] Reece A HJ, Mahoney M, et al. *Handbook of Medicine of the fetus and Mother*: J.B. Lippincott Company 1995.
- [169] Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167: 723-8.
- [170] Β. Κ. *Άτλας Μαιευτικής*. Αθήνα: Παρισιάνος 1980.
- [171] Villar MA SB. Eclampsia. In: F A, ed. *High risk pregnancy, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Philadelphia: WB Sanders 1988.
- [172] de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet.* 2000;355: 81-2.
- [173] Clapp JF, 3rd, Simonian S, Lopez B, Appleby-Wineberg S, Harcar-Sevcik R. The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178: 594-9.
- [174] C. N-P. *Handbook of Obstetric Medicine*. U.K.: Informa Healthcare 2006.
- [175] Turner GM. Management of pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Hosp Med.* 1981;26: 120, 2, 5-6.

- [176] Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63: 71-5.
- [177] Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Gebiski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152: 1038-9.
- [178] Clerici G LR, Narducci P, DiRenzo G. Fetal cerebral blood flow. *Ultrasound Rev Obstet Gynaecol* 2003;111.
- [179] Farmakides G, Schulman H, Schneider E. Surveillance of the pregnant hypertensive patient with Doppler flow velocimetry. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35: 387-94.
- [180] Devoe LD, Jones CR. Nonstress test: evidence-based use in high-risk pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45: 986-92.
- [181] Evertson LR, Gauthier RJ, Schifrin BS, Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133: 29-33.
- [182] Keegan KA, Jr., Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing. IV. The nonstress test as a primary approach. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136: 75-80.
- [183] Gohari P, Hobbins JC, Berkowitz R. Use of hPL in the diagnosis of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1978;52: 127-8.
- [184] Manning FA, Lange IR, Morrison I, Harman CR. Fetal biophysical profile score and the nonstress test: a comparative trial. *Obstet Gynecol.* 1984;64: 326-31.
- [185] Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99: 13-7.
- [186] Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD004451.
- [187] Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151: 958-66.

- [188] Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290: 17-23.
- [189] Stirrat GM. Management of hypertension in pregnancy. *Br J Hosp Med*. 1981;26: 135-6, 8-40.
- [190] Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162: 960-6; discussion 6-7.
- [191] Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000;17: 187-92.
- [192] Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168: 152-6.
- [193] Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1: 647-9.
- [194] Ounsted MK, Moar VA, Good FJ, Redman CW. Hypertension during pregnancy with and without specific treatment; the development of the children at the age of four years. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87: 19-24.
- [195] Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148: 951-63.
- [196] Kuzniar J, Skret A, Piela A, Szmigiel Z, Zaczek T. Hemodynamic effects of intravenous hydralazine in pregnant women with severe hypertension. *Obstet Gynecol*. 1985;66: 453-8.

- [197] Lunell NO, Lewander R, Nylund L, Sarby B, Thornstrom S. Acute effect of dihydralazine on uteroplacental blood flow in hypertension during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1983;16: 274-82.
- [198] Jouppila P, Kirkinen P, Koivula A, Ylikorkala O. Effects of dihydralazine infusion on the fetoplacental blood flow and maternal prostanoids. *Obstet Gynecol.* 1985;65: 115-8.
- [199] Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003;327: 955-60.
- [200] Dudley DK. Minibolus diazoxide in the management of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151: 196-200.
- [201] Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175: 336-8; discussion 8-40.
- [202] Sibai BM. Management and counseling of patients with preeclampsia remote from term. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35: 426-36.
- [203] Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100: 959-61.
- [204] Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA.* 1996;276: 1328-31.
- [205] Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101: 262-3.
- [206] Lunell NO, Nylund L, Lewander R, Sarby B. Acute effect of an antihypertensive drug, labetalol, on uteroplacental blood flow. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89: 640-4.



- [207] Jouppila P, Kirkinen P, Koivula A, Ylikorkala O. Labetalol does not alter the placental and fetal blood flow or maternal prostanoids in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93: 543-7.
- [208] Scott AA, Purohit DM. Neonatal renal failure: a complication of maternal antihypertensive therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160: 1223-4.
- [209] Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;78: 128-35.
- [210] Donaldson JO. The case against magnesium sulfate for eclamptic convulsions. *Int J Obstet Anesth.* 1992;1: 159-66.
- [211] Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 1995;333: 201-5.
- [212] Belfort MA, Moise KJ, Jr. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167: 661-6.
- [213] Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105: 300-3.
- [214] Slater RM, Wilcox FL, Smith WD, Donnai P, Patrick J, Richardson T, Mawer GE, D'Souza SW, Anderton JM. Phenytoin infusion in severe pre-eclampsia. *Lancet.* 1987;1: 1417-21.
- [215] Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1995;86: 193-9.

- [216] Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin-Salvaj G, Beaty B. Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology*. 1997;87: 135-43.
- [217] Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76: 2-11.
- [218] Cuckle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum inhibin A can predict pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105: 1101-3.
- [219] American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in pregnancy*. Washington, DC: ACOG 2013.
- [220] Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev*. 1987;15: 45-52.
- [221] Ree PH, Hahn WB, Chang SW, Jung SH, Kang JH, Cha DH, Kang MS, Huh JY. Early detection of preeclampsia using inhibin a and other second-trimester serum markers. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29: 280-6.
- [222] Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet*. 1997;349: 1285-8.
- [223] Tache V, Baer RJ, Currier RJ, Li CS, Towner D, Waetjen LE, Jelliffe-Pawlowski LL. Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211: 377 e1-8.
- [224] Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193: 979-83.
- [225] Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, Ledger WL. Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;12: 1089-93.

- [226] Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30: 1285-90.
- [227] Bi S, Gavrilova O, Gong DW, Mason MM, Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem.* 1997;272: 30583-8.
- [228] Laivuori H, Gallaher MJ, Collura L, Crombleholme WR, Markovic N, Rajakumar A, Hubel CA, Roberts JM, Powers RW. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006;12: 551-6.
- [229] Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 3225-9.
- [230] Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG.* 2000;107: 75-83.
- [231] Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2005;65: 65-75.
- [232] Taylor BD, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, Haggerty CL. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension.* 2015;65: 594-9.
- [233] Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 1991;266: 237-41.
- [234] Qiu C, Williams MA, Leisenring WM, Sorensen TK, Frederick IO, Dempsey JC, Luthy DA. Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension.* 2003;41: 408-13.
- [235] Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberts

J, McNellis D. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182: 938-42.

[236] Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses.* 2005;64: 17-27.

[237] Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ.* 2016;352: i969.

## Z. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Η προεκλαμψία και η εκλαμψία αποτελούν εκφάνσεις της υπερτασικής νόσου της κύησης. Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης της ινχιμπίνης και λεπτίνης ορού με την προεκλαμψία. Η μελέτη περιέλαβε 98 διαδοχικές περιπτώσεις εγκύων με προεκλαμψία, καθώς επίσης 98 εγκύους μάρτυρες, εξομοιωμένες για ηλικία, εβδομάδα κυήσεως και χρονική περίοδο τοκετού. Δείγματα φλεβικού αίματος από τις γυναίκες ελήφθησαν εντός του τελευταίου 24ωρου πριν τον τοκετό. Εκτός από την ινχιμπίνη και τη λεπτίνη ορού, η σειρά γέννησης, η πολύδυμη κύηση, η ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, η υπέρβαρη κατάσταση/παχυσαρκία της μητέρας, η εκπαίδευσή της, οι καπνιστικές της συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη/υπέρτασης αξιολογήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου. Τελέστηκε μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Κατά τη μονομεταβλητή ανάλυση, τα επίπεδα ινχιμπίνης και λεπτίνης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα στις εγκύους με προεκλαμψία σε σχέση με τις εγκύους μάρτυρες. Η προεκλαμψία παρατηρήθηκε συχνότερα στις πρωτοτόκες, σε υπέρβαρες και παχύσαρκες εγκύους. Κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση, τα υψηλότερα επίπεδα ινχιμπίνης ορού συσχετιζόνταν με την προεκλαμψία (πολυμεταβλητός OR=1.09, 95%CI: 1.03-1.17, p=0.004, για αύξηση κατά 0.1 ng/mL). Απεναντίας, η λεπτίνη ορού δεν συσχετιζόταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση προεκλαμψίας (πολυμεταβλητός OR=1.02, 95%CI: 0.95-1.09, p=0.631, για αύξηση ανά 10 ng/mL). Συμπερασματικά, τα αυξημένα επίπεδα ινχιμπίνης ορού φαίνεται να συσχετίζονται ανεξάρτητα με την προεκλαμψία, εκφράζοντας την πλακουντική δυσλειτουργία. Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης

ορού φαίνεται να αντικατοπτρίζουν κυρίως τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος της μητέρας, ο οποίος αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την προεκλαμψία.

## **H. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (ENGLISH SUMMARY)**

Pre-eclampsia and eclampsia are parts of the broader spectrum of hypertensive disorders complicating pregnancy. This doctoral thesis aims to examine the association between serum inhibin and leptin levels and pre-eclampsia. This study included 98 consecutive cases of pregnant women with pre-eclampsia, together with their 98 pregnant controls, matched for age, gestational week and time period of delivery. Maternal venous blood samples were obtained within 24 hours before delivery. In addition to serum inhibin and leptin, birth order, multiple pregnancy, maternal age, maternal overweight/obesity, maternal education, maternal smoking and family history of diabetes/hypertension, were examined as risk factors. Multivariate logistic regression analysis was performed. At the univariate analysis, serum inhibin and leptin levels were significantly higher in cases vs. controls. Pre-eclampsia occurred more frequently in primiparous women), whereas overweight and obesity were also associated with pre-eclampsia. At the multivariate analysis, higher serum inhibin levels were associated with pre-eclampsia (multivariate OR=1.09, 95%CI: 1.03-1.17, p=0.004, increase per 0.1 ng/mL). On the other hand, leptin was not independently associated with the occurrence of pre-eclampsia (multivariate OR=1.02, 95%CI: 0.95-1.09, p=0.631, increase per 10 ng/mL). In conclusion, elevated serum inhibin levels seem to be associated with pre-eclampsia, reflecting placental dysfunction. Increased serum leptin levels may merely reflect an elevated maternal body mass index, which is a well-known risk factor for pre-eclampsia.