



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

---

*«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την  
ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR  
το πρώτο τρίμηνο»*

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Δήμητρα Βενιζέλου*

---

Γ΄Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Π. Γ. Ν «Αττικόν»**

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*

---

***«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-  
HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου  
για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»***

***Μεταπτυχιακή εργασία  
Δήμητρα Βενιζέλου***

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου*



*Αφιερωμένο στην οικογένειά μου  
και στους δασκάλους μου....*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1.1</b>	<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	13
<b>1.2</b>	<b>ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ</b> .....	15
<b>1.3</b>	<b>ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ</b> .....	21
<b>1.3.1</b>	<b>ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ</b> .....	23
<b>1.3.2</b>	<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	27
<b>1.3.3</b>	<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ</b> .....	28
<b>1.3.4</b>	<b>ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ</b> .....	31
<b>1.3.4.1</b>	<b>Φυσιολογική μεταβολή των σπειροειδών αρτηριών στην κύηση</b> .....	32
<b>1.3.4.2</b>	<b>Παθολογική διείδυση των τροφοβλαστικών κυττάρων</b> .....	35
<b>1.3.4.3</b>	<b>Πλακουντιακοί παράγοντες και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου</b> .....	39
<b>1.3.5</b>	<b>Η ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> .....	45
<b>1.3.6</b>	<b>ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ</b> .....	47
<b>1.4</b>	<b>ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ</b> .....	49
<b>1.4.1</b>	<b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	49
	<b>Φάσεις ενδομήτριας ανάπτυξης</b> .....	50
<b>1.4.2</b>	<b>ΑΙΤΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ</b> .....	54
<b>1.4.2.1</b>	<b>Εμβρυικά αίτια</b> .....	55

1.4.2.2	Παράγοντες από τον πλακούντα.....	58
1.4.2.3	Μητρικά αίτια .....	58
1.4.3	ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ IUGR ΕΜΒΡΥΩΝ.....	64
1.4.4	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ .....	65
1.5	ΜΕΘΟΔΟΙ.....	67
1.5.1	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	67
1.5.2	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ IUGR.....	73
1.5.3	ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ .....	74
1.6	ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ .....	78
1.6.1	Βασική δομή και παραλλαγές της HCG.....	78
1.6.2	Βιοσύνθεση και μεταβολισμός.....	80
1.6.3	Παραγωγή της HCG στον πλακούντα και στην υπόφυση .....	81
1.6.4	Συνέπειες της επίδρασης της HCG στην ανάπτυξη του πλακούντα .....	84
1.7	ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ Α ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (PAPP-A) .....	86
2.1	ΣΚΟΠΟΣ.....	91
2.2	ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	92
2.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	96
2.4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	108
2.5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	111
2.6	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	112

<b>2.7 ABSTRACT</b> .....	113
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1</b> .....	114
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2</b> .....	115
<b>ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	122
<b>ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	140



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρατήρηση, το πείραμα που αναπαράγει την παρατήρηση και ο μεταξύ τους δρόμος. Στο θεμελιώδη αυτό κανόνα της ερευνητικής λογικής βασίστηκε τούτο το πόνημα που αποτελεί το επιστέγασμα της εκπαιδευτικής μου διεργασίας.

Αρωγοί στο επίπεδο της συλλογής και διαχείρισης των αποτελεσμάτων στάθηκαν οι κ. Αγγελική Κολιαλέξη, ο κ. Νικόλαος Ευαγγελινάκης, ο κ. Περγιαλιώτης και ο κ. Ιωάννης Δαληβίγκας.

Στη διενέργεια της στατιστικής ανάλυσης πολύτιμη υπήρξε η συμβολή της βιοστατιστικού κ. Κυριακής Μανούσου με τις συμβουλές και την υποστήριξη της οποίας μπόρεσε η εργασία αυτή να σταθεί επιστημονικά ορθά, χωρίς παραλείψεις.

Τις θερμότερες ευχαριστίες μου αποτείνω προς καθέναν από τους συνειδικευόμενους μου που σε καθημερινή βάση συμμετείχαν τόσο στην αξιολόγηση των περιστατικών όσο και στη συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων. Η επίδειξη πνεύματος συνεργασίας και υψηλού βαθμού συναδελφικότητας βράχυνε σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο συλλογής του υλικού και ενίσχυσε την πίστη μου στη ρήση του Αριστοτέλη:

*"Πάντες άνθρωποι φύσει ορέγονται του ειδέναι".*



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### **Βενιζέλου Π. Δήμητρα**

Ημ. Γέννησης: 18/07/1983

Κυριακού 12,Κηφισιά

Τηλ. 6943217394

dim\_venizelou@hotmail.com

### ΣΠΟΥΔΕΣ

2001 Απολυτήριο Λυκείου (Άριστα)

1ο Ενιαίο Λύκειο Θήβας

7/2007 Πτυχίο Ιατρικής(Λίαν Καλώς)

Τμήμα Ιατρικής Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2014 Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Παθολογία της Κύησης»

Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική , Π.Γ.Ν. Αττικών

7/2017 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας «Μαιευτικής –Γυναικολογίας»

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

3/2009-6/2010 Ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής

ΓΝΧίου

6/2010-11/2010 Αγροτικός Ιατρός

Π.Ι Αγίου Μηνά , ΓΝΧίου

11/2010-11/2013 Ειδικευόμενη Μαιευτικής – Γυναικολογίας

ΓΝΛαμίας

4/2014-11/2014 Αγροτικός Ιατρός

Π.Ι. Προδρόμου , ΓΝΘήβας

3/2015 - Ειδικευόμενη Μαιευτικής –Γυναικολογίας

Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική , Π.Γ.Ν. Αττικών

## **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

7/2007- 8/2007 Υποτροφία –Observing in the Ophthalmology Clinic, Retina Department at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλικά: Certificate of Lower in English

Γερμανικά: Mittelstufenprüfung

Σουηδικά: Swedex A2

## **ΓΝΩΣΕΙΣ**

Πληροφορική: Άριστος χειρισμός Η/Υ ( Windows 98, Windows 2000, Windows XP, Windows Vista, Internet Εφαρμογές: MS-Excel, MS-Word, MS-Power Point)

## **ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

11/2010 Η αποτελεσματικότητα των υψηλών επιπέδων του καρκινικού δείκτη Ca19-9 στην πρόβλεψη καρκίνου χοληφόρων παγκρέατος σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο. (27ο Συνέδριο Χειρουργικής)

11/2010 Ενδιαφέρουσα περίπτωση υπερήλικος ασθενούς με ειλεό από κήλη Bochdalek. (27ο Συνέδριο Χειρουργικής)

2016 Οι νευρολογικές δράσεις και η χρήση του μανδραγόρα στην Αρχαία Ελλάδα.

Κ. Αλουπογιάννης, Δ Βενιζέλου, Μ. Μπρόζου, Δ. Βαϊδάκης, Μ. Καραμάνου, Ι. Γραμματικάκης  
9η Πανελλήνια Δημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής, Αθήνα)

2017 Οξύ κοιλιακό άλγος και Κύηση

Δ.Π. Καρρέρ, Μ. Μπρόζου, Ε. Σερτεδάκη, Δ. Βενιζέλου, Σ. Θεοδώρου, Π. Παναγόπουλος, Ν. Παπαντωνίου (9ο Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας)

6/2018 Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης αιμόρροιας στο 1ο τρίμηνο της κύησης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Βενιζέλου Δ. , Περγιαλιώτης Β. , Θεοδώρου Σ. , Παπαντωνίου Ν. (14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας)

9/2018 Surveillance with MONICA® in growth restricted fetuses

S. Theodorou 1; D. Venizelou 2; K. Manoussou 3; A. Varytimiadi 4; V. Pergialiotis 5; N. Panantonou 6 (XXVI European Congress of Perinatal Medicine, St.Petersburg)

## **ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

2015-2017 Μέσω του μεταπτυχιακού προγράμματος και της Γ' Μ/Γ κλινικής του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» ενημέρωση , διενέργεια τεστ ΠΑΠ και εξέταση μαστού σε γυναίκες των Δήμων Πόρου, Υδρας, Δημητσάνας, Αμαρουσίου, Αγίας Παρασκευής, Ορωπού.

## **ΟΜΙΛΙΕΣ –ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ**

10/2015 HPV Λοίμωξη & Εμβόλιο έναντι του ιού (Δήμος Πόρου)

12/2015 Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (Δήμος Υδρας)

3/2016 Φυσιολογία της Εφηβείας (Πολιτιστικό κέντρο Δημητσάνας)

10/2016 HPV – Ca Τραχήλου μήτρας (Δήμος Αμαρουσίου)

4/2017 Εμμηνόπαυση & Οστεοπόρωση (Δήμος Νεάπολης Συκεών)

6/2018 Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας α' τριμήνου στην κύηση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. (14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Αθήνα)

9/2018 Ca ενδομητρίου- Χειρουργική Αντιμετώπιση , Ο ρόλος του λεμφαδένα φρουρύ (4th Meeting on The State of Art in Cancer Therapies «Μοριακή και Ανοσολογική στόχευση»)

## **ΣΥΝΕΔΡΙΑ- ΗΜΕΡΙΔΕΣ**

2011 17ο Συμπόσιο Physiology of Reproduction- Infertility, Λάρισα

2012 5η Σύνοδος της Ελληνικής Εταιρείας έρευνας και αντιμετώπιση του ιού των θηλωμάτων (HPV), Θεσσαλονίκη

2013 19ο Συμπόσιο Παθολογία του Εμβρύου , Λάρισα

2014 Ημερίδα Αγωγή και Πρόληψη Γυναικολογικού Καρκίνου , Αθήνα

2015 13ο Συνέδριο Μαιευτικής – Γυναικολογίας, Βόλος

2015 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Athens

2015 11η Διακλινική Ημερίδα , Προβλήματα περιγεννητικής Περιόδου

2016 Screening στην Κύηση, Αθήνα

2016 7η Σύνοδος της Ελληνικής HPV εταιρίας – 3ο HPV σεμινάριο

2017 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας

2017 Επιστημονική Διημερίδα- Ισχαιμική Νόσος του Πλακούντα

- 2017 Υπερηχογραφική Αξιολόγηση Εμβρύου 1ο & 3ο τρίμηνο, Αθήνα
- 2017 Σεμινάριο: Θέματα Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα
- 2017 Σεμινάριο: Επικαιροποίηση Μαιευτικών & Γυναικολογικών Γνώσεων, Μυτιλήνη
- 2017 13th World Congress of Perinatal Medicine (WCPM), Beograd
- 2017 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων του Γυναικείου Κατώτερου Ουρογεννητικού Συστήματος και της περιοχής του Πρωκτού
- 2017 8th Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology
- 2018 Συμπόσιο Εμβρυομητρικής Ιατρικής «Μητέρα, Έμβρυο, Πλακούντας», Αθήνα  
Θεωρητική Πιστοποίηση «Υπερηχογραφική αξιολόγηση εμβρύου 1ου τριμήνου»
- 2018 Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή & Εμβρυομητρική Ιατρική & 1st Ian Donald ultrasound course of Thessaloniki's branch  
Θεωρητική Πιστοποίηση «Γυναικολογικό Υπερηχογράφημα»
- 2018 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Αθήνα
- 2018 XXVI European Congress of Perinatal Medicine, St.Petersburg
- 2018 4th Meeting on The State of Art in Cancer Therapies «Μοριακή και Ανοσολογική στόχευση»
- 2018 Ημερίδα «Μαζική Αιμορραγία μετά τον τοκετό» - Πρακτικό Σεμινάριο



---

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---





## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προεκλαμψία είναι μια σημαντική αιτία περιγεννητικής και μητρικής θνητότητας και θνησιμότητας. Πρόκειται για ένα κλινικό σύνδρομο που παρατηρείται στο 5% των κυήσεων, ενώ η συχνότητά του είναι τριπλάσια στις χώρες του τρίτου κόσμου σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Στην Αφρική και στην Ασία περίπου το 10% των μητρικών θανάτων οφείλεται σε υπερτασικές διαταραχές της κύησης, ενώ το ποσοστό αυτό φθάνει το 25% στη Λατινική Αμερική. Ευθύνεται μαζί με την εκλαμψία ετησίως για τουλάχιστον 50000 μητρικούς θανάτους παγκοσμίως. Ακόμα και σε χώρες του δυτικού κόσμου, όπου τα ποσοστά μητρικής θνησιμότητας είναι χαμηλά, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η προεκλαμψία ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό μητρικής θνησιμότητας.<sup>(15)</sup>

Από το σύνολο των διαταραχών που περιλαμβάνονται στην υπερτασική νόσο της κύησης, η προεκλαμψία ξεχωρίζει λόγω της επίπτωσής της στη μητρική και νεογνική υγεία. Πρόκειται για ιδιοπαθή διαταραχή της κύησης που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και λευκωματουρίας, με τα συμπτώματα να εμφανίζονται συνήθως μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Δεδομένου ότι η μέχρι σήμερα αντιμετώπιση της προεκλαμψίας είναι συμπτωματική, οι έρευνες εστιάζονται στις μεθόδους πρόληψής της. Η κατά το δυνατόν πρόωμη ανεύρεση των ενδείξεων, που συνυφαίνονται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου, θεωρείται ότι είναι το «κλειδί» για την έγκαιρη διάγνωση και κατ' επέκταση, την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου.<sup>(13)</sup>

Η προεκλαμψία μπορεί να εκδηλωθεί ως νόσος της μητέρας με υπέρταση, λευκωματουρία ή/και με τη συμμετοχή άλλων οργάνων/συστημάτων (ήπαρ, οφθαλμοί, ΚΝΣ) ή/και ως νόσος του εμβρύου με υπολειπόμενη ανάπτυξη αυτού (IUGR), ελάττωση του αμνιακού υγρού και

μειωμένη οξυγόνωση του εμβρύου. Η σύσπαση των αγγείων, που κατά κύριο λόγο παρατηρείται στην προεκλαμψία, είναι δυνατό να οδηγήσει στην επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση πρόωρου τοκετού ή και ενδομήτριο θάνατο. Ευθύνεται για το 40% των ιατρογενών πρόωρων τοκετών.

Η αιτιολογία της, αν και άγνωστη, φαίνεται να σχετίζεται με ανεπαρκή διήθηση της τροφοβλάστης στο φθαρτό και το μυομήτριο. Προκαλείται έτσι αδυναμία επαρκούς μητροπλακουντιακής ροής του αίματος και, ως εκ τούτου, ο ιστός της τροφοβλάστης καθίσταται υποξικός.

Η παρουσία του πλακούντα είναι απαραίτητη για την εκδήλωση του συνδρόμου της προεκλαμψίας, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την άμεση υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου μετά τον τοκετό. Αντίθετα, η παρουσία του εμβρύου δεν αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνιση προεκλαμψίας, όπως αποδεικνύεται από το υψηλό ποσοστό εκδήλωσης της νόσου σε υδατιδώδη μύλη κύηση, η οποία χαρακτηρίζεται από υδρωπική εκφύλιση των λαχνών και συνήθως απουσία εμβρύου.

Η παθογένεια της προεκλαμψίας δεν είναι απόλυτα κατανοητή και σχετίζεται με ανώμαλη πλακουντοποίηση στην αρχή της εγκυμοσύνης, η οποία ακολουθείται από γενικευμένη φλεγμονή και προοδευτική ενδοθηλιακή βλάβη.

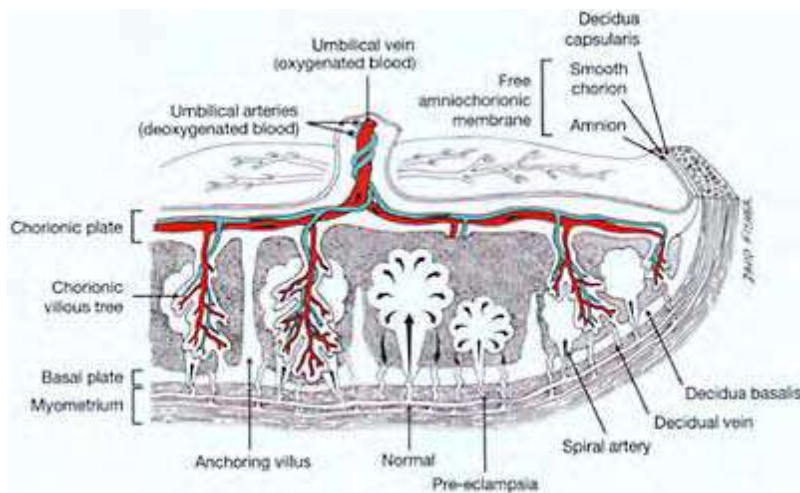
## 1.2 ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ

Ο πλακούντας είναι ένα όργανο που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης και παρέχει την επιφάνεια ανταλλαγής συστατικών μεταξύ της μητρικής και της εμβρυικής κυκλοφορίας του αίματος. Τα κύτταρα της τροφοβλάστης, που ανευρίσκονται μόνο στον πλακούντα, διαφοροποιούνται προκειμένου να εκπληρώσουν τους εξειδικευμένους ρόλους που καλούνται να παίξουν στη βιολογία του πλακούντα.

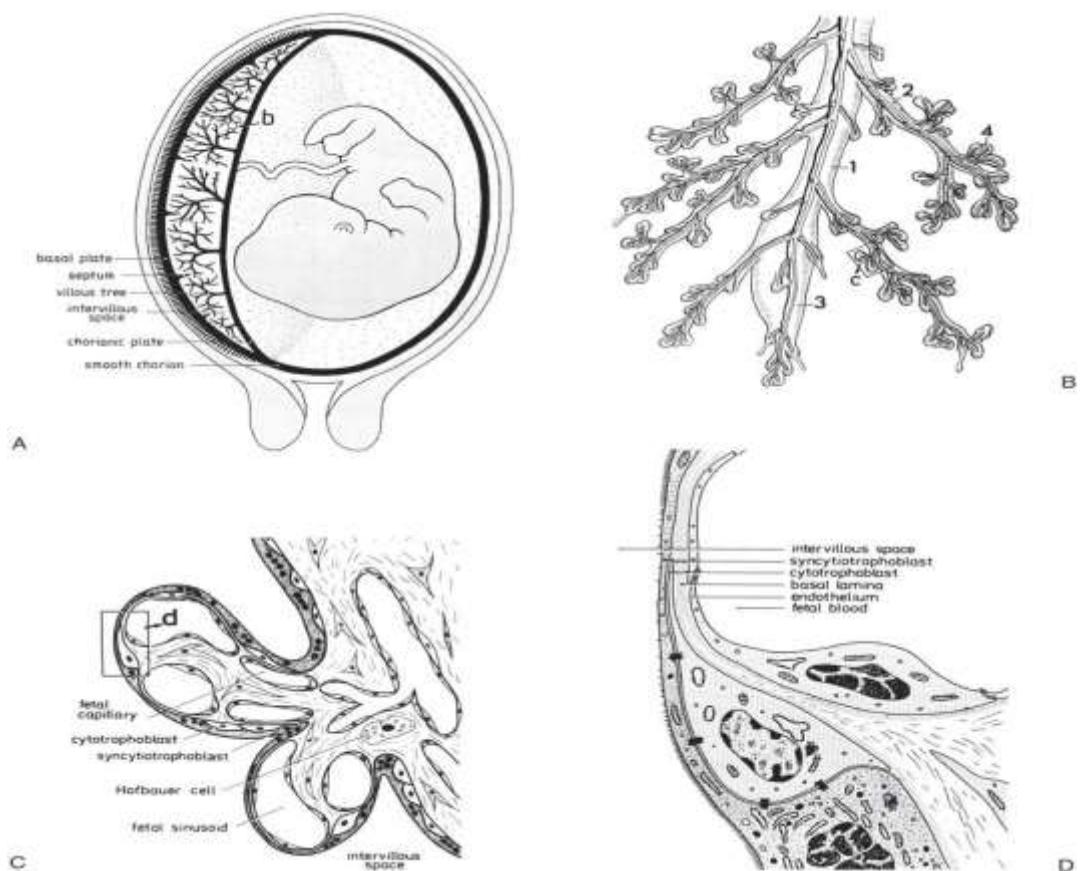


Εικόνα 1 Εικόνα πλακούντα (*Color Atlas of Gross Placental Pathology 2<sup>nd</sup> edition 2007*)

Ο πλακούντας περιέχει δύο τύπους χοριακών λαχνών, που παράγονται από την τροφοβλάστη: 1) Λάχνες αγκυροβόλησης, οι οποίες βοηθούν στην προσκόλληση του πλακούντα στο μητρικό φθαρτό και αποτελούν την περιοχή αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών μητριαίων αρτηριών και 2) «Πλωτές» λάχνες, με τις οποίες επισυμβαίνει η ανταλλαγή των ουσιών μεταξύ μητρικής και εμβρυικής κυκλοφορίας.



Εικόνα 2 Ο πλακούντας σε εγκάρσια διατομή (Placental Pathology, Handbook)

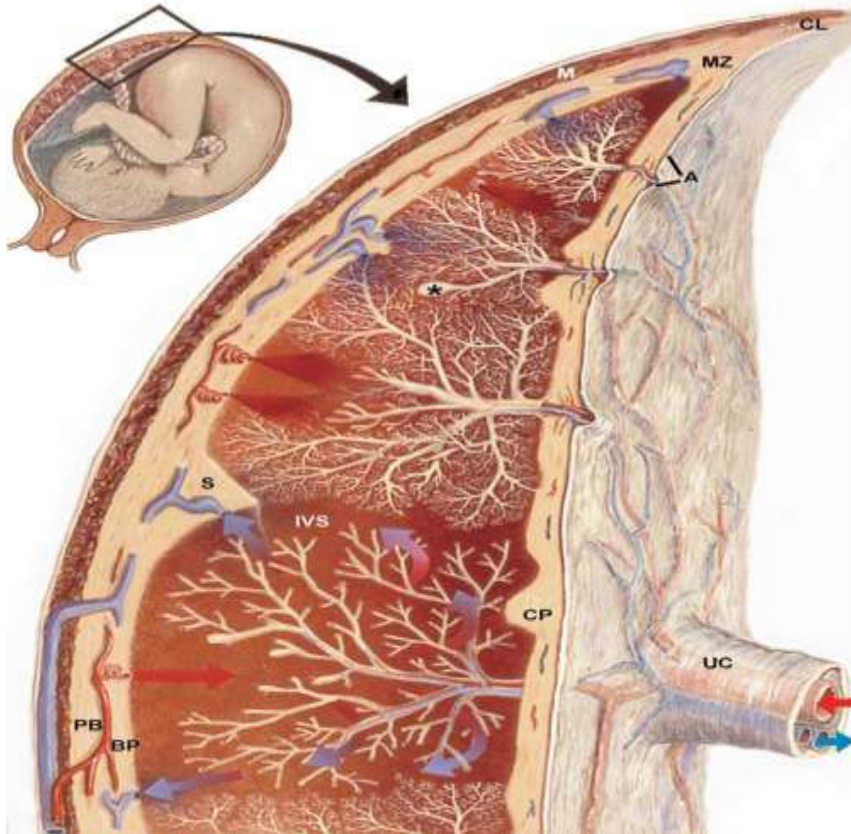


Εικόνα 3 Βασική μορφολογία των ανθρώπινων πλακουντιακών λαχνών (Kaufmann, 1983)

Οι δομές των χοριακών λαχνών περιέχουν ένα στρωματικό πυρήνα με εμβρυικά αιμοφόρα αγγεία, που περιβάλλονται από μια βασική μεμβράνη και προγονικά κύτταρα λαχνών κυτταροτροφοβλάστης. Αυτές οι χοριακές λάχνες διαφοροποιούνται σε διακλαδώσεις λαχνών, που περιέχουν τόσο πλωτές όσο και λάχνες αγκυροβόλησης. Σε αμφοτέρους τους τύπους λαχνών, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης συντήκονται, προκειμένου να σχηματίσουν μια πολυπύρηνη συγκυτιοτροφοβλάστη, η οποία καλύπτει τις λάχνες με μια μορφή επιθηλιακού στρώματος. Στις λάχνες που επιπλέουν, η συγκυτιοτροφοβλάστη ενεργεί ως το κύριο σημείο ανταλλαγής ορμονών, θρεπτικών συστατικών, αερίων και αποβλήτων με το μητρικό αίμα.<sup>(16)</sup>

Στήλες εξωλάχιων κυτταροβλαστών εκτείνονται από τις άκρες των λαχνών αγκύρωσης στο στρώμα φθαρτού της μήτρας και είναι υπεύθυνες για τη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ πλακούντα και μητέρας. Η ενδοαγγειακή κυτταροτροφοβλάστη επίσης αντικαθιστά τις σπειροειδείς αρτηρίες με αγγεία χαμηλής αντίστασης, παρέχοντας έτσι στη συγκυτιοτροφοβλάστη ευχερέστερη πρόσβαση στο μητρικό αίμα.

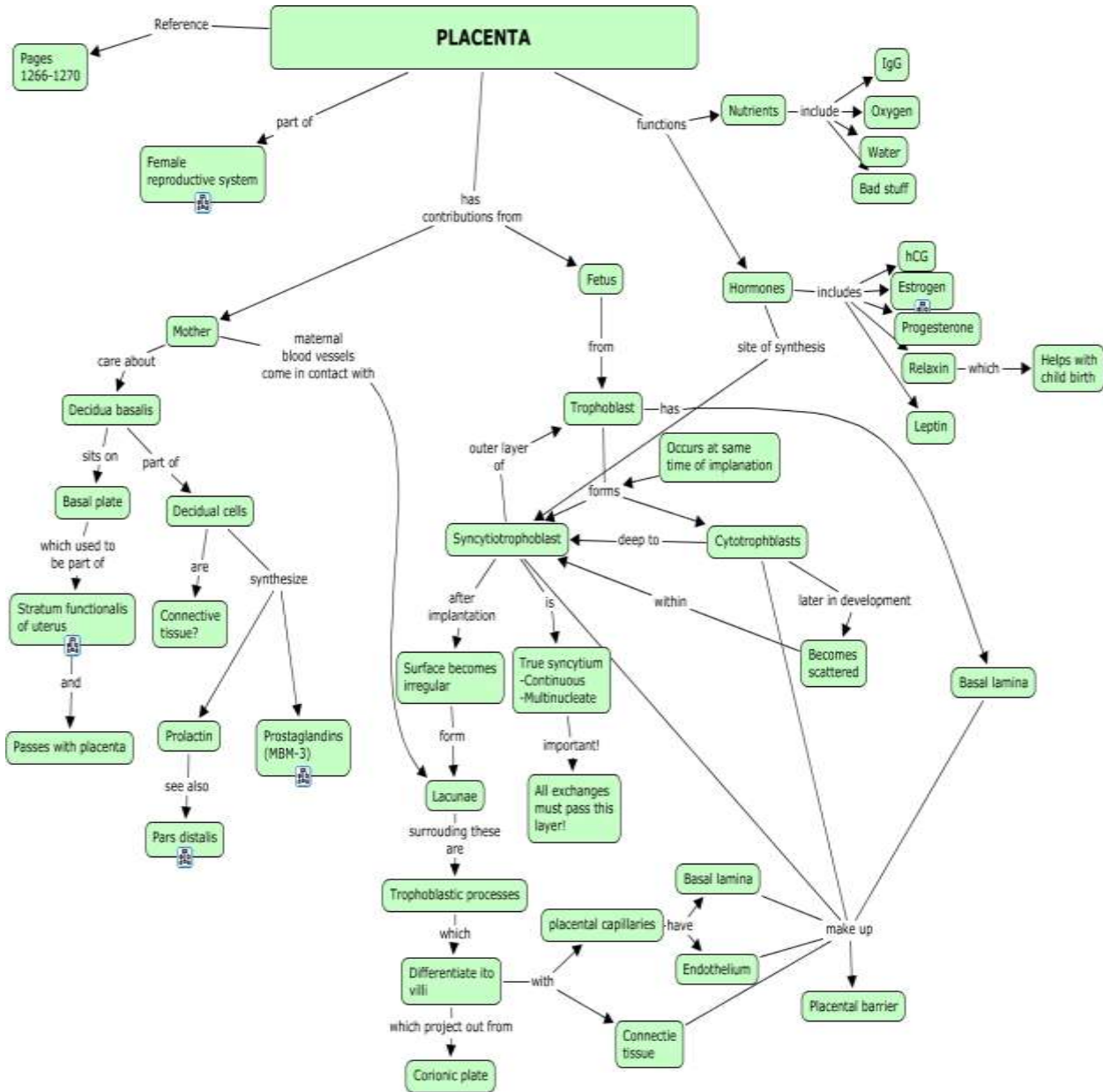
Αυτή η διαδικασία αναδιαμόρφωσης είναι ένα σημαντικό βήμα στην πρώιμη φάση της πλακουντοποίησης και είναι ζωτικής σημασίας για την παροχή μητρικού αίματος στον ενδολάχινο χώρο, τη θέση όπου γίνεται η διαδικασία μεταφοράς ουσιών μεταξύ μητέρας – εμβρύου.



Εικόνα 4 Δομή του πλακούντα (Kaufmann & Scheffen, 1992)

Η κύρια λειτουργία του πλακούντα είναι να διασφαλίσει την ανταλλαγή αερίων και να παρέχει τα απαραίτητα θρεπτικά υλικά στο έμβryo. Το οξυγόνο περνά τον πλακουντιακό φραγμό με διάχυση, ενώ τα μεγαλύτερα μόρια, όπως η γλυκόζη, τα λιπίδια και τα αμινοξέα, απαιτούν ενεργητική μεταφορά για να εισέλθουν στην εμβρυική κυκλοφορία. Η μεταφορά αυτή διενεργείται από συγκεκριμένους διαμεμβρανικούς μεταφορείς, καθώς και πολλούς νατριοεξαρτώμενους μεταφορείς υψηλής χημικής συγγένειας.<sup>(11)</sup> Ο πλακουντιακός φραγμός λειτουργεί και ως ανοσοποιητικός φραγμός, προστατεύοντας το έμβryo από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας. Επίσης το προστατεύει και από βλαβερά μόρια, που δεν μπορούν να διασχίσουν το φραγμό και να περάσουν στην εμβρυική κυκλοφορία. Για παράδειγμα,

στρεσογόνες ορμόνες όπως η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη παραλαμβάνονται ενεργά και αποδομούνται από τον πλακούντα. (13)



Εικόνα 5 Ο ρόλος του πλακούντα στην κύηση  
 ([http://maaz.ihmc.us/rid=1209675298078\\_1373014829\\_55501/30e.%20Placenta.cmap](http://maaz.ihmc.us/rid=1209675298078_1373014829_55501/30e.%20Placenta.cmap))



Επιπλέον, ο πλακούντας λειτουργεί και ως ενδοκρινές όργανο. Ήδη από την τέταρτη μέρα μετά τη γονιμοποίηση, τα κύτταρα της τροφοβλάστης αρχίζουν να συνθέτουν ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή εμφύτευση. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο πλακούντας συνθέτει διάφορες ορμόνες όπως την PGH (πλακουντιακή αυξητική ορμόνη), τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, οιστρογόνα και προγεστερόνη.<sup>(11)</sup> Οι ενδοκρινείς λειτουργίες του πλακούντα μπορούν να διασφαλίσουν ότι, πληρούνται οι εμβρυικές απαιτήσεις, χάρη στην αύξηση της μητροπλακουντιακής ροής και του μητρικού καρδιακού ρυθμού.

Ο πλακούντας, επίσης, παράγει ορμόνες που ευνοούν την ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπινου πλακουντιακού γαλακτογόνου (HPL) και της ορμόνης που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH). Πρόκειται για όργανο ζωτικής σημασίας για την επιτυχή έκβαση της κύησης, αλλά, όταν είναι δυσλειτουργικός είναι υπεύθυνος για την πιο κοινή και ταυτόχρονα πιο σοβαρή ασθένεια της κύησης, την προεκλαμψία.<sup>(14)</sup>

### 1.3 ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκκλαμψία αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της κύησης, η οποία παρά τις επίμονες προσπάθειες για τη μείωση των βλαπτικών επιδράσεων από τη νόσο ή την πρόοδο της αντιμετώπισής της, παραμένει ακόμα μια σοβαρή αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Το πρόβλημα του συνδρόμου προεκκλαμψίας – εκκλαμψίας ή τοξιναιμίας της κύησης είναι πολύ παλιό. Ο Ιπποκράτης, στο κεφάλαιο «Περί Αφορισμών», χρησιμοποίησε τη λέξη «εκκλαμψία», με την οποία συνήθως εννοούσε την αιφνίδια είσοδο πυρετού. Απέδωσε ακόμη τον όρο «προεκκλαμψία» σαν ένα είδος αυτοδηλητηρίασης της εγκύου γυναίκας.

Η λέξη προεκκλαμψία σημαίνει ξαφνική έναρξη ή λάμψη. Έχει ονομασθεί τοξιναιμία, τοξίκωση, υπέρταση με λευκωματουρία και *υπέρταση προκαλούμενη από την κύηση* (pregnancy induced hypertension – *PIH*). Ο όρος τοξιναιμία της κύησης δεν ανταποκρίνεται στην πάθηση και χρήζει αναθεώρησης.<sup>(15)</sup>

Η υπερτασική νόσος της κύησης είναι ιδιοπαθής διαταραχή της κύησης που χαρακτηρίζεται από ταχεία εμφάνιση οιδήματος, υπέρτασης, νεφρικής δυσλειτουργίας και λευκωματουρίας, τα οποία, ως επί το πλείστον, αποδράμουν μετά τη γέννηση του εμβρύου. Η διαπίστωση υπέρτασης κατά την κύηση αποτελεί σοβαρή αιτία προβληματισμού του μαιευτήρα, αφού θέτει σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή της μητέρας και του εμβρύου.

Εμφανίζεται μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, εκτός αν συνυπάρχει με βοτρυοειδή μύλη, οπότε είναι δυνατό να συμβεί πιο νωρίς. Είναι συχνότερη σε πρωτοτόκες, παχύσαρκες και πλημμελώς παρακολουθούμενες έγκυες.<sup>(16)</sup> Αναφέρεται ότι η προεκκλαμψία εμφανίζεται συνήθως στις ακραίες ηλικίες αναπαραγωγής κάτω των 15 ετών και άνω των 35 ετών, προσβάλλει κυρίως τις

πρωτοτόκες, εμφανίζεται πιο συχνά μετά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, σε γυναίκες με Rhesus ευαισθητοποίηση και σε πολύδυμη κύηση.<sup>(17)</sup>

Συνήθως ο εκλαμπτικός παροξυσμός εμφανίζεται μετά την 25<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, χωρίς να αποκλείονται και εξαιρέσεις. Η υπέρταση της κύησης μπορεί να παρουσιαστεί σε μια καθ'όλα υγιή γυναίκα ή ακόμα σε έναν αριθμό περιπτώσεων μπορεί να υποκρύπτεται ή να υπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή ιδιοπαθής υπέρταση.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η συχνότητα ανάπτυξης της υπέρτασης κατά την κύηση κυμαίνεται στο 6-10% περίπου και μόνο στο ¼ από τις περιπτώσεις αυτές, η υπέρταση προϋπάρχει της κύησης.

Νεότερες αντιλήψεις αναφέρουν ότι η προεκλαμψία είναι μια πολυοργανική πάθηση που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση και πρωτεϊνουρία κατά τη διάρκεια της κύησης. Προκαλεί σοβαρά προβλήματα στο έμβρυο και τη μητέρα, ενώ η αιτιολογία της, αν και άγνωστη, φαίνεται να σχετίζεται με ανεπαρκή διήθηση της τροφοβλάστης στη μήτρα, η οποία προκαλεί ενεργοποίηση και βλάβη του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα τη στένωση των σπειροειδών αρτηριδίων. Η γενεσιουργός αιτία της κατάστασης αυτής παραμένει άγνωστη.<sup>(18)</sup>

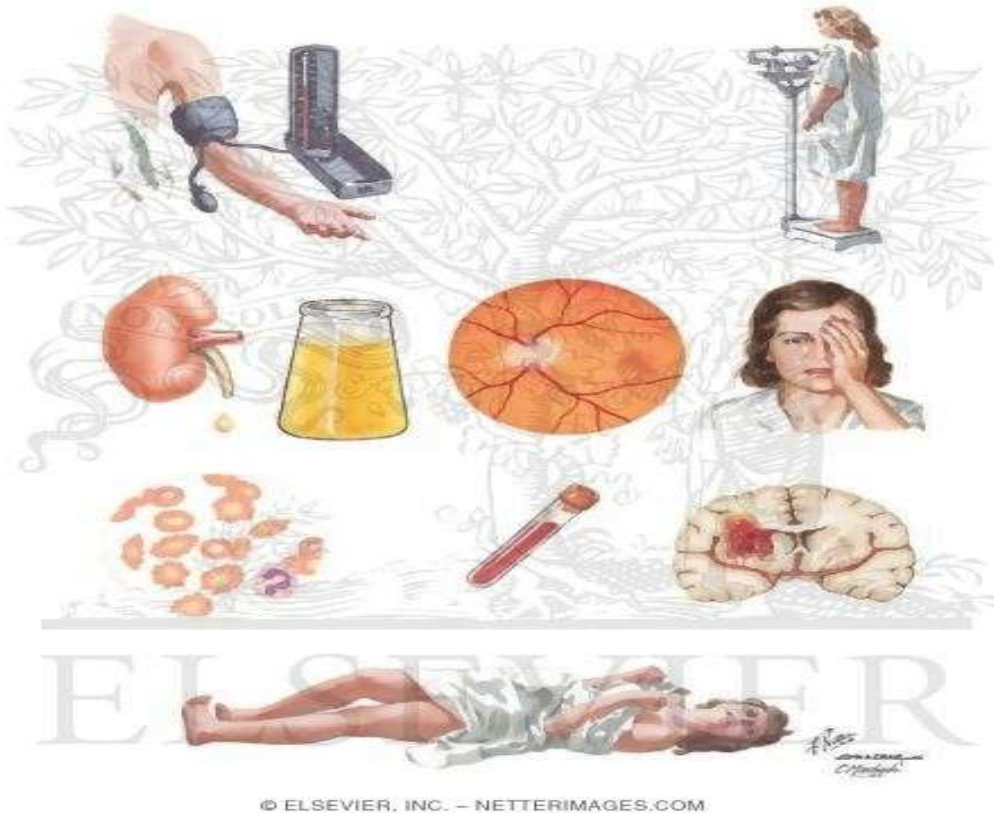
Σημαντική είναι επίσης η διαπίστωση ότι ο παθογενετικός μηχανισμός της προεκλαμψίας που εμφανίζεται πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης διαφέρει από αυτόν της προεκλαμψίας που εμφανίζεται στο τέλος της κύησης, στον τοκετό ή στη διάρκεια της λοχείας. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, η παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα που σχετίζεται άμεσα με το γονιδιακό και ανοσολογικό υπόβαθρο της μητέρας και του εμβρύου, ευθύνεται για την εκδήλωση προεκλαμψίας στις πρωτοτόκες γυναίκες, συνήθως πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Αντίθετα, η προεκλαμψία που εμφανίζεται στις τελευταίες εβδομάδες της κύησης ή

στον τοκετό, οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ανικανότητα του οργανισμού της μητέρας να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις της αναπτυσσόμενης εμβρυοπλάκουντιακής μονάδας, λόγω προϋπάρχουσας αγγειακής νόσου της μητέρας (στα πλαίσια χρόνιας υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας) ή πολύδυμης κύησης.<sup>(19,20,21)</sup>

### **1.3.1 ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Η διάγνωση της προεκλαμψίας στηρίζεται στην παρουσία νεο-εμφανιζόμενης υπέρτασης και λευκωματουρίας, μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Ως υπέρταση χαρακτηρίζεται η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 140\text{mmHg}$  και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 90\text{mmHg}$ , σε μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4-6 ώρες η μία από την άλλη, σε προηγουμένως νορμοτασική έγκυο. Η υπέρταση χαρακτηρίζεται σοβαρή, όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι  $\geq 160\text{mmHg}$  ή η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι  $\geq 110\text{mmHg}$ .

Η λευκωματουρία ορίζεται ως ποσότητα λευκώματος μεγαλύτερη από 0,3g σε συλλογή ούρων 24ώρου ή αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης  $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$  ή επί έλλειψης ποσοτικής μέτρησης: στικ ούρων με λεύκωμα  $\geq 1+$ . Σε ορισμένες περιπτώσεις, κλινικές εκδηλώσεις προεκλαμψίας εμφανίζονται και χωρίς την παρουσία λευκωματουρίας. Στις περιπτώσεις αυτές η υπέρταση συνοδεύεται από επίμονη κεφαλαλγία (ως αποτέλεσμα σπασμού των αγγείων του εγκεφάλου και οιδήματος), διαταραχές της όρασης (ως αποτέλεσμα αγγειόσπασμου και οιδήματος της θηλής), επιγαστραλγία ή άλγος του δεξιού υποχονδρίου (ως αποτέλεσμα διάτασης της κάψας του ήπατος από αιμορραγία ή οίδημα) με ναυτία και εμέτους, θρομβοπενία και παθολογικές τιμές των ηπατικών ενζύμων.<sup>(22)</sup>

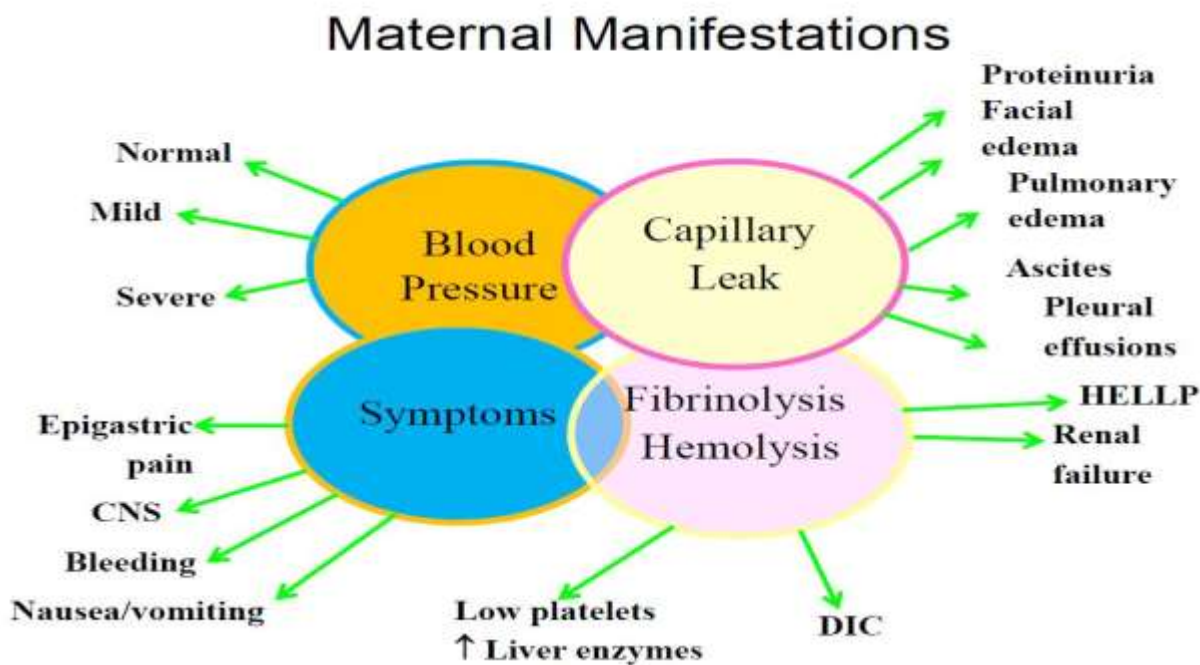


Εικόνα 6 Συμπτώματα προεκλαμψίας από τα διάφορα συστήματα  
(<https://www.netterimages.com/preeclampsia-eclampsia-unlabeled-cardiology-hypertension-craig-machado-netter-3552.html>)

Η προεκλαμψία διακρίνεται σε δύο μορφές ανάλογα με τη βαρύτητά της, την ήπια και τη βαρεία ή σοβαρή. Η προεκλαμψία θεωρείται βαρεία, όταν παρατηρείται σοβαρή αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ  $\geq 160/110$  mmHg) σε συνδυασμό με λευκωματουρία, ή όταν η υπέρταση συνοδεύεται από υψηλού βαθμού λευκωματουρία ( $\geq 2g$  σε συλλογή ούρων 24ώρου). Επίσης, ως βαρεία χαρακτηρίζεται η προεκλαμψία που συνοδεύεται από γενικευμένο οίδημα (άνω άκρα, πρόσωπο), ολιγουρία ( $<500ml$  το 24ωρο), πνευμονικό οίδημα, συμπτώματα από το ΚΝΣ (κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, σκοτώματα, παροδική τύφλωση), εκλαμψία (σπασμούς, κώμα), θρομβοπενία (αιμοπετάλια  $<100000\mu L$ ), αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε συνδυασμό με επίμονη επιγαστραλγία ή άλγος του δεξιού υποχονδρίου και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Η αιμόλυση (**Hemolysis**), η αύξηση των ηπατικών ενζύμων (**Elevated Liver enzymes**) και η θρομβοπενία (**Low Platelets**) συνιστούν το σύνδρομο HELLP, το οποίο επιπλέκει το 5-8% των περιπτώσεων προεκλαμψίας. Επίσης, η προεκλαμψία είναι δυνατόν ιδιαίτερα σε παραμελημένες περιπτώσεις να εξελιχθεί στην εκδήλωση τονικών και κλονικών σπασμών, που χαρακτηρίζουν την εκλαμψία. Επίμονη κεφαλαλγία και οπτικές παραισθήσεις προηγούνται συνήθως των τονικοκλονικών σπασμών.

Ο μηχανισμός της εγκεφαλικής βλάβης στην εκλαμψία δεν είναι σαφής. Αν και τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας (ινιδοειδής νέκρωση και θρόμβωση των αρτηριολίων, μικροέμφρακτα και πετεχειώδεις αιμορραγίες), η εκλαμψία είναι δυνατό να εμφανιστεί με απουσία υπέρτασης. Η εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP αποτελούν κλινικές μορφές της προεκλαμψίας που συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά μητρικής θνητότητας.



Εικόνα 7 Συμπτώματα προεκλαμψίας στη μητέρα (Gestational Hypertension - Preeclampsia By Baha M. Sibai, Fadi G. Mirza)

Τα κλασσικά κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της προεκλαμψίας (νεοεμφανιζόμενη υπέρταση και λευκωματουρία μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης), θεωρούνται κατάλληλα στις περισσότερες περιπτώσεις υγιών πρωτοτόκων γυναικών. Ωστόσο, είναι δυνατόν η προεκλαμψία να εμφανιστεί με άτυπη κλινική εικόνα, που δεν εντάσσεται στα παραπάνω κριτήρια. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί, ότι η υπέρταση και η λευκωματουρία απουσιάζουν στο 10-15% των γυναικών που παρουσιάζουν σύνδρομο HELLP και στο 38% αυτών που εμφανίζουν εκλαμψία. Οι επιπτώσεις της προεκλαμψίας στη μητέρα και το έμβρυο εξαρτώνται από την ηλικία της κύησης κατά την εμφάνιση της νόσου, τη βαρύτητα της νόσου, την παρουσία ή όχι άλλων παθολογικών καταστάσεων στη μητέρα και την ποιότητα των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών. Συνήθως, η έκβαση της μητέρας και του εμβρύου είναι ευνοϊκή σε ήπια προεκλαμψία που εμφανίζεται μετά την 36<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Αντίθετα, η μητρική και εμβρυική νοσηρότητα και θνητότητα αυξάνουν σημαντικά σε γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία πριν την 33<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης καθώς και σε εκείνες με προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας.

Επιπλοκές της μητέρας	Επιπλοκές του εμβρύου
Αποκόλληση πλακούντα (1-4%)	Πρόωρος τοκετός (15-67%)
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σύνδρομο HELLP (10-20%)	Καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης (10-25%)
Πνευμονικό οίδημα (2-5%)	Υποξία, νευρολογική βλάβη (<1%)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (1-5%)	Περιγεννητικός θάνατος (1-2%)
Ηπατική ανεπάρκεια ή αιμορραγία (<1%)	
Εκλαμψία (<1%)	
Θάνατος (σπάνια)	

Πίνακας 1 Οξείες επιπλοκές μητέρας και εμβρύου σε σοβαρή προεκλαμψία

### 1.3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με μελέτες, η προεκλαμψία φαίνεται να επηρεάζει το 5-8% των κύσεων στις ανεπτυγμένες χώρες<sup>(23)</sup>, ενώ σύμφωνα με άλλες έρευνες παγκοσμίως, οι διαταραχές υπέρτασης στην κύηση εμφανίζονται στο 15% περίπου των κύσεων. Η προεκλαμψία παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή με τη σοβαρής μορφής προεκλαμψία να καταλαμβάνει περίπου το 10 - 20% όλων των περιπτώσεων της προεκλαμψίας και την πρώιμη έναρξη να αποτελεί επίσης το 10 - 20% όλων των προεκλαμπτικών κύσεων.<sup>(24)</sup> Σε μεγάλο ποσοστό η προεκλαμψία εμφανίζεται στην πρώτη εγκυμοσύνη και αποτελεί κύρια αιτία μητρικής και περιγεννητικής εμβρυικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι οι κίνδυνοι αυτοί στην προεκλαμψία είναι πενταπλάσιοι απ' ό τι στις φυσιολογικές κύσεις. Κάθε έτος παρατηρούνται έως και 75000 θάνατοι από προεκλαμψία, ενώ η νόσος αποτελεί βασική αιτία ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου καθώς και ιατρογενούς προωρότητας. Το 15% των πρόωρων γεννήσεων είναι επακόλουθο τοκετών που προκλήθηκαν λόγω προεκλαμψίας.<sup>(25-32)</sup>

Πρόσφατες μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν την πιθανή σχέση μεταξύ της εμφάνισης προεκλαμψίας στην κύηση με μελλοντικές διαταραχές της μητρικής υγείας. Οι Bellamy et al. εξέτασαν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και καρδιαγγειακών διαταραχών. Ο κίνδυνος για υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν αυξημένος σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας. Σε άλλες μελέτες, ο κίνδυνος της μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου φάνηκε ότι σχετίζεται και με τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας. Για παράδειγμα, γυναίκες που λόγω προεκλαμψίας είχαν οδηγηθεί σε πρόωρο τοκετό και είχαν γεννήσει ελλιποβαρή νεογνά, εμφάνιζαν επταπλάσια αύξηση στα ποσοστά θανάτου ή νοσηλείας για ισχαιμική καρδιακή νόσο σε follow-up 15-19 ετών. Ο πρόωρος τοκετός, ως ανεξάρτητος παράγοντας, παρουσιάζει περίπου 1,8 φορές αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιακής νόσου.<sup>(35)</sup>



Παράλληλα, άλλες πρόσφατες έρευνες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και μελλοντικής νεφρικής νόσου και φάνηκε ότι γυναίκες με προεκλαμψία παρουσίαζαν αυξημένα ποσοστά μικροαλβουμινουρίας 3 με 5 χρόνια μετά. Το γεγονός αυτό μπορεί να υποδηλώνει είτε ότι στις γυναίκες αυτές μπορεί να προϋπήρχε αδιάγνωστη υποκείμενη νεφρική νόσος, είτε ότι η προεκλαμψία έχει αρνητική επίδραση στη μελλοντική νεφρική λειτουργία.

Σε μία μεγάλη νορβηγική μελέτη από το 1967 έως το 1991, μελετήθηκαν 550000 γυναίκες που στην πρώτη τους κύηση εμφάνισαν προεκλαμψία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες αυτές παρουσίασαν 4,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Ο κίνδυνος ήταν ακόμα υψηλότερος στις γυναίκες εκείνες, στις οποίες εκδηλώθηκε προεκλαμψία σε περισσότερες από μία κύσεις, σε γυναίκες που η προεκλαμψία είχε εμφανιστεί σε επόμενες κύσεις, αλλά όχι στην πρώτη και σε προεκλαμπτικές γυναίκες που το κύημα είχε εκδηλώσει ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.<sup>(56)</sup>

### 1.3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων αναφέρει τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας, όπως αυτοί συνοψίζονται στον κάτωθι πίνακα.

<b>Παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία</b>
Περιορισμένη έκθεση στο σπέρμα
Πρώτη κύηση
Ηλικία της μητέρας κάτω των 17 και άνω των 35 ετών
Κυήσεις μετά από δωρεά σπέρματος, ωαρίου, εμβρύου
Πολύδυμη κύηση
Προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση
Υδρωπική εκφύλιση του πλακούντα

<b>Χρόνια υπέρταση ή νεφρική νόσος</b>
<b>Νοσήματα του κολλαγόνου</b>
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>
<b>Θρομβοφιλία</b>
<b>Λοιμώξεις</b>
<b>Χαμηλό βάρος γέννησης της μητέρας</b>
<b>Παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη</b>
<b>Γονιδιακή προδιάθεση της μητέρας ή/και του πατέρα</b>
<b>Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας</b>

Πίνακας 2 Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας

Γενικά, η προεκλαμψία θεωρείται νόσος της πρώτης κύησης. Περιορισμένη χρονικά έκθεση στο σπέρμα ενός συντρόφου πριν τη σύλληψη φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο. Ίσως έτσι ερμηνεύεται η αυξημένη επίπτωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες κάτω των 20 ετών. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι το ιστορικό φυσιολογικής κύησης ή προηγούμενης αποβολής (αυτόματης ή τεχνητής) μειώνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία, ενώ η αλλαγή του συντρόφου καταργεί αυτή την προστατευτική δράση σε επόμενη εγκυμοσύνη. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν τη σημαντική συμμετοχή του πατρικού παράγοντα στην εκδήλωση της προεκλαμψίας. Οι Lie et al έδειξαν ότι ο πατέρας μιας προεκλαμπτικής κύησης έχει σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο να συμμετέχει σε προεκλαμπτική κύηση με άλλη γυναίκα.<sup>(60)</sup>

Σύμφωνα με μελέτες, σε γυναίκες χωρίς ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνει όταν το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δύο κυήσεις είναι μεγάλο. Σε αυτή την περίπτωση οι πιθανότητες να προκύψουν προβλήματα δευτεροπαθούς υπογονιμότητας και αυτόματων αποβολών είναι επίσης αυξημένες.<sup>(61)</sup> Η υπογονιμότητα, ειδικά

όταν οφείλεται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, και οι επαναλαμβανόμενες αποβολές θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία. Εξάλλου, οι διάφορες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με δωρητούς γαμέτες (σπέρμα, ωάρια, έμβρυα), που εφαρμόζονται σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών ή με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, προδιαθέτουν στην εμφάνιση προεκλαμψίας, καθώς οδηγούν σε μεταβολές του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας και σε πολύδυμες κύσεις.

Η παχυσαρκία έχει θεωρηθεί ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία. Αυξημένο BMI ή αυξημένη κοιλιακή περιφέρεια πριν την έναρξη της κύησης, αυξάνουν τον κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου. Το πιθανότερο είναι ότι η προεκλαμψία συσχετίζεται με τις μεταβολικές διαταραχές, που προκύπτουν κατά τη παχυσαρκία, παρά με την παχυσαρκία αυτή καθαυτή. Η μεταβολή που παρατηρείται στο λιπιδαιμικό προφίλ της παχύσαρκης ασθενούς φαίνεται να έχει άμεση σχέση με την προεκλαμψία, ενώ παράλληλα, η παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζεται με μια χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή, γεγονός που και αυτό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προεκλαμψία.<sup>(64)</sup>

Αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση της συγκεκριμένης παθολογίας στη κύηση φαίνεται ότι προκαλεί και ο διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης και δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, δεν είναι περίεργο πώς ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με την προεκλαμψία. Μια δεύτερη πιθανή ερμηνεία αποτελεί η υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αύξηση της έκκρισης κυτταροκινών και το οξειδωτικό στρες, ή τέλος, η απευθείας βλαπτική επίδραση της υπερινσουλιναϊμίας στην πλακουντοποίηση.

Η εθνικότητα φαίνεται επίσης ότι παίζει ρόλο. Σε μια αναδρομική αμερικάνικη μελέτη 127000 κυήσεων χαμηλού κινδύνου, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της προεκλαμψίας ήταν υψηλότερα μεταξύ των Αφροαμερικανών γυναικών και χαμηλότερα στις Λατίνες και τις Ασιάτισσες. Παρόμοια μεταβολή στον κίνδυνο για προεκλαμψία παρατηρήθηκε και ανάλογα με την εθνικότητα του πατέρα.<sup>(70)</sup>

Το άσθμα και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις της μητέρας φαίνεται να εηρεάζουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της προεκλαμψίας και αυτό πιθανόν έχει να κάνει με την αυξημένη ανοσολογική απόκριση της μητέρας, η οποία στρέφεται και εναντίον του εμβρύου, ενώ παράλληλα οδηγεί και σε ανώμαλη πλακουντοποίηση, στοιχεία που προδιαθέτουν σε προεκλαμψία. Άλλες παθολογικές καταστάσεις της μητέρας, όπως η νεφρική νόσος, η χρόνια υπέρταση και τα θρομβοφιλικά σύνδρομα αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία. Μάλιστα, η θρομβοφιλία φαίνεται να οδηγεί σε πρόωμη εμφάνιση προεκλαμψίας.<sup>(71)</sup>

### **1.3.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Η μήτρα αιματώνεται κυρίως από τη μητριαία αρτηρία, κλάδο της έσω λαγονίου αρτηρίας, η οποία εισέρχεται στη μήτρα 2 εκατοστά πάνω από τον τράχηλο και διακλαδίζεται στις τοξοειδείς αρτηρίες, οι οποίες περιβάλλουν την πρόσθια και την οπίσθια επιφάνειά της και αναστομώνονται στη μέση γραμμή. Από εκεί εκπορεύονται οι ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες εισχωρούν στο βάθος της μήτρας ως το 1/3 περίπου του πάχους του μυομητρίου. Εκεί δίνουν γένεση στις βασικές και στις σπειροειδείς αρτηρίες, οι οποίες αρδεύουν το μυομήτριο, τον φθαρτό και το μεσολάχινο χώρο. Περίπου 100 σπειροειδείς αρτηρίες εκβάλλουν στο μεσολάχινο

χώρο σε ένα φυσιολογικό και ώριμο πλακούντα, ο οποίος αποτελείται από 12 μεγάλες μητρικές κοτυληδόνες και περίπου 40 – 50 μικρότερες.

Κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης, η αιματική ροή προς τη μήτρα αυξάνεται έτσι, ώστε να μπορούν να καλυφθούν οι θρεπτικές ανάγκες του εμβρύου. Η ρύθμιση της μητριάας αιματικής ροής είναι ζωτικής σημασίας για την καλή κατάσταση του εμβρύου. Σε κύησημε φυσιολογική πλακουντοποίηση, οι αγγειακές αντιστάσεις της αιματικής ροής προς τη μήτρα ελαττώνονται κατά 700 φορές και η αιματική ροή προς αυτήν δεκαπλασιάζεται από 60ml/min σε 600ml/min. Η αύξηση της αιματικής ροής προς τον πλακούντα απαιτεί συγκεκριμένες αλλαγές τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία των σπειροειδών αρτηριών.

#### **1.3.4.1 Φυσιολογική μεταβολή των σπειροειδών αρτηριών στην κύηση**

Η μετατροπή των σπειροειδών αρτηριών σε μητροπλακουντιακά αγγεία επιβάλλει τη διείσδυση των τροφοβλαστικών κυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων αυτών, μια διεργασία που ονομάζεται «φυσιολογική μεταβολή των σπειροειδών αρτηριών». Η μεταβολή αυτή επιτελείται σε δύο στάδια στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Η διαδικασία ξεκινάει από τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τη σύλληψη και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Συγκεκριμένα, στο πρώτο τρίμηνο τα εξωλάχνια τροφοβλαστικά κύτταρα διεισδύουν στο φθαρτό και η διείσδυση αυτή ελέγχεται από παράγοντες που την προάγουν καθώς και από άλλους που την αναστέλλουν. Η ικανότητα των κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων να διεισδύσουν, εξαρτάται από δύο παράγοντες:

- Από την έκφραση των λεγόμενων μορίων επιφανειακής διείσδυσης των κυττάρων (ιντεγκρίνες, καντερίνες)

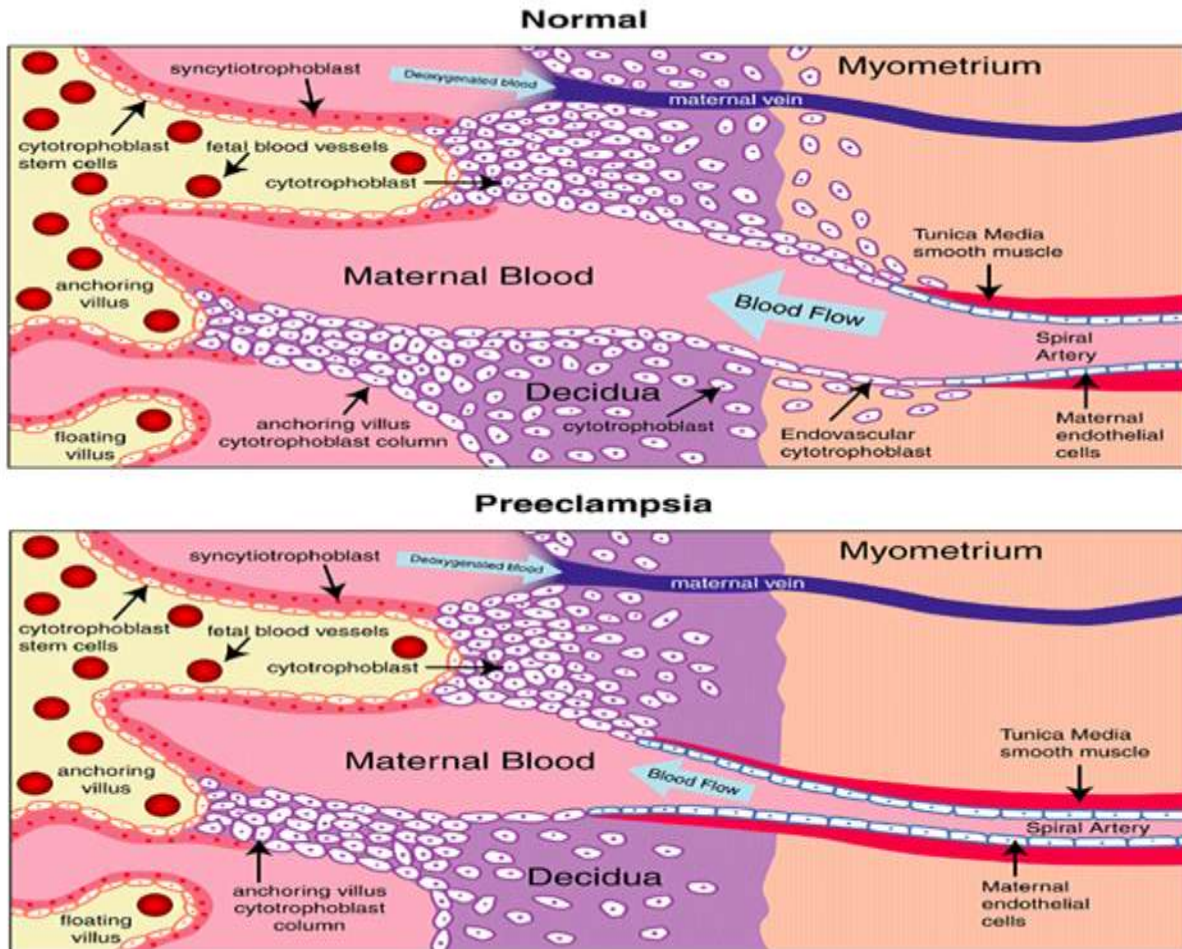
- Από την επάρκεια των ειδικών πρωτεασών, οι οποίες αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία (ενεργοποιητής πλασμινογόνου, μεταλλοπρωτεΐνάσες)

Για να επιτευχθεί η σωστή διείσδυση στο φθαρτό, τα τροφοβλαστικά κύτταρα πρέπει να αναγνωρίσουν τα διάφορα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας και της βασικής μεμβράνης των κυττάρων του φθαρτού και να τα διασπάσουν. Κατά τη διάρκεια της φθαρτοειδούς μετατροπής του ενδομητρίου, τα φθαρτοειδή κύτταρα παράγουν εξωκυττάρια ουσία, η οποία αποτελείται από κολλαγόνο IV, λαμινίνη και πρωτεογλυκάνες θεικής ηπαρίνης. Παρατηρείται παράλληλα τοπικό οίδημα στο στρώμα και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Αυτή η αλλαγή στη δομή και τη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας διευκολύνει τη διείσδυση των εξωλάχνων κυτταροβλαστικών κυττάρων. Η προσκόλλησή τους στα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας απαιτεί την παρέμβαση υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης, μέσω των οποίων το κύτταρο δύναται να αναγνωρίσει και να προσκολληθεί σε αυτά. Αυτοί οι υποδοχείς είναι οι ιντεγκρίνες και οι καντερίνες.

Οι ιντεγκρίνες είναι διμερείς γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από δύο υπομονάδες. Αλλαγή στο προφίλ των ιντεγκρινών συμβαίνει καθώς τα τροφοβλαστικά κύτταρα μετατρέπονται σε διάμεσα, στα βαθύτερα στρώματα του φθαρτού και στις σπειροειδείς αρτηρίες. Έτσι, ενώ αρχικά τα τροφοβλαστικά κύτταρα εκφράζουν μόνο αββ4 ιντεγκρίνες (υποδοχέας της λαμινίνης), καθώς μετακινούνται και μετατρέπονται σε διεισδυτικά, αποκτούν την ικανότητα να εκφράζου α5β1 ιντεγκρίνες (υποδοχέας της φμπρονεκτίνης).

Η εξωκυττάρια ουσία είναι οργανωμένη σε ένα τρισδιάστατο δίκτυο, το οποίο εμποδίζει την παθητική κίνηση των κυττάρων, οπότε η πρόσφυση των τροφοβλαστικών κυττάρων σε αυτή δεν είναι ικανή από μόνη της να εξασφαλίσει την ικανότητα διείσδυσής τους. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα πρέπει να διασπάσουν με πρωτεολυτικούς μηχανισμούς τα συστατικά της εξωκυττάριας

ουσίας. Οι μεταλλοπρωτεΐνες του στρώματος είναι ενδοπρωτεάσες που απαιτούν την παρουσία ιόντων ασβεστίου και ψευδαργύρου.<sup>(41-44)</sup>



Εικόνα 8 Ψευδοαγγειογένεση σε φυσιολογική κύηση και διαταραχή της σε προεκλαμψία (*Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia*, Michael T. McMaster, Yan Zhou, Susan J. Fisher)

Η πρώτη εισβολή των τροφοβλαστικών κυττάρων στα αγγεία του φθαρτού παρατηρείται από την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και μέχρι την 8<sup>η</sup> εβδομάδα. Ακολουθεί ο κατακερματισμός τους από την 8<sup>η</sup> έως τη 13<sup>η</sup> εβδομάδα. Το δεύτερο κύμα διείσδυσης των τροφοβλαστικών κυττάρων στις σπειροειδείς αρτηρίες του μυομητρίου συμβαίνει μεταξύ 13<sup>ης</sup> και 18<sup>ης</sup> εβδομάδας, οπότε και ολοκληρώνεται. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα, καθώς διαφοροποιούνται σταδιακά, αποκτούν

φαινότυπο ενδοθηλιακών κυττάρων, διαδικασία απαραίτητη για την εξασφάλιση της διεισδυτικότητάς τους και για τη σωστή πλακουντοποίηση.

Μ' αυτόν τον τρόπο, τα αγγεία μετατρέπονται από μικρές μυικές αρτηρίες σε διεσταλμένα μητροπλακουντιακά αγγεία. Η μέση διάμετρος των σπειροειδών αρτηριών αυξάνει από 200-300μm σε 500μm κατά την κύηση, αυξάνοντας έτσι την αιματική ροή από 100ml/λεπτό σε 500-800ml/λεπτό. Επέρχεται έτσι, μείωση της αντίστασης των μητριαίων αγγείων και ξεκινά η συνεχόμενη ροή προς τους μεσολάχιους χώρους, διαδικασία απαραίτητη για τη θρέψη του εμβρύου κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.<sup>(45)</sup>

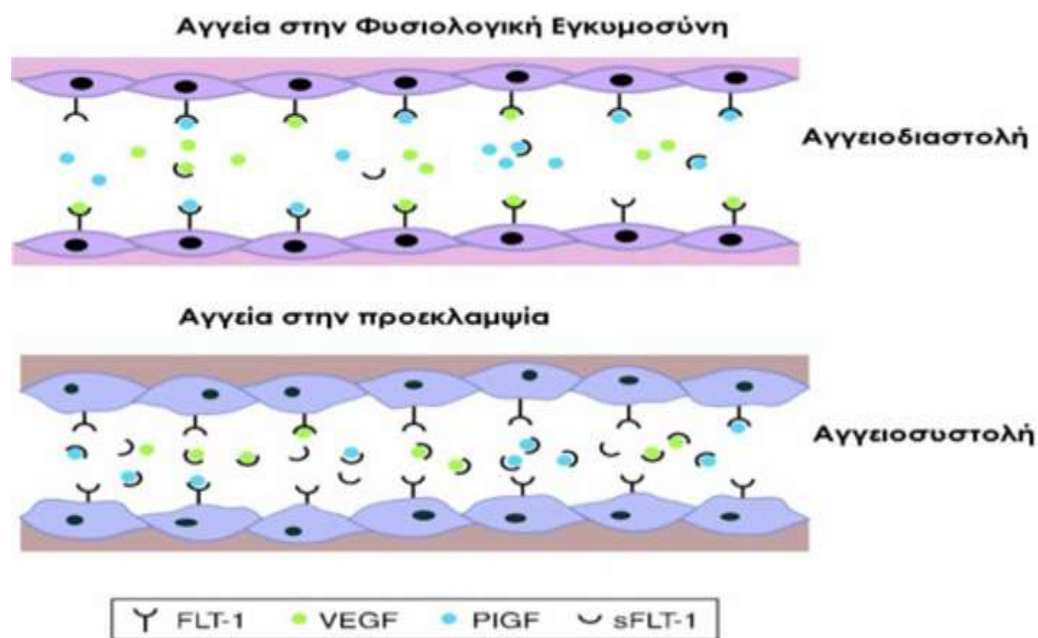
#### **1.3.4.2 Παθολογική διείσδυση των τροφοβλαστικών κυττάρων**

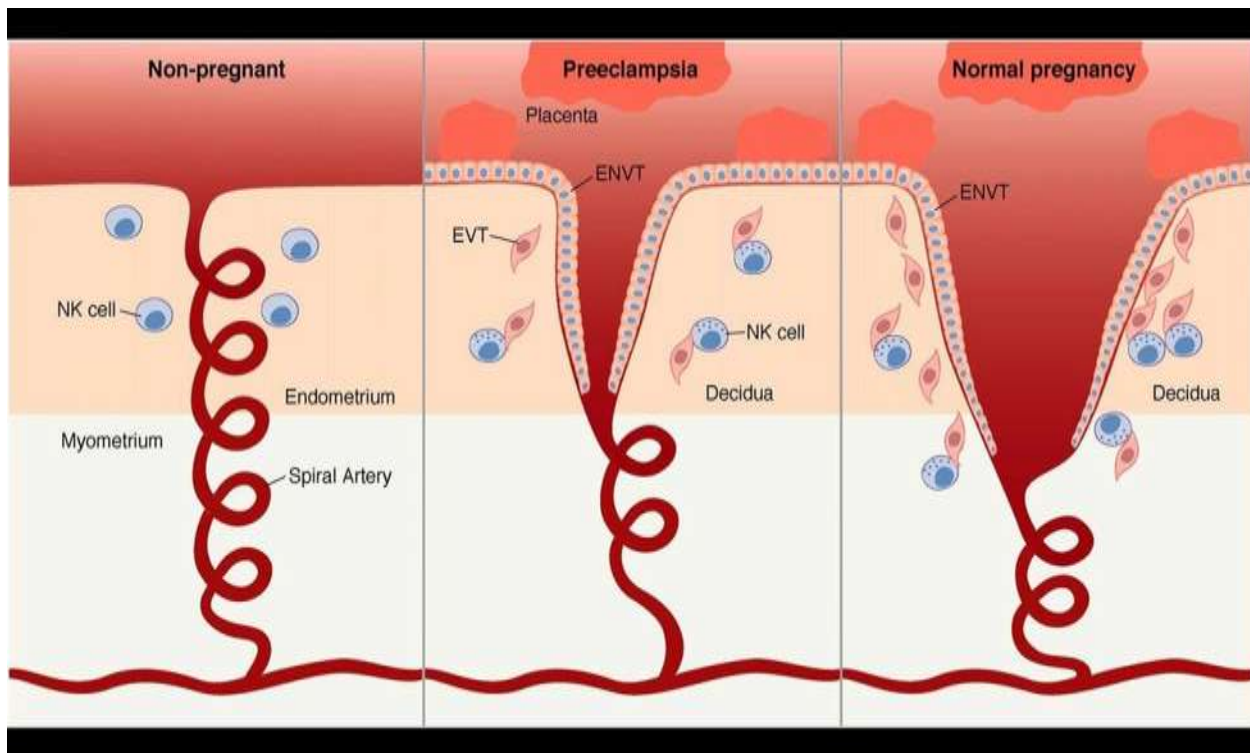
Η προεκλαμψία συσχετίζεται με αποτυχία κυρίως του δεύτερου μεταναστευτικού κύματος της τροφοβλάστης, δηλαδή με αποτυχία των ενδοαγγειακών τροφοβλαστικών κυττάρων να επενδύσουν το τοίχωμα των σπειροειδών αρτηριών σε βάθος και να τροποποιήσουν το φαινότυπό τους, με αποτέλεσμα οι σπειροειδείς αρτηρίες να διατηρούν τους μυικούς και ελαστικούς τους χιτώνες. Μ' αυτόν τον τρόπο, στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, οι αγγειακές αντιστάσεις παραμένουν αυξημένες και δημιουργούνται συνθήκες «οξείας αθηρωμάτωσης» που οδηγούν σε θρόμβωση των σπειροειδών αρτηριών και πλακουντιακά έμφρακτα. Η παραπάνω διεργασία χαρακτηρίζεται ως φτωχή πλακουντοποίηση και πραγματοποιείται πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, δηλαδή πριν την κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας. Η πλακουντιακή ισχαιμία και κατ' επέκταση η καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί αγγειόσπασμο και καταστροφή αιμοπεταλίων.



Καταστάσεις όπως η προεκλαμψία, η αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης και η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, πιθανό να οφείλονται σε παθολογική διείσδυση των τροφοβλαστικών κυττάρων στις σπειροειδείς αρτηρίες. Στις κήσεις αυτές, η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία παραμένει σε μια κατάσταση υψηλών αντιστάσεων και η απουσία ενός σχηματισμού κυκλοφορίας υψηλής χωρητικότητας και χαμηλής αντίστασης εμποδίζει την κάλυψη των αναγκών του εμβρύου σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες.

Οι Brosens et al.(1977) ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι στις σπειροειδείς αρτηρίες γυναικών με προεκλαμψία δεν πραγματοποιείται η διαδικασία της «φυσιολογικής μετατροπής». Η ενδοτοιχωματική διείσδυση των τροφοβλαστικών κυττάρων είναι ανεπαρκής και το μυικό τοίχωμα παραμένει υπερπλαστικό. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της παθολογικής κατάστασης είναι η δραματική μείωση της αιματικής ροής στους μεσολάχιους χώρους.<sup>(46)</sup>





Εικόνες 9,10 Διαφορές διαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών εκτός κύησης, στην προεκλαμψία και στη φυσιολογική κύηση (<https://panacea.mk/visok-krven-pritisk-proteini-vo-urinata-i-ototsi-vo-bremenostauratuvaaat-samo-na-edno/preeklampsija-3>)

Οι πιθανοί μηχανισμοί της παθολογικής διείσδυσης είναι πολύπλοκοι. Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η φτωχή πλακουντοποίηση είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικής προσαρμογής του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας απέναντι στο γενετικά «ξένο» έμβρυο. Στη διάρκεια των αρχικών σταδίων της κύησης μεγάλος πληθυσμός από κύτταρα φυσικούς φονείς (NK-cells) που προέρχονται πιθανότατα από την κυκλοφορία, συσσωρεύεται γύρω από τα διεισδυτικά κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα και παραμένει μέχρι να ολοκληρωθεί η πλακουντοποίηση περί την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Αυτά τα NK κύτταρα χαρακτηρίζονται κυρίως από παραγωγή κυτταροκινών και όχι από κυτταρολυτική δράση. Τα NK κύτταρα επηρεάζουν την τροφοβλαστική διείσδυση και τις αγγειακές μεταβολές του πλακούντα και της μητέρας, με την παραγωγή ουσιών που συμμετέχουν στην αγγειογένεση και την ακεραιότητα των αγγείων όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial cell growth factor,

VEGF), ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (placental growth factor, PLGF) και η αγγειοποιητίνη 2. Μια άλλη βασική ιδιότητα των NK κυττάρων είναι η παραγωγή ιντερφερόνης – γ, η οποία φαίνεται ότι επιδρά θετικά στην αναδιαμόρφωση των σπαιοειδών αρτηριών και στην διέγερση της παραγωγής α2 – μακροσφαιρίνης, η οποία συμμετέχει στην παραγωγή VEGF και ουσιών με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (NO).<sup>(47)</sup>

Κεντρικό ρόλο στην ομαλή πλακουντοποίηση παίζει το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA. Οι συγκυτιοτροφοβλάστες δεν εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA τύπου 1 και 2 αλλά τον ασυνήθιστο συνδυασμό των τύπων HLA-C, HLA-G και HLA-E αντιγόνων. Τα HLA-C μόρια είναι διμορφικά, οπότε εκφράζουν πατρικά αλλοαντιγόνα και αναγνωρίζονται από τους KIRs (killer-cell immunoglobulin-like receptors) υποδοχείς των NK κυττάρων. Οι Hiby et al. υποστηρίζουν ότι η αναγνώριση των HLA-C από τους υποδοχείς KIR των NK κυττάρων της μητέρας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της προεκλαμψίας. Οι απλότυποι των KIR υποδοχέων χωρίζονται σε δύο ομάδες: την απλή ομάδα A που καταστέλλει και την πιο πολύπλοκη ομάδα B που διεγείρει τα NK κύτταρα. Τα HLA-C αντιγόνα εμφανίζουν επίσης δύο ομάδες απλοτύπων C1 και C2. Οι KIR υποδοχείς των NK κυττάρων συνδέονται πιο ισχυρά με τη C2 παρά με τη C1 ομάδα απλοτύπων. Ο κίνδυνος εμφάνισης της προεκλαμψίας είναι αυξημένος σε γυναίκες ομόζυγες για τον ανασταλτικό απλότυπο A των KIR υποδοχέων όταν το έμβρυο είναι ομόζυγο για τον HLA-C2 απλότυπο.<sup>(49)</sup>

Ένα άλλο πιθανό αίτιο της παθολογικής διείδυσης των τροφοβλαστικών κυττάρων είναι τα μακροφάγα, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλο αριθμό σε πλακούντες γυναικών με προεκλαμψία.

Τα μακροφάγα είναι ικανά να περιορίσουν τη διειδυτική ικανότητα των τροφοβλαστών,

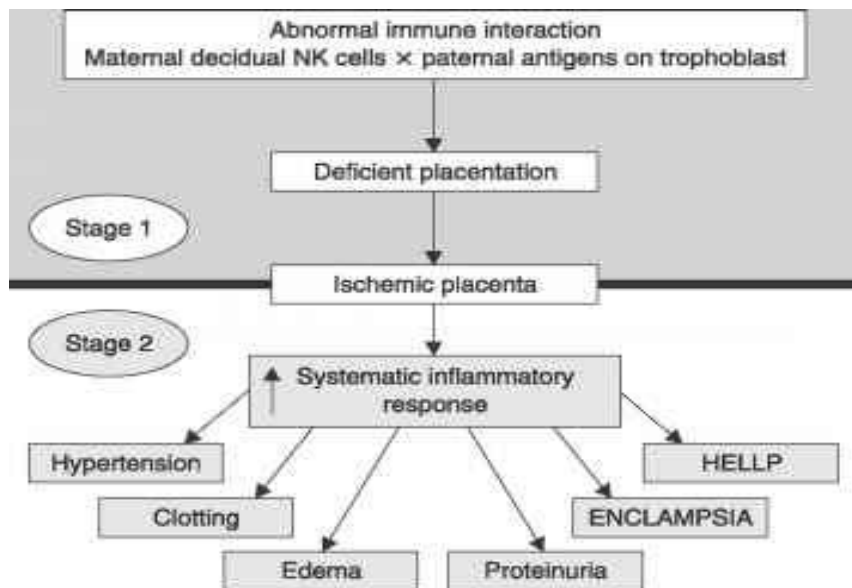
αυξάνοντας το ρυθμό απόπτωσής τους μέσω έκκρισης ουσιών, όπως οι TNFα και μέσω ελάττωσης της τρυπτοφάνης.<sup>(52)</sup>

Οι Wegmann et al. έδειξαν ότι εκτός από τα NK κύτταρα του φθαρτού, καθοριστικής σημασίας για την ομαλή ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου είναι η ενεργοποίηση της τύπου 2 ανοσολογικής απάντησης (ενεργοποίηση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων CD-4 θετικών τύπου 2) και η καταστολή της τύπου 1 ανοσολογικής απάντησης (ενεργοποίηση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων CD-4 θετικών τύπου 1) της μητέρας απέναντι στο ημιαλλοαντιγονικό έμβρυο. Αντίθετα, σε γυναίκες με προεκλαμψία παρατηρείται ενεργοποίηση της τύπου 1 ανοσολογικής απάντησης.<sup>(53)</sup>

### **1.3.4.3 Πλακουντιακοί παράγοντες και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου**

#### **A. Προϊόντα πλακουντιακής απόπτωσης**

Η προεκλαμψία έχει χαρακτηριστεί ως νόσος δύο σταδίων, με πρώτο το στάδιο της φτωχής πλακουντοποίησης κατά τους πρώτους μήνες της κύησης που οδηγεί σε έναν ισχαιμικό πλακούντα, χωρίς καμμία κλινική εκδήλωση από τη μητέρα και το έμβρυο, και δεύτερο το στάδιο εμφάνισης του κλινικού συνδρόμου της προεκλαμψίας. Το κλινικό σύνδρομο της μητέρας που χαρακτηρίζεται κυρίως από υπέρταση, λευκωματουρία και οίδημα, αποτελεί μέρος μιας σοβαρής συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, με συμμετοχή των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στη βαριά μορφή, το έμβρυο μπορεί να εμφανίζει προβλήματα διατροφικής και αναπνευστικής δυσχέρειας, ασφυξία ή και ενδομήτριο θάνατο, ενώ η έγκυος παρουσιάζει και άλλα προβλήματα, πέρα από την αρτηριακή υπέρταση και τη λευκωματουρία.



Εικόνα 11 Μοντέλο δύο σταδίων στην προεκλαμψία

Σύμφωνα με το μοντέλο των δύο σταδίων, ο πλακούντας παράγει διάφορους παράγοντες. Εξαιτίας της περιορισμένης αιμάτωσης και της ισχαιμίας της μητροπλακουντιακής μονάδας παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα πλακουντιακών αποπτωτικών κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στη μητέρα μέσω υπερπαραγωγής του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου. Επίσης, παρατηρείται μείωση άλλων παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για τη σωστή λειτουργία και διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου. Οι Redman et al. υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι μέρος μιας γενικευμένης ενδαγγειακής φλεγμονώδους αντίδρασης που περιλαμβάνει τα ενδαγγειακά λευκοκύτταρα, το σύστημα του συμπληρώματος και το μηχανισμό της πήξης.<sup>(58)</sup>

Καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα καταστρέφονται ή ενεργοποιούνται, χάνεται η ακεραιότητα των αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητάς τους, την προσέλκυση αιμοπεταλίων

και τη δημιουργία θρόμβων, την αύξηση της ανταπόκρισής τους σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες και τελικά την αύξηση του αγγειακού τόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία βλάβης αθηρωματικού τύπου των αγγείων και την ισχαιμική νέκρωση ιστών, όπως ο πλακούντας, το ήπαρ, ο φλοιός των νεφρών και ο εγκέφαλος. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι στην προεκλαμψία αυξάνονται τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 (ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο), που εκκρίνεται από το τραυματισμένο ενδοθήλιο και συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.<sup>(59)</sup>

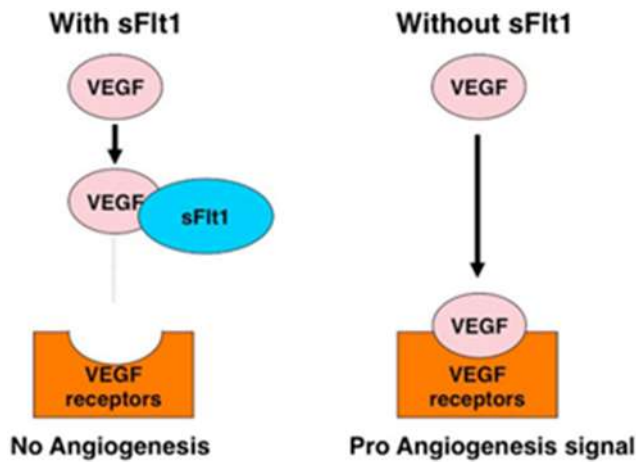
## **B. Οξειδωτικό στρες**

Ο υποξικός πλακούντας των προεκλαμπτικών κυήσεων βρίσκεται σε οξειδωτικό στρες. Η φτωχή πλακουντοποίηση σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή και δράση του NO λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης του αμινοξέος L-αργινίνη, από το οποίο και σχηματίζεται. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι το οξειδωτικό στρες του πλακούντα δεν περιορίζεται σε τοπικό επίπεδο, αλλά μεταφέρεται και στη συστηματική κυκλοφορία της μητέρας, προκαλώντας σοβαρή βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Στις προεκλαμπτικές εγκύους παρατηρείται μείωση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της βλάβης από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η παραγωγή των οποίων κινητοποιείται από τα χαμηλά επίπεδα της L-αργινίνης. Οι Moretti et al. μετρώντας το οξειδωτικό στρες στον εκπνεόμενο αέρα, απέδειξαν ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία εμφανίζουν μεγαλύτερο οξειδωτικό στρες σε σχέση με φυσιολογικές εγκύους και μη έγκυες γυναίκες. Τέλος, στις προεκλαμπτικές ασθενείς βρέθηκε αυξημένη έκφραση της φωσφορικής οξειδάσης του διυδρονικοτιναμιδικού δινουκλεοτιδίου της αδενίνης (NADPH) σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις. Υψηλότερα επίπεδα της οξειδάσης αυτής παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με πρόωμη έναρξη προεκλαμψίας συγκριτικά με αυτές με καθυστερημένη εμφάνιση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρόωμη προεκλαμψία επηρεάζεται περισσότερο από τα παράγωγα του οξειδωτικού στρες του πλακούντα.<sup>(60-63)</sup>

### Γ. Αγγειογενετικοί παράγοντες

Καθοριστικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της προεκλαμψίας παίζουν δύο ενδογενείς αντιαγγειογενετικοί παράγοντες πλακουντιακής προέλευσης, ο sFlt-1 και η ενδογλίνη.

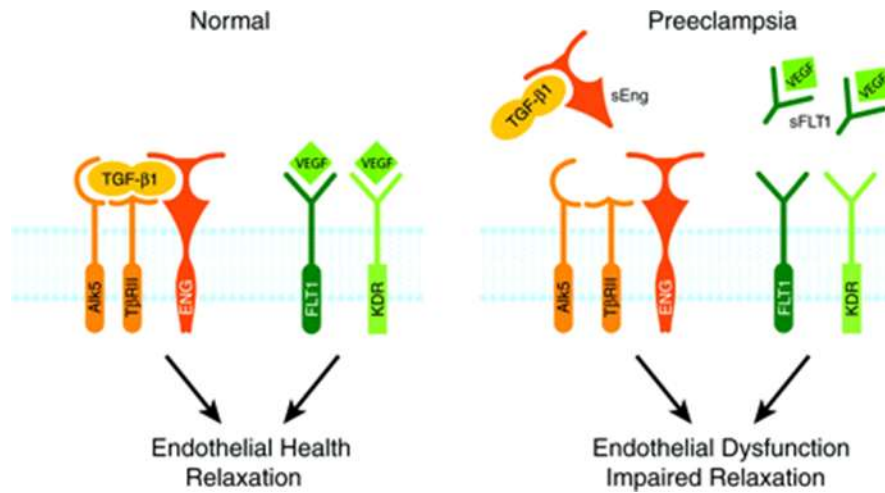
Ο sFlt-1 είναι ένας διαλυτός υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα VEGF, ο οποίος εξουδετερώνει την αγγειογενετική ιδιότητα του VEGF και του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα PLGF. Τα αυξημένα επίπεδα των VEGF και PLGF είναι απαραίτητα για την προστασία της ακεραιότητας του ενδοθηλίου. Οι Maynard et al. έδειξαν ότι ο παραγόμενος από τους τροφοβλάστες παράγοντας sFlt-1 εμφανίζει αυξημένες συγκεντρώσεις στη συστηματική κυκλοφορία γυναικών με προεκλαμψία και συνδυάζεται με μείωση των συγκεντρώσεων των παραγόντων VEGF και PLGF και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.<sup>(64)</sup>



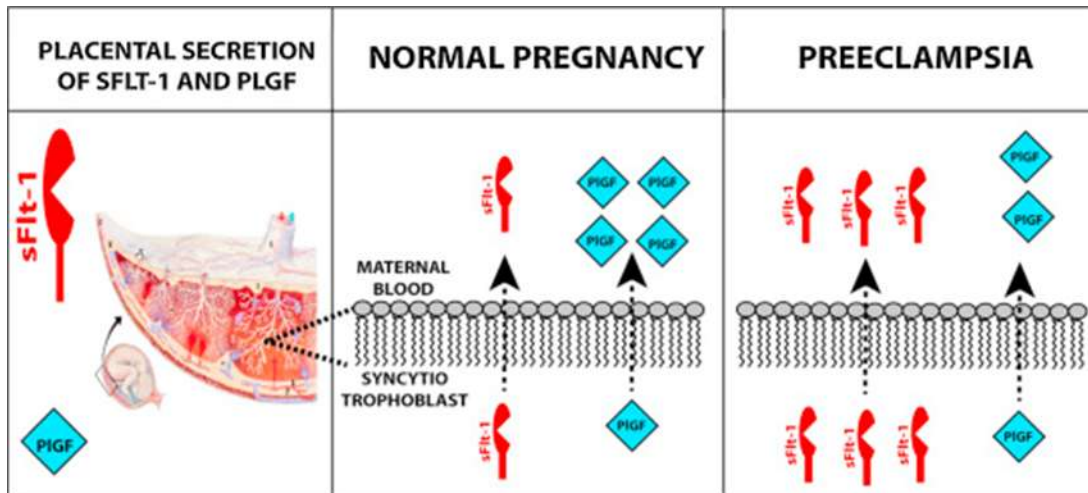
Εικόνα 12 Ρόλος του παράγοντα sFlt-1 στην προεκλαμψία

Η ενδογλίνη (Eng) είναι ένας αγγειογενετικός υποδοχέας που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και στις πλακουντιακές συγκυτιοτροφοβλάστες και λειτουργεί ως συνυποδοχέας του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης TGF-β. Ο TGF-β αναστέλλει την

τροφοβλαστική διείσδυση. Από μελέτες φάνηκε ότι η ενδογλίνη ενισχύει την αγγειακή βλάβη που προκαλεί ο sFlt-1.



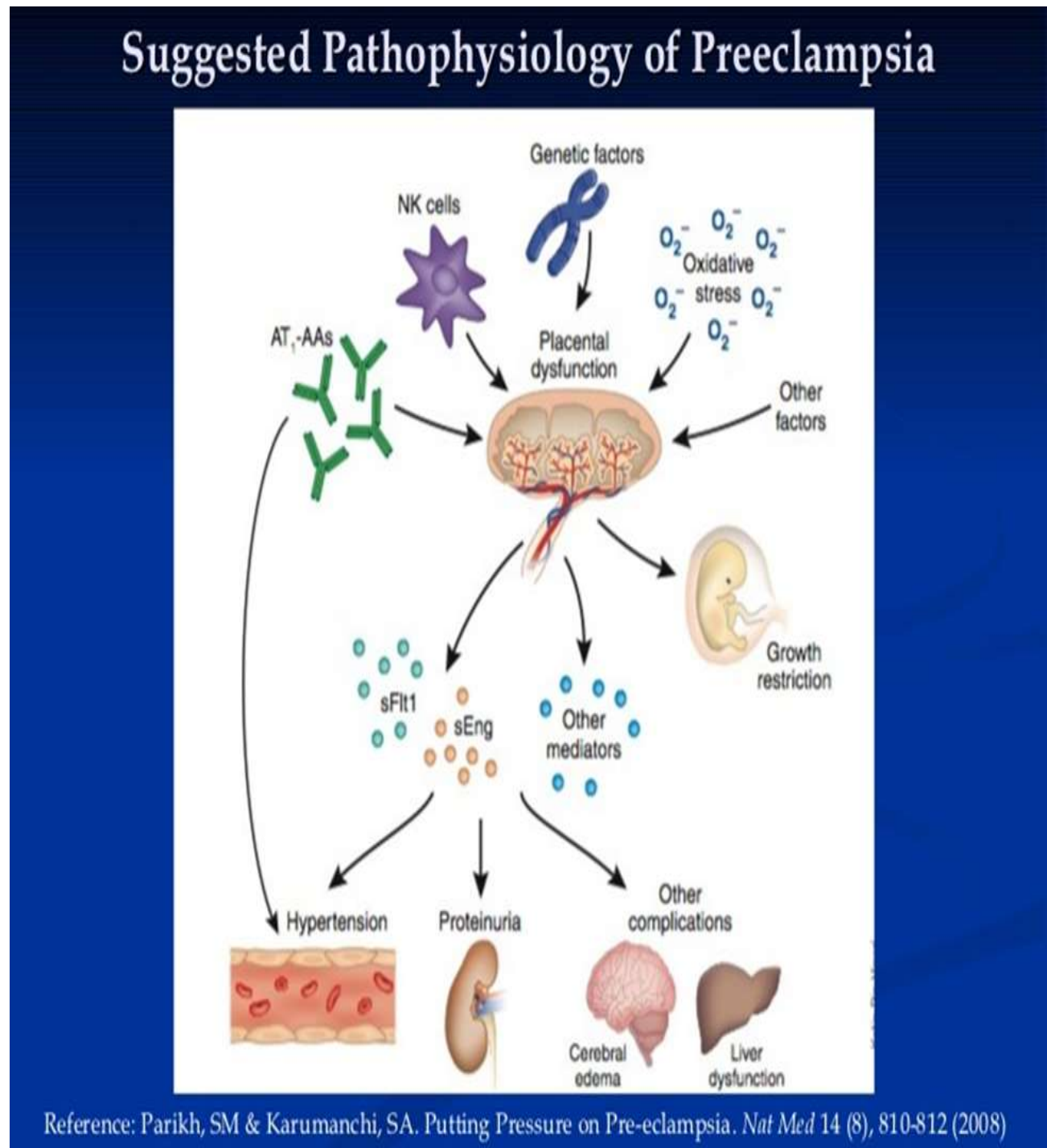
Εικόνα 13 Δράση του παράγοντα sFlt-1 και της ενδογλίνης στο ενδοθήλιο.



Εικόνα 14 Δράση του παράγοντα sFlt-1 στο ενδοθήλιο.

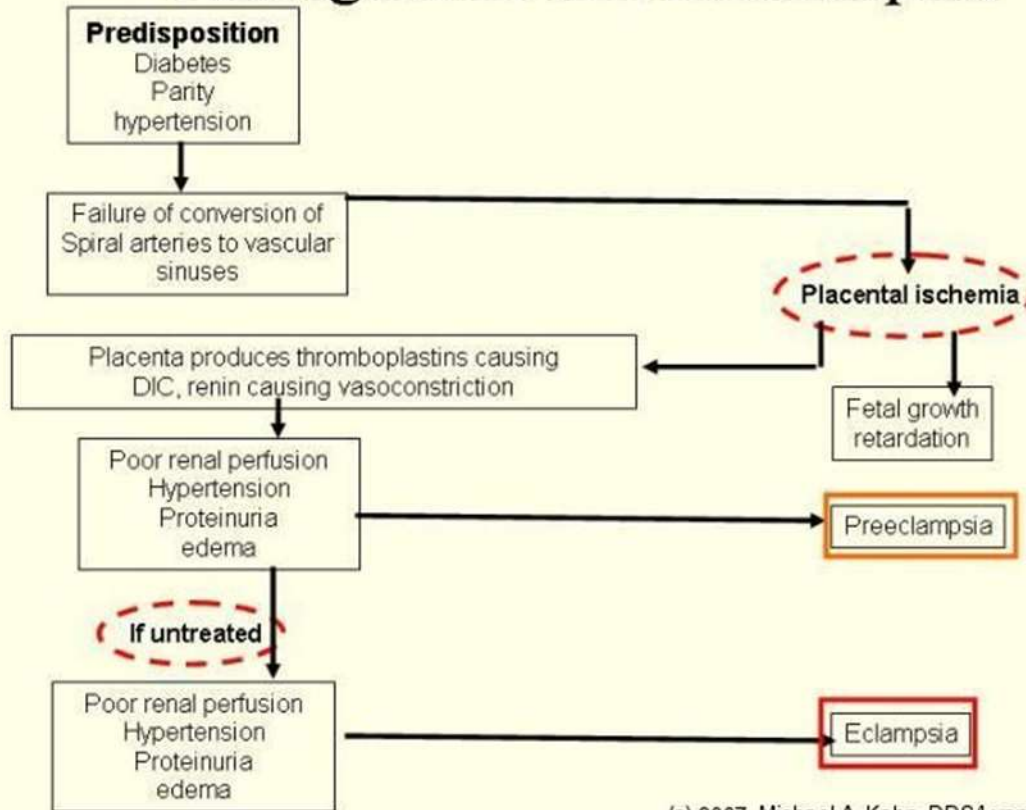


Συμπερασματικά, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της προεκλαμψίας απεικονίζονται στις παρακάτω εικόνες.



Εικόνα 15 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της προεκλαμψίας

# Pathogenesis of Preeclampsia



(c) 2007, Michael A. Kahn, DDS/Lynn W. Solomon, DDS



Εικόνα 16 Παθογένεια της προεκλαμψίας

## 1.3.5 Η ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΩΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει προδιάθεση για προεκλαμψία στις συγγενείς πρώτου βαθμού γυναικών που εμφάνισαν τη νόσο, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα της συμμετοχής της κληρονομικότητας. Εξάλλου, η γονιδιακή συμμετοχή στην εκδήλωση της προεκλαμψίας αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι τα ποσοστά εμφάνισης είναι υψηλότερα στα μονοζυγωτικά δίδυμα σε σχέση με τα διζυγωτικά. Το γεγονός όμως ότι και σε μονοζυγωτικά δίδυμα, η προεκλαμψία εμφανίζεται στην πρώτη εγκυμοσύνη, καθώς και η συσχέτιση της προεκλαμψίας με χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, υποδηλώνουν ότι και ο γονότυπος του

εμβρύου (πατρικής προέλευσης), αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενέχονται στην αιτιολογία της προεκλαμψίας. Αν και ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια της προεκλαμψίας είναι γενικά αποδεκτός, το πρότυπο κληρονομικότητας παραμένει αδιευκρίνιστο. Οι Nilsson et al. πρότειναν ότι η προδιάθεση για προεκλαμψίας κληρονομείται μέσω αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου (συνήθως μητρικής προελεύσεως) ή επικρατούς γονιδίου με ατελή διεισδυτικότητα. Πιο πιθανή σήμερα θεωρείται η άποψη που υποστηρίζει ότι η προδιάθεση για την εμφάνιση της επιπλοκής χαρακτηρίζεται από τη σύνθετη αλληλεπίδραση δύο ή περισσότερων γονιδίων της μητέρας με περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον γονότυπο του εμβρύου. Μελέτες δείχνουν ότι η προεκλαμψία είναι ένα ετερογενές νόσημα που δεν κληρονομείται με τους απλούς νόμους του Mendel. Έχουν βρεθεί, μάλιστα, γονίδια που θεωρούνται υπεύθυνα για την προεκλαμψία.<sup>(70)</sup>

Πίνακας 3. Υποψήφια γονιδια στην προεκλαμψία.

Όνομα γονιδίου	Σύμβολο γονιδίου	Όνομα γονιδίου	Σύμβολο γονιδίου
<b>Θρομβοφιλία</b>		<b>Κυτταροκίνες</b>	
Παράγοντας Von Leiden	F5	Παράγοντας νέκρωσης των όγκων	TNF
Προθρομβίνη 20210	F2	IGF-II	IGF2
Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου	SERPINE1	Ιντερλευκίνη-1α	IL1A
B-ινωδογόνο	FGB	Μέλος 6 της οικογένειας των υποδοχέων του TNF	FAS
Γλυκοπρωτεΐνη αιμοπεταλίων III	ITGB3	<b>Οξειδωτικό στρες</b>	
Θρομβομοντουλίνη	THBD	Γλουταθειόνη-S τρανσφεράση pi	GSTPI
Παράγοντας VII	F7	Γλουταθειόνη-S τρανσφεράση mu 1	GSTM1
<b>Αιμοδυναμικοί παράγοντες</b>		Μυελοϋπεροξειδάση	MPO
Αγγειοτεναινογόνο	AGT	Κυτόχρωμα IAI	CYP1A1
Ρενίνη	REN	<b>Μεταβολισμός των λιπιδίων</b>	
Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτεναινίας	ACE	Λιποπρωτεϊνική λιπάση	LPL
Υποδοχέας AT1	AGTR1	Απολιποπρωτεΐνη	APOE
Υποδοχέας AT2	AGTR2	β3-αδρενεργικός υποδοχέας	ADRB3
Επιθηλιακοί διάλυοι νατρίου	SCNNIB	<b>Αγγειογενετικοί παράγοντες</b>	
<b>Ενδοθηλιακή λειτουργία</b>		Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας	VEGF
Ενδοθηλιακή σύνθεση του οξειδίου του αζώτου	NOS3	Μεταλλοπρωτεάση 1	MMPI
Ενδοθηλίνη I	END1	<b>Ενδοκρινικοί παράγοντες</b>	
Διμεθυλαργινίνη	DDH2	Υποδοχέας οιστρογόνων α	ESR1

Προσαρμοσμένος από Chappell S, Morgan L. Clin Sci 2006; 110: 443-458.<sup>125</sup>

Εικόνα 17 Υποψήφια γονίδια στην προεκλαμψία

### 1.3.6 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η θεραπεία της πάθησης είναι συμπτωματική, εφόσον η αιτιολογία της είναι άγνωστη, και αποσκοπεί στον έλεγχο της υπέρτασης, στην πρόληψη και καταστολή των σπασμών, στην ανάταξη της υποβολαιμίας και της οξεοβασικής ισορροπίας και στην αποκατάσταση των αιματολογικών διαταραχών. Ο τοκετός αποτελεί αναμφισβήτητα τη ριζική θεραπεία της προεκλαμψίας. Τα κριτήρια για τον τοκετό βασίζονται σε δύο, συχνά συγγενικούς παράγοντες, την ηλικία κύησης τη στιγμή της διάγνωσης (και το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου) και τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας. Για την επιλογή του χρόνου τερματισμού της κύησης λαμβάνονται υπ' όψιν οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβρυο, η ηλικία κύησης και η σοβαρότητα της υπερτασικής νόσου. Σε ήπια αρτηριακή υπέρταση, χωρίς άλλες επιπλοκές, ο τοκετός μπορεί να προγραμματιστεί σε ηλικία κύησης >37 εβδομάδων. Σε κάθε περίπτωση δεν θα πρέπει να καθυστερεί πέρα των 40 εβδομάδων. Σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας, ο τοκετός μπορεί να προγραμματιστεί σε ηλικία κύησης περίπου 34 εβδομάδων ή επί σχετικών ενδείξεων ακόμη και νωρίτερα.

Εάν η διαστολική αρτηριακή πίεση υπερβαίνει τα 110 mm Hg χορηγείται αντιυπερτασική αγωγή. Φάρμακο εκλογής θεωρείται η λαβεταλόλη ενώ εναλλακτικά χορηγούνται υδραλαζίνη και νιφεδιπίνη. Η χορήγηση θεικού μαγνησίου συνιστάται για την πρόληψη εμφάνισης ή υποτροπής σπασμών και σε σπάνιες περιπτώσεις για την αντιμετώπιση τους.<sup>(72)</sup>

Παρόλο που ο τοκετός είναι η μόνη αποτελεσματική θεραπεία για την προεκλαμψία και παρά το γεγονός ότι τα κλινικά συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε ώρες μετά τον τοκετό, ο κίνδυνος των επιπλοκών εμμένει για αρκετό διάστημα μετά τον τοκετό. Η προεκλαμψία σχετίζεται με μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνητότητα. Σχεδόν το 20% των γυναικών με προεκλαμψία αναπτύσσουν υπέρταση ή μικροαλβουμινουρία κατά τη

διάρκεια του μακρόχρονου follow-up. Είναι ακόμη δυνατόν η προεκλαμψία να εκδηλωθεί πρώτη φορά στην πρώιμη περίοδο της λοχείας.

Έρευνες που ασχολήθηκαν με την πρόληψη της προεκλαμψίας, χρησιμοποίησαν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Ο αγγειόσπασμος και η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης που παρατηρούνται στη προεκλαμψία, οφείλονται εν μέρει στη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στη θρομβοξάνη-A2 και στην προστακυκλίνη. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης στην κύηση, αναστέλλει την παραγωγή θρομβοξάνης-A2 στα αιμοπετάλια μεταβάλλοντας την ισορροπία υπέρ της προστακυκλίνης.<sup>(98)</sup>

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από ευρείας κλίμακας τυχαιοποιημένη μελέτη η καθημερινή χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης <16 εβδομάδες κύησης σε εγκύους με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας δρα προστατευτικά και σχεδόν εκμηδενίζει την πιθανότητα εμφάνισης της επιπλοκής. Η ίδια μελέτη αναφέρει πως η χορήγηση ασπιρίνης μετά τις 16 εβδομάδες κύησης δεν είναι αποτελεσματική και δεν μειώνει τον κίνδυνο σε εγκύους υψηλού κινδύνου.

Για την πρόληψη της προεκλαμψίας χρησιμοποιήθηκε επίσης ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία αποδείχθηκε χρήσιμη σε γυναίκες με ιστορικό νεφρικής νόσου, θρομβοφιλίας ή προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση.<sup>(76)</sup>

## **1.4 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ**

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ορίζεται ως παθολογική μείωση του ρυθμού εμβρυικής ανάπτυξης που καταλήγει σε ένα έμβρυο το οποίο δεν έχει την αναμενόμενη ανάπτυξη σύμφωνα με την ηλικία κύησης και το οποίο διατρέχει κίνδυνο αυξημένης περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι η ανικανότητα του εμβρύου να διατηρήσει τον αναμενόμενο ρυθμό ανάπτυξης ανεξάρτητα αν το βάρος του είναι κάτω από τη 10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Όταν η ανάπτυξη του εμβρύου είναι κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση τότε ίσως να μπορεί να θεωρηθεί πραγματική ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Σύμφωνα με το αμερικανικό κολέγιο γυναικολόγων και μαιευτήρων American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ορίζεται ως το έμβρυο που αποτυγχάνει να έχει τον αναμενόμενο ρυθμό ανάπτυξης.<sup>(1)</sup>

### **1.4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Πολλές φορές οι όροι ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR) και μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) συγχέονται και για αυτό το λόγο διευκρινίζεται ότι ο όρος μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) αναφέρεται σε έμβρυο του οποίου το εκτιμώμενο βάρος είναι κάτω από τη 10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Από το σύνολο των μικρών για την ηλικία κύησης (SGA) εμβρύων το 40% είναι υγιή, 20% είναι μικρά εξαιτίας χρωμοσωμικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και 40% διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου και σχετίζονται με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης αποτελεί κύριο πρόβλημα στην περιγεννητική ιατρική, είναι η δεύτερη αιτία θανάτου μετά την προωρότητα. 52% των ανεξήγητων ξαφνικών θανάτων

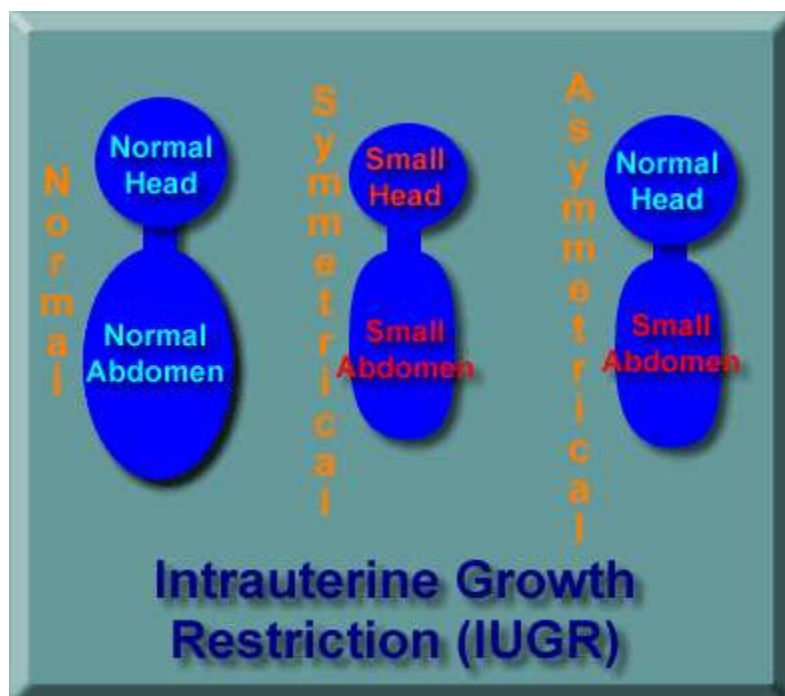
των εμβρύων συσχετίζονται με ανάπτυξη IUGR. 10% των περιπτώσεων περιγεννητικής θνησιμότητας στην Ευρώπη είναι αποτέλεσμα μη διαγνωσμένης IUGR. Η επίπτωση της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης είναι 8% στον γενικό πληθυσμό. Η καθυστέρηση της ανάπτυξης υποδεικνύει έναν παθολογικό περιορισμό του γενετικού δυναμικού ανάπτυξης. Σαν αποτέλεσμα, τα έμβρυα με καθυστέρηση ανάπτυξης εμφανίζουν σημεία εμβρυικής δυσχέρειας (ανώμαλες Doppler μελέτες, ελαττωμένο όγκο αμνιακού υγρού).<sup>(2)</sup>

### **Φάσεις ενδομήτριας ανάπτυξης**

Οι Lin και Santolaya-Forgas (1998) περιέγραψαν τρεις διαδοχικές φάσεις ανάπτυξης των κυττάρων στο έμβρυο:

- Η Πρώτη Φάση περιγράφεται σαν *φάση της κυτταρικής υπερπλασίας*. Στην διάρκεια αυτής της φάσης συμβαίνει ταχεία αύξηση του αριθμού των κυττάρων στις πρώτες 16 εβδομάδες της εμβρυικής ζωής. Στη συνέχεια, η αύξηση του αριθμού των κυττάρων συμβαίνει με πιο αργό ρυθμό και παρουσιάζει ελάχιστη μόνο αύξηση μετά την 32η εβδομάδα της κύησης.
- Η Δεύτερη Φάση, ή *φάση της σύγχρονης υπερτροφίας και υπερπλασίας*, συμβαίνει μεταξύ της 16ης και της 32ης εβδομάδας της εμβρυικής ζωής. Στη διάρκεια αυτής της περιόδου παρατηρείται προοδευτική ελάττωση του ρυθμού της κυτταρικής υπερπλασίας μαζί με προοδευτική αύξηση του κυτταρικού μεγέθους.
- Η τελευταία φάση χαρακτηρίζεται σαν *φάση κυτταρικής υπερτροφίας*, εκτείνεται από την 32η εβδομάδα μέχρι τη γέννηση και τη διακρίνει ταχεία αύξηση του κυτταρικού μεγέθους.

Τα έμβρυα με IUGR υποδιαιρούνται σε δύο ομάδες, εκείνα με συμμετρικού τύπου υπολειπόμενη ανάπτυξη και εκείνα με ασύμμετρου τύπου υπολειπόμενη ανάπτυξη.



Εικόνα 17 Ταξινόμηση IUGR

Προσβολή του εμβρύου στη διάρκεια της πρώτης φάσης οδηγεί σε συμμετρικού τύπου υπολειπόμενη αύξηση αφού το πρωτοπαθές αποτέλεσμα είναι η ελάττωση του αριθμού των κυττάρων. Η ανάπτυξη τόσο της κεφαλής όσο και της κοιλιάς του εμβρύου επιβραδύνονται συμμετρικά. Αυτά τα νεογνά συνήθως δεν παρουσιάζουν περιγεννητική υποξία. Παρόλα αυτά, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία λόγω της ελάττωσης του συνολικού αριθμού των κυττάρων του εγκεφάλου.<sup>(3,4)</sup>

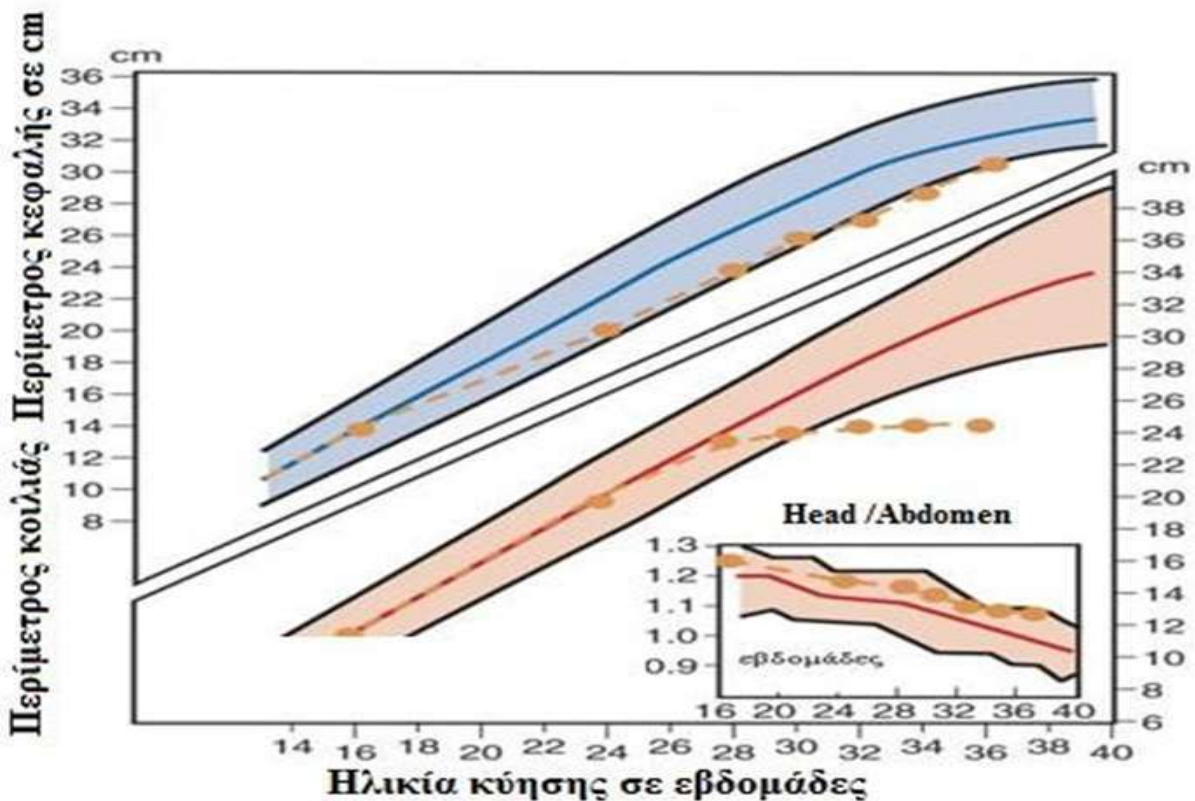
Προσβολή στη διάρκεια της τρίτης φάσης είναι συνήθως αποτέλεσμα μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας, και καταλήγει σε ασύμμετρη καθυστέρηση της ανάπτυξης αφού, στη διάρκεια αυτής της φάσης, πιστεύεται ότι συμβαίνει η μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους. Αυτή η



καθυστερημένη προσβολή εμποδίζει την κυτταρική υπερπλασία και τελικά προκαλεί δυσανάλογη ελάττωση του μεγέθους της κοιλιάς του εμβρύου σε σχέση με αυτό της κεφαλής του.<sup>(5,6)</sup>

A. Συμμετρικού τύπου (Συμμετρική IUGR – Type I) (20-30%)

Στα έμβρυα αυτά, όλες οι προγεννητικές υπερηχογραφικές μετρήσεις είναι μικρότερες του φυσιολογικού (αμφιβρεγματική διάμετρος, περίμετρος κεφαλής, περίμετρος κοιλιάς, μήκος μηριαίου οστού) και η καθυστέρηση της ανάπτυξης παρατηρείται νωρίς (αρχές δευτέρου τριμήνου). Όλες οι χρονικά διαδοχικές υπερηχογραφικές μετρήσεις βάρους βρίσκονται κάτω από τα φυσιολογικά όρια σχεδόν από το τέλος του πρώτου τριμήνου και μέχρι το τέλος της κύησης. Μόνο ίσως οι μετρήσεις CRL μέχρι την 8<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> εβδομάδα συμβαδίζουν με την τελευταία έμμηνο ρύση. Έκτοτε, το έμβρυο μετράται συνολικά ως ένα μικρότερο έμβρυο από την πραγματική ηλικία κύησης.

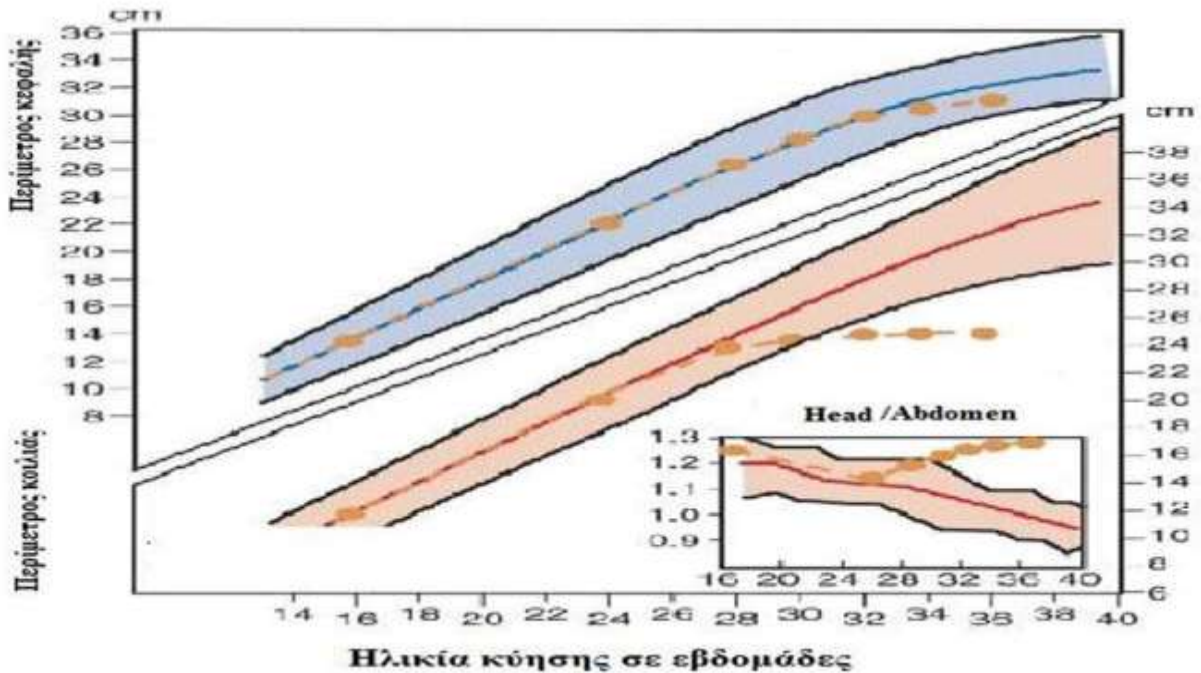


Εικόνα 18 Συμμετρική ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Το πηλίκο της περιμέτρου κεφαλής προς την περίμετρο κοιλιάς (λόγος HC/AC) ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης.

**B. Ασύμμετρου τύπου (Συμμετρική IUGR – Type II) (70-80%)**

Σε αυτήν την κατηγορία, η κοιλιά του εμβρύου είναι μικρότερη από το κεφάλι του και η καθυστέρηση της ανάπτυξης γίνεται σχετικώς αργά (αρχές τρίτου τριμήνου). Το κεφάλι έχει ήδη αναπτυχθεί, ενώ η κοιλιά λόγω της εξάντλησης του γλυκογόνου του ήπατος (υποθρεψία) δεν αναπτύσσεται με τον ίδιο ρυθμό. Στην πραγματικότητα, σε συνθήκες κακής πλακουντιακής λειτουργίας κατά τις οποίες η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο αναπτυσσόμενο έμβryo είναι ανεπαρκής, υπάρχει μια αντιρρόπηση εκ μέρους του εμβρύου, που αποσκοπεί στην εκλεκτική προώθηση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στον εγκέφαλο, σε βάρος του υπολοίπου

σώματος. Έτσι, η κεφαλή αναπτύσσεται σχεδόν φυσιολογικά, ενώ το υπόλοιπο σώμα είναι μικρότερων διαστάσεων. Έχει συνήθως όψιμη έναρξη (25<sup>η</sup>-30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης).



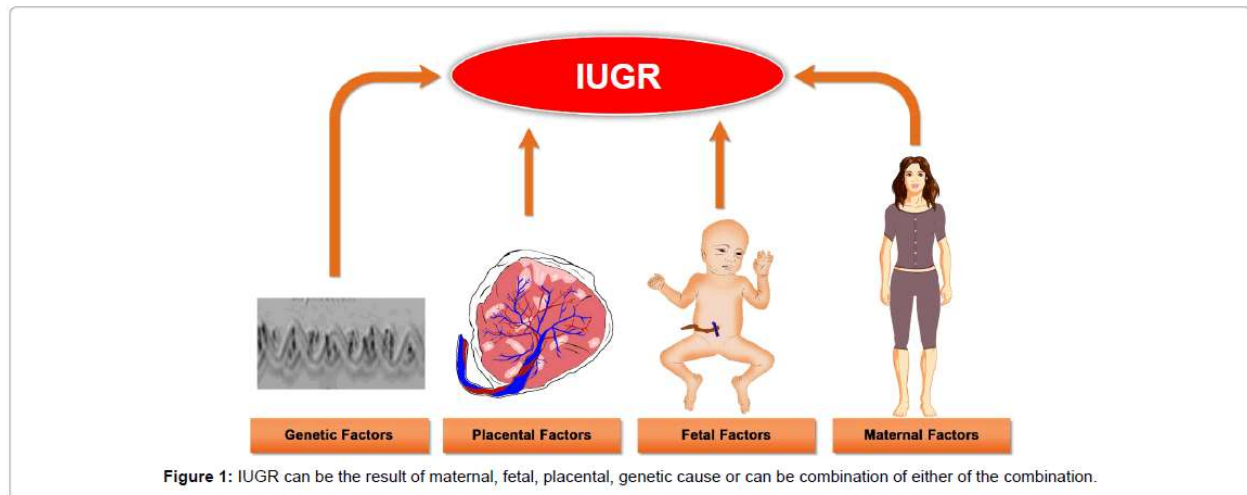
Εικόνα 19 Ασύμμετρη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Το πηλίκο της περιμέτρου κεφαλής προς την περίμετρο κοιλιάς αυξάνεται.

Η ασύμμετρη βραδύτητα ανάπτυξης είναι η περισσότερο συνήθης μορφή. Αυτά τα νεογνά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής υποξίας και άλλων επιπλοκών αλλά, η μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους, με την κατάλληλη αντιμετώπιση, είναι καλή.

#### 1.4.2 ΑΙΤΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης στο μεγαλύτερο ποσοστό δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί, ούτε το αίτιό της να καθοριστεί. Τα αίτια, λοιπόν, της ενδομήτριας καθυστέρησης

ανάπτυξης διακρίνονται σε τρεις μεγάλες ομάδες, εμβρυικά, αίτια από τη μητέρα και αίτια από τον πλακούντα.<sup>(7)</sup>



Εικόνα 20 Αίτια ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης εμβρύου

### 1.4.2.1 Εμβρυικά αίτια

#### A) Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Τα γενετικά αίτια είναι υπεύθυνα για το 5-20% των IUGR, ειδικά το πρώιμης έναρξης. Η πιο συχνή διαταραχή σε έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι η τρισωμία 18. Γενικότερα οι τριπλοειδίες παρατηρούνται συνήθως στο δεύτερο τρίμηνο ενώ οι ανευπλοειδίες, οι ελλείψεις και οι μεταθέσεις στο τρίτο τρίμηνο. Οι τριπλοειδίες συσχετίζονται με την πρώιμη

έναρξη συμμετρικού τύπου ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και τα περισσότερα από αυτά τα έμβρυα πεθαίνουν πριν το τρίτο τρίμηνο.

Το σύνδρομο Turner (XO) και το σύνδρομο Klinefelter συσχετίζονται με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη.

### B) Συγγενείς ανωμαλίες

Οι συγγενείς ανωμαλίες αφορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, το γαστρεντερικό σύστημα (διαφραγματοκήλη), το ουροποιητικό σύστημα (νεφρική αγενεσία ή δυσπλασία), σκελετικές δυσπλασίες και ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος (ομφαλοκήλη, γαστρόσχιση). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται και η ανεγκεφαλία και η μονήρης ομφαλική αρτηρία. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις σχετίζονται με IUGR.

### Γ) Συγγενείς λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις είναι υπεύθυνες για λιγότερο από το 5% των IUGR εμβρύων. Οι πιο συχνές συγγενείς λοιμώξεις που προσβάλλουν το έμβρυο είναι λοιμώξεις από τον ιό της ερυθράς, τον κυτταρομεγαλοϊό, τους ερπητοϊούς, το τοξόπλασμα, τη σύφιλη και τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Η μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο γίνεται συνήθως μέσω του πλακούντα μετά από κυκλοφορία του ιού ή του μικροοργανισμού στο αίμα της μητέρας.

Ο κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus-CMV) είναι ο συχνότερος παθογόνος μικροοργανισμός που ευθύνεται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, πέρα από τις γνωστές εμβρυϊκές ανωμαλίες που μπορεί να προκαλέσει (μικροκεφαλία, αμφιβληστροειδοπάθεια κ.λ.π.).

Ο μηχανισμός με τον οποίον προκαλείται ο περιορισμός της ανάπτυξης είναι η άμεση κυτταρόλυση και η απώλεια της κυτταρικής λειτουργίας σε διάφορα όργανα του εμβρύου.<sup>(8)</sup>

Ενώ υποστηρίχτηκε ότι το τοξόπλασμα ευθύνεται για καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR), πέρα από τις γνωστές εμβρυϊκές ανωμαλίες που μπορεί να προκαλέσει (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια κ.λπ.), φαίνεται ότι η IUGR (και η μικροκεφαλία) δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της συγγενούς τοξοπλάσμωσης.<sup>(9)</sup>

Η ελονοσία στην κύηση έχει ως αποτέλεσμα το χαμηλό βάρος του εμβρύου δευτερογενώς λόγω κακής οξυγόνωσης και ανεπαρκούς μεταφοράς θρεπτικών στο έμβρυο, ως αποτέλεσμα της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της πλακουντιακής ελονοσίας που προκαλείται από απόφραξη των αγγείων του πλακούντα από ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν μολυνθεί από το πλασμώδιο.<sup>(10)</sup>

#### Δ) Σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (Twin – Twin Transfusion Syndrome TTS)

Το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο αποτελεί σοβαρή επιπλοκή των μονοχοριακών κυήσεων, παρουσιάζεται στο 10-15% των περιπτώσεων και συνδέεται με υψηλή, 56-100%, περιγεννητική θνησιμότητα. Ο Trespidi et al αναφέρουν σοβαρού βαθμού ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης σε ποσοστό 15% των επιζώντων διδύμων. Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται είναι αποτέλεσμα ενδοπλακουντιακών αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων, στις οποίες το αίμα παρεκκλίνει από το δίδυμο δότη στο δίδυμο δέκτη. Ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί στην ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης κατά το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο θεωρείται ότι είναι μια οξεία αιμοδυναμική διαταραχή μεταξύ των διδύμων, η οποία ακολουθείται από μια υποτασική περίοδο ή ενδομήτριο θάνατο που έχει ως συνέπεια την οξεία και σημαντική μεταφορά αίματος από το φυσιολογικό δίδυμο προς το υποτασικό δίδυμο ή νεκρό έμβρυο. Η μεταφορά του αίματος συνεχίζεται μέχρι να γίνει ισοδύναμη η αρτηριακή πίεση των διδύμων.<sup>(12)</sup>

#### **1.4.2.2 Παράγοντες από τον πλακούντα**

Ο πλακούντας είναι το όργανο που παρέχει διατροφή και αναπνευστική υποστήριξη, στοιχεία απαραίτητα για τη διατήρηση της ζωής του εμβρύου. Έχει εντοπιστεί υπερηχογραφικά ελάττωση της μάζας του πλακούντα στην πρώιμη βραδύτητα της εμβρυικής ανάπτυξης. Συνεπώς, οι ανωμαλίες της πλακουντοποίησης μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση της επιφάνειας του πλακούντα και να οδηγήσουν σε υπολειπόμενη καθυστέρηση ανάπτυξης.

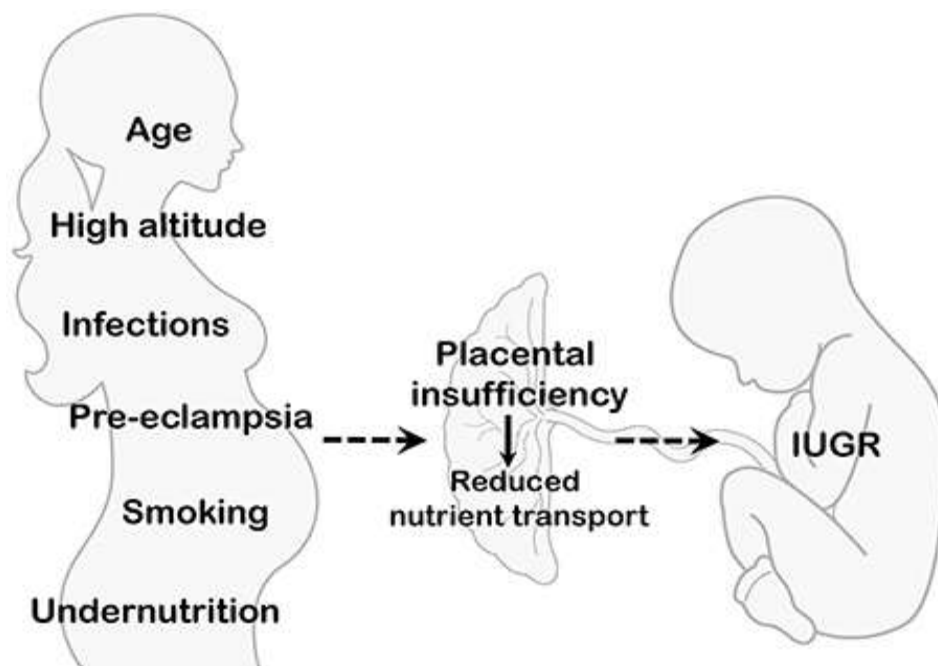
Η παθολογική εμφύτευση, όπως ο προδρομικός πλακούντας, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απόδοση θρεπτικών συστατικών προς το έμβρυο. Άλλες συχνές αιτίες IUGR από τον πλακούντα αποτελούν η αποκόλληση του πλακούντα, τα έμφρακτα του πλακούντα, τα αιμαγγείωματα του πλακούντα, η περιχαράκωση του πλακούντα, ο διεισδυτικός και στιφρός πλακούντας. Επίσης, σε πλακούντα με δακτυλιοειδές σχήμα φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου.<sup>(33)</sup>

Ο περιορισμένος μωσαϊκισμός του πλακούντα, η μονήρης ομφαλική αρτηρία και η υμενώδης έκφυση του πλακούντα μπορεί επίσης να καταλήξουν σε περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου.

Το χοριοαγγείωμα (καλοήθης αγγειακός όγκος του πλακούντα) μειώνει τη μητροπλακουντιακή ροή αίματος και ενοχοποιείται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου.<sup>(56)</sup>

#### **1.4.2.3 Μητρικά αίτια**

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται οι παράγοντες που σχετίζονται με τη μητέρα και προκαλούν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου.



Εικόνα 21: Μητρικοί παράγοντες που οδηγούν σε IUGR

Μελέτες έχουν συσχετίσει την ηλικία της μητέρας με το χαμηλό βάρος της γέννησης του νεογνού και ιδιαίτερα σε γυναίκες που βρίσκονται στα ηλικιακά άκρα της αναπαραγωγικής περιόδου. Οι Strobino et al. δε συμμερίζονται την παραπάνω άποψη αφού η μελέτη τους δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση της ηλικίας της μητέρας και του χαμηλού βάρους γέννησης, αλλά αναφέρουν κάποιους παράγοντες κινδύνου όπως η εθνικότητα, η οικονομική κατάσταση, το ύψος και το βάρος της μητέρας και η ηλικία εμμηναρχής. Η εθνικότητα της μητέρας, το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και η χώρα διαβίωσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για IUGR, λόγω χειρότερων συνθηκών διαβίωσης, διατροφής και προγεννητικής φροντίδας.<sup>(73)</sup>

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι όταν η κυοφορούσα μητέρα υποσιτίζεται ή υπερσιτίζεται είναι δυνατό να επηρεαστεί δυσμενώς τόσο η ανάπτυξη του εμβρύου όσο και η



γονιδιακή του αποτύπωση, γεγονός που οδηγεί και σε υψηλό κίνδυνο χρόνιων ασθενειών στην ενήλικη ζωή. Ο μητρικός υποσιτισμός ή υπερσιτισμός έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της μεταφοράς δια μέσου του πλακούντα ουσιών, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη πλακουντιακή αγγειογένεση και ανάπτυξη, ελαττωμένη εμβρυοπλακουντιακή αιματική ροή, περιορισμένη προσφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο και τελικά σε υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη.<sup>(75)</sup>

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση προκαλεί εγκεφαλικές βλάβες στο έμβρυο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και όταν καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες αλκοολικό σύνδρομο του εμβρύου. Το αλκοόλ δρα ως τερατογόνο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, 9<sup>η</sup> - 11<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Καταστρέφει κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα, αυξάνει την παραγωγή θρομβοξάνης και μειώνει τη μητροπλακουντιακή αιματική ροή. Δεν έχει καθοριστεί η ανώτερη “ασφαλής” ποσότητα οινοπνεύματος που θα μπορούσε να καταναλώνεται στη διάρκεια της κύησης.<sup>(77,78)</sup>

Το κάπνισμα έχει βλαπτική επίδραση στη φυσιολογική λειτουργία του πλακούντα και είναι λογικό αυτός ο επηρεασμός να είναι ανάλογος με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται. Το κάπνισμα προκαλεί συμμετρικού τύπου IUGR διότι εκτός από μείωση του κορεσμού του οξυγόνου προκαλεί και διαταραχή της μητροπλακουντιακής αιματικής ροής. Βλάπτονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα του πλακούντα και των αγγείων του ομφάλιου λώρου ενώ ταυτόχρονα παράγονται τοξικά προϊόντα για το έμβρυο κυρίως εξαιτίας της νικοτίνης, του μονοξειδίου του άνθρακα και του καδμίου. Οι Bouhours - Nouet βρήκαν ότι το κάπνισμα οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων του πλακούντα.<sup>(79,80)</sup>

Ένας άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με το IUGR είναι το υψηλό υψόμετρο. Γυναίκες που διαμένουν σε περιοχές υψηλού υψομέτρου εκτίθενται σε χρόνια υποξία και αυτό έχει ως αποτέλεσμα χαμηλό βάρος γέννησης.<sup>(81)</sup>

Μικρό μεσοδιάστημα μεταξύ κύσεων επίσης συσχετίζεται με IUGR. Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και η υπογονιμότητα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για IUGR.<sup>(82)</sup>

Πολλές άλλες νοσογόνες καταστάσεις της μητέρας σχετίζονται με IUGR. Η μητρική νόσος που προϋπάρχει της εγκυμοσύνης επηρεάζει φυσικά την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Η υπερτασική νόσος της κύησης είναι η συχνότερη παθολογική κατάσταση της μητέρας που ευθύνεται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις που παρατηρούνται στα σπαιοειδή αγγεία σε αυτή την κατάσταση συντελούν στη μειωμένη οξυγόνωση του εμβρύου με συνέπεια την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.<sup>(83)</sup>

Χρόνια συστηματικά νοσήματα όπως κολλαγονώσεις, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος σχετίζονται με IUGR. Επίσης, η μητρική φαινυλκετονουρία στη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (εκτός από τον κίνδυνο αυτόματης έκτρωσης, τερατογένεσης, διανοητικής καθυστέρησης, μικροκεφαλίας κ.λπ.) σε γυναίκες με ελεύθερη διαίτα πριν από τη σύλληψη. Η φαινυλκετονουρία είναι κληρονομικό μεταβολικό νόσημα, κληρονομούμενο με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα που είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (το γονίδιο του οποίου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12), που μετατρέπει τη φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη, και έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης που ασκεί τοξική δράση, ιδίως στον εγκέφαλο.

Ασθενείς με πνευμονολογικά νοσήματα όπως βρογχικό άσθμα και βρογχιεκτασία παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου. Ο παθογενετικός μηχανισμός της δημιουργίας ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης που εμπλέκεται και σε αυτές τις περιπτώσεις όπως και στην προεκλαμψία σχετίζεται σε ελαττωμένη λειτουργία του πλακούντα εξαιτίας είτε αγγειακών βλαβών είτε διαταραχών του πηκτικού μηχανισμού.<sup>(84)</sup>

Υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες που εξετάζουν τη σχέση των επιμέρους θρομβοφιλικών παραγόντων με τις διάφορες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Η διασύνδεση της θρομβοφιλίας με την ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι τεκμηριωμένη. Το ερώτημα που συνήθως προκύπτει είναι κατα πόσο πιθανό είναι για μια γυναίκα με κάποιον ή κάποιους θρομβοφιλικούς παράγοντες να παρουσιάσει ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου στην εγκυμοσύνη. Μελέτες έδειξαν ότι μητέρες με συγκεκριμένο πολυμορφισμό του ενζύμου MT-HFR δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.<sup>(85)</sup>

Είδος θρομβοφιλίας	IUGR – Αναλογία πιθανοτήτων
Ομοζυγωτία Leiden	4.6 (0.2–115.7)
Ετεροζυγωτία Leiden	2.7 (0.6–12.1)
Ετεροζυγωτία Μετάλλαξης Προθρομβίνης	2.9 (0.6–13.7)
Ομοζυγωτία MT-HFR	1.2 (0.8–1.8)
Υπερομοκυστεϊναιμία	Δεν Υπάρχουν Στοιχεία
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	Δεν Υπάρχουν Στοιχεία
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	Δεν Υπάρχουν Στοιχεία
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Δεν Υπάρχουν Στοιχεία
Επίκτητη Αντίσταση Στην Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C	Δεν Υπάρχουν Στοιχεία
Αντισώματα Καρδιολιπίνης	6.9 (2.7–17.7)

Πίνακας 4: *Αναλογία πιθανοτήτων για IUGR ανάλογα με το είδος θρομβοφιλίας (Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al: Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. Br J Haematol 132:171, 2005)*

Γυναίκες με ιστορικό αιμοσφαιροπαθειών εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για γέννηση ενός IUGR νεογνού.

Τα χαμηλού βάρους νεογνά φάνηκε να σχετίζονται με τη φυσική κακοποίηση της εγκύου από τον σύντροφό της ακόμα και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον τόκο, το κάπνισμα και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης που σχετιζόταν με την άσκηση βίας στη διάρκεια της κύησης συνεπαγόταν χαμηλό βάρος γέννησης (μικρότερο κατά 120-180 g περίπου). Ωστόσο, από πρόσφατη έρευνα, δεν φάνηκε η άσκηση βίας (πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης) να σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό επηρεασμό του ποσοστού των μικρών για την ηλικία κύησης εμβρύων-νεογνών.<sup>(87-90)</sup>

Τέλος, υπάρχουν κάποια φάρμακα που ενοχοποιούνται για καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου. Η μεθοτρεξάτη και οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος είναι κλασικά παραδείγματα φαρμακευτικών ουσιών που μπορούν να προκαλέσουν καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, παράλληλα με τις τερατογόνους επιδράσεις τους στο έμβryo. Η φαινυτοΐνη (5,5 διφαινυλυδαντοΐνη), που αποτελεί κλασικό φάρμακο σε όλες τις μορφές εστιακής επιληψίας, ανάμεσα σε άλλα, μπορεί να συνεπάγεται κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (όπως μικροκεφαλία), υποπλασία των περιφερικών φαλάγγων των δακτύλων και των νυχιών και υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη. Επίσης, το βαλπροϊκό οξύ (ΒΟ), που ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιληψίας petit mal και των γενικευμένων τονικοκλονικών και μυοκλονικών παροξυσμικών

κρίσεων, σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης σε συνδυασμό με καθυστέρηση της ανάπτυξης.<sup>(91-93)</sup>

### **1.4.3 ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ IUGR ΕΜΒΡΥΩΝ**

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα IUGR έμβρυα εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο δυσμενών βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων εκβάσεων. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης αυξάνει τον κίνδυνο για περιγεννητική ασφυξία, πρόωρο τοκετό και κινδύνους που σχετίζονται με αυτόν, όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Σε έρευνα σε πειραματόζωα, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης δε φάνηκε να προδιαθέτει σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα.<sup>(94)</sup>

Αυτά τα νεογνά εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση χαμηλού Apgar score, χαμηλού PH ομφαλικής (κάτω του 7), ανάγκη διασωλήνωσης, επιληπτικές κρίσεις, σήψη και νεογνικό θάνατο. Σε αρκετά νεογνά παρατηρούνται επίσης υπογλυκαιμία, υποθερμία, πολυκυτταραιμία και υπερχολερυθριναιμία.<sup>(95)</sup>

Οι επιπτώσεις του IUGR συχνά επηρεάζουν τόσο την παιδική όσο και την ενήλικη ζωή. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ανευρίσκεται αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης, καθυστέρησης της ανάπτυξης, χαμηλού αναστήματος και νευροαναπτυξιακής καθυστέρησης. Στην ενήλικη ζωή, οι ασθενείς που ήταν IUGR φαίνεται να εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού και μεταβολικού συνδρόμου. Έχουν προταθεί θεραπευτικά σχήματα με αυξητική ορμόνη ή IGF-1.<sup>(96)</sup>

#### 1.4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Η αρχική διάγνωση της υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου προϋποθέτει να γνωρίζουμε με βεβαιότητα την ηλικία κύησης και να χρησιμοποιούμε όσο γίνεται “αποδοτικότερα” τις μετρήσεις μας. Η διάγνωση της υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου συμπεραίνεται μετά από σύγκριση των μετρήσεων του συγκεκριμένου εμβρύου με φυσιολογικές τιμές αντίστοιχης ηλικίας κύησης. Η προγεννητική διάγνωση της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης βασίζεται στην σειριακή υπερηχογραφική μέτρηση του βάρους του εμβρύου.

Η υπερηχογραφική βιομετρία του εμβρύου είναι πλέον ο χρυσός κανόνας για την εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι μετρήσεις που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι η αμφιβρεγματική διάμετρος, περίμετρος κεφαλής, κοιλιακή περιφέρεια και το μήκος του μηρού. Ο πιο ευαίσθητος δείκτης των συμμετρικών και ασύμμετρων IUGR είναι η κοιλιακή περιφέρεια, η οποία έχει μια ευαισθησία πάνω από 95%, αν η μέτρηση είναι κάτω από την 2,5<sup>η</sup> εκατοστιαία.

Η κλινική αξιολόγηση των περιπτώσεων ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου βασίζεται κυρίως στη μέτρηση της απόστασης από την ηβική σύμφυση μέχρι τον πυθμένα της μήτρας.

Τα 3 πιο αξιόπιστα προγνωστικά υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση της IUGR είναι η αύξηση του κλάσματος HC/AC, η τοποθέτηση του εκτιμώμενου βάρους του εμβρύου κάτω από τη 10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση και η ελάττωση του όγκου του αμνιακού υγρού.

Οι μέθοδοι εκτίμησης της κατάστασης του εμβρύου που εμφανίζει καθυστέρηση της ανάπτυξης περιλαμβάνουν τον υπερηχογραφικό έλεγχο, την εκτίμηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού, το NST, το βιοφυσικό προφίλ και το Doppler.<sup>(97)</sup>

Ειδικότερα η εξέταση Doppler εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εμβρύων με καθυστέρηση της ανάπτυξης και η ομφαλική αρτηρία εξετάζεται συχνά με την τεχνική αυτή. Σε πλακουντιακή ανεπάρκεια διαπιστώνεται αύξηση των πλακουντιακών αντιστάσεων (με συνέπεια μείωση της αιματικής ροής) με αύξηση του λόγου S/D (συστολικό κύμα/διαστολικό κύμα). Σε πολύ σοβαρές μορφές ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί να υπάρχει εξαφάνιση του διαστολικού κύματος ή ακόμα και αναστροφή του. Χαρακτηριστικές, επίσης, σε IUGR έμβρυα μητροπλακουντιακής προέλευσης, είναι οι μειωμένες αγγειακές αντιστάσεις στον εγκέφαλο λόγω της “προστατευτικής” κυκλοφορικής προσαρμογής ώστε ο εγκέφαλος να προμηθεύεται επαρκή ποσότητα οξυγόνου σε βάρος άλλων οργάνων. Η προσαρμογή αυτή χαρακτηρίζεται από αντισταθμιστική πτώση του δείκτη αντίστασης κατά την εξέταση Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Γενικά, φαίνεται ότι οι παθολογικές μετρήσεις της ομφαλικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι προγνωστικός παράγοντας για τη σοβαρότητα της περιγεννητικής νοσηρότητας.<sup>(112)</sup>

## 1.5 ΜΕΘΟΔΟΙ

Υπάρχουν δύο ειδών βιοδείκτες: οι βιοχημικοί και οι βιοφυσικοί. Η τροφοβλαστική διήθηση μπορεί να μετρηθεί κυρίως με βιοφυσικούς δείκτες (Doppler υπέρηχος) ή με βιοχημικούς δείκτες (VEGF, PIGF, IGFBP, PAPP-A, HLA-G κτλ).

### 1.5.1 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι βιοχημικοί δείκτες είναι δυνατόν να επιτρέψουν την κατηγοριοποίηση των διαφόρων προεκλαμπτικών ασθενών, ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την έκβαση της εγκυμοσύνης και να βελτιώσουν έτσι την κλινική αντιμετώπισή της. Οι βιοχημικοί δείκτες είναι δυνατόν να προβλέψουν από πολύ νωρίς προεκλαμπτικές ασθενείς ακόμη και σε ασυμπτωματικές εγκυμοσύνες. Οι βιοδείκτες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρόωρη ανίχνευση, διάγνωση και πρόβλεψη ανάπτυξης προεκλαμψίας αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ				
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ	1 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ	2 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ	ΕΚΔΗΛΩΜΕΝΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ
sFtl-1	-	↑	↑	sEng, PIGF, VEGF, Υπέρηχος
sEng	-	↑	↑	sFtl-1, PIGF, Υπέρηχος
PIGF	↓	↓	↓	sEng, sFtl-1
Πλακουντιακή πρωτεΐνη 13 (placental protein 13,PP-13)	↓	↑	↑	Υπέρηχος
P-σελεκτίνη	↑	↑	↑	Ακτιβίνη-A, sFtl1, άλλα μόρια προσκόλλησης
Ελεύθερο εμβρυικό DNA (Cellfree fetal DNA, CffDNA)	↑	↑	↑	Ινχιμπίνη-A
Ελεύθερο DNA (Cell free DNA)	-	-	↑	
Μεταλλοπρωτεάση ADAM 12	↓	-	-	



Πετραξίνη 3 (Petraxin 3, PTX3)	↑	↑	↑
PAPP-A	↓	↓	↓
Βισφατίνη	-	↑↓	↑↓
Αδρενομεδουλίνη (adrenomedulin, AM)	↑	↑	↑

Πίνακας 5: Βιοδείκτες για πρόβλεψη προεκλαμψίας

#### A) Αγγειογενετικοί (VEGF και PlGF) και αντιαγγειογενετικοί (sFlt-1 και sEng) παράγοντες

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη και καθώς αυτή εξελίσσεται, το μητρικό VEGF μειώνεται. Στις προεκλαμπτικές γυναίκες το VEGF είναι ακόμα πιο μειωμένο σε σύγκριση με τις έγκυες γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη. Παρομοίως τα επίπεδα του PlGF στον ορό του αίματος της εγκυμονούσας μειώνονται σημαντικά στο δεύτερο τρίμηνο, σε όσες γυναίκες ανέπτυξαν προεκλαμψία, συγκριτικά με αυτές με φυσιολογική εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Αντίθετα, οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες sFlt-1 και η διαλυτή ενδογλίνη (παράγοντες ανταγωνιστικοί των VEGF και PlGF) αυξάνονται στην προεκλαμψία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η sFlt1 αυξάνεται παθολογικά περίπου 5 εβδομάδες πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων της προεκλαμψίας.<sup>(102)</sup>

#### B) Πλακουντιακή πρωτεΐνη 13

Η πλακουντιακή αυτή πρωτεΐνη είναι μια από τις 50 γνωστές πρωτεΐνες του πλακούντα. Πρόκειται για μία δεσμευτική γλυκανών πρωτεΐνη, η οποία εκκρίνεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1983. Είναι σχετικά μικρή πρωτεΐνη με 139 αμινοξέα. Τα επίπεδα του ορού της PP-13 βραδέως αυξάνουν κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης αλλά εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα παρατηρούνται στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που πρόκειται να αναπτύξουν προεκλαμψία. Αυξημένα επίπεδα συγκεντρώσεις της PP-13 στον ορό εγκύων με προεκλαμψία ανευρέθη στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της

εγκυμοσύνης. Ο συνδυασμός PP-13 ορού με υπέρηχο μητριάας αρτηρίας στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχει ικανότητα πρόβλεψης της προεκλαμψίας περίπου 90%. Όταν όμως αυτός ο συνδυασμός γίνεται PP-13 και υπέρηχο αργότερα στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο (22-24 εβδομάδες) μειώνεται η ικανότητα πρόβλεψης.<sup>(103)</sup>

#### Γ) Σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A)

Είναι μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη η οποία παράγεται από την αναπτυσσόμενη τροφοβλάστη. Χαμηλά επίπεδα ορού PAPP-A (1628 αμινοξέα) έχουν ανευρεθεί και στο 1<sup>ο</sup> και στο 2<sup>ο</sup> και στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο σε γυναίκες με προεκλαμψία. Χαμηλά επίπεδα έχουν σχετιστεί και με άλλες εκβάσεις της κύησης, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης, ο πρόωρος τοκετός και ο ενδομήτριος θάνατος.<sup>(104)</sup>

#### Δ) Πετραξίνη – 3

Ανήκει στην ίδια οικογένεια με την πρωτεΐνη οξείας φάσεως-C (c-reactive protein, CRP). Αποτελείται από 381 αμινοξέα. Παράγεται από ποικίλους ιστούς. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης αυξάνεται σε διάφορους ιστούς. Μελέτες κατέδειξαν ότι σε περιπτώσεις γυναικών που θα αναπτύξουν προεκλαμψία στο μέλλον τα επίπεδα PTX3 αυξάνονται ακόμα περισσότερο και στα τρία τρίμηνα.<sup>(105)</sup>

#### Ε) Μεταλλοπρωτεάση ADAM 12

Ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών ADAM (A disintegrin και metalloproteinase 12), μια ομάδα πρωτεϊνών με διάφορες λειτουργίες. Τα επίπεδα ορού της μεταλλοπρωτεάσης ADAM 12 είναι μειωμένα σε γυναίκες με τρισωμία 21 και τρισωμία 18 και σε ανευλοειδίες. Σε ορισμένες μελέτες τα επίπεδα ορού της ADAM 12 ήταν σημαντικά μειωμένα σε γυναίκες που αργότερα ανέπτυξαν προεκλαμψία. Το αποτέλεσμα όμως αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε μια άλλη μελέτη.<sup>(106)</sup>

## Z) HCG

Υπάρχουν τουλάχιστον 15 μορφές ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Οι δύο βασικές για την εμφύτευση της βλαστοκύστης και την πλακουντιοποίηση είναι η κανονική HCG (regular HCG) και η υπεργλυκοζυλιωμένη HCG (h-HCG). Η κανονική HCG προκαλεί κυρίως αγγειογένεση και είναι αυξημένη στην προεκλαμψία, ενώ η h-HCG ευνοεί την κυτταροτροφοβλαστική διήθηση και είναι μειωμένη στην προεκλαμψία. Η μέτρηση αυτής γίνεται στα ούρα εγκύων και μπορεί να γίνει από την 12<sup>η</sup> -14<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.<sup>(107)</sup>

## H) Ινχιμπίνη A και Ακτιβίνη A

Αμφότερες είναι γλυκοπρωτεΐνες και μέλη της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (Transforming growth factor beta, TGFβ). Στην εγκυμοσύνη εκκρίνονται κυρίως από τον πλακούντα. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη αμφότερες οι ορμόνες αυξάνονται στο τρίτο τρίμηνο και στην προεκλαμψία τα επίπεδα αυξάνονται σημαντικότερα περίπου 10 φορές σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία σε σχέση με τα controls. Οι πυκνότητες της πρωτεΐνης ακτιβίνη A, ένα πεπτίδιο εξορμώμενο από τον πλακούντα, αυξανόταν στον ορό γυναικών με προεκλαμψία. Οι πυκνότητες της ινχιμπίνη A αυξανόταν στον ορό γυναικών με προεκλαμψία. Άλλοι ερευνητές δεν παρατήρησαν αύξηση της ινχιμπίνης A και ακτιβίνης A σε αρχικά στάδια εγκυμοσύνης και τελικά ανέπτυξαν προεκλαμψία. Σύμφωνα με μελέτες in vitro η ακτιβίνη A φαίνεται να αυξάνει την έκκριση της HCG, ενώ η HCG να διεγείρει την παραγωγή της ινχιμπίνης A. Αμφότερες ινχιμπίνη A και ακτιβίνη A μετρήθηκαν στις 15-19 και 21-25 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η ακτιβίνη A του ορού κρίθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματική στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ακτιβίνη A και η ινχιμπίνη A των ούρων βρέθηκε αυξημένη σε γυναίκες με προεκλαμψία. Στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης αμφότερες σε συνδυασμό με ανώμαλο Doppler της μητρικής αρτηρίας αναφέρθηκε να βοηθά

σημαντικά στην πρόγνωση.<sup>(108)</sup> Αντιθέτως, οι Davidson et al. βρήκαν αυξημένη ακτιβίνη A σε γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία, αλλά η ινχιμπίνη A δεν ήταν αυξημένη.<sup>(109)</sup>

### Θ) P- σελεκτίνη

Τα μόρια προσκόλλησης εκφράζονται πάνω στην επιφάνεια των τροφοβλαστικών κυττάρων διήθησης. Τα μόρια αυτά αντιδρούν με το εξωκυττάριο στρώμα στο φθαρτό και έτσι ελέγχεται η διείσδυση. Τα μόρια προσκόλλησης διακρίνονται σε 4 οικογένειες μια από αυτές είναι οι σελεκτίνες. Τα 3 μέλη αυτών είναι η E, P- L- σελεκτίνη. Από αυτές η P-σελεκτίνη χρησιμοποιήθηκε ως βιοδείκτης. Εκφράζεται από τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την ενεργοποίησή τους. Η P-σελεκτίνη αποπίπτει από τις κυτταρικές μεμβράνες των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Η προεκλαμψία συνοδεύεται από εκτεταμένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Η P-σελεκτίνη απελευθερούμενη από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ανευρίσκεται στο περιφερικό αίμα ασθενών με προεκλαμψία, σε αυξημένες ποσότητες. Αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης αντανακλούν την πρόωμη, ασυμπτωματική διαταραχή του μητρικού αγγειακού συστήματος.<sup>(110)</sup>

### Ι) CffDNA

Η αξία του ελεύθερου εμβρυικού DNA (Cell free fetal DNA, CffDNA) του μητρικού πλάσματος σαν δείκτης της προεκλαμψίας, πρωτοαναφέρθηκε από τον Lo et al. σε μια μικρή μελέτη με 20 προεκλαμπτικές γυναίκες και 20 άτομα της ομάδας ελέγχου (1999). Σε αυτή παρατηρήθηκαν στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο αυξημένα επίπεδα CffDNA περίπου 5 φορές υψηλότερα σε γυναίκες με προεκλαμψία. Το CffDNA φαίνεται να έχει κάποια προγνωστική αξία για την προεκλαμψία μεταξύ 20<sup>ης</sup> -25<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης.<sup>(111)</sup>

### K) Αντιπονεκτίνη

Είναι μια κυτταροκίνη προερχόμενη από το λιπώδη κύτταρα η οποία εμπλέκεται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και της οποίας τα επίπεδα είναι αντιστρόφως ανάλογα με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιστεύεται ότι τα χαμηλά επίπεδα ορού αντιπονεκτίνης συνοδεύονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας. Αντίθετα άλλοι ερευνητές έχουν βρει αυξημένα επίπεδα στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο σε γυναίκες με προεκλαμψία.<sup>(106)</sup>

### Λ) Απολιποπρωτεΐνη E

Ένας από τους μηχανισμούς της προεκλαμψίας είναι ο ανώμαλος μεταβολισμός των λιπιδίων ο οποίος συνοδεύεται από οξειδωτικό στρες. Η απολιποπρωτεΐνη E (Apolipoprotein E, ApoE) είναι ένα βασικό συστατικό των VLDLs. Το γονίδιο της ApoE εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει 3 ισομορφές (e2, e3, e4). Αυξημένα επίπεδα του αλληλομόρφου ApoE e2 ανευρέθησαν σε γυναίκες με προεκλαμψία συγκριτικά με την υγιή ομάδα ελέγχου.<sup>(100)</sup>

### M) AT1-AA

Είναι γνωστόν ότι στην προεκλαμψία αναπτύσσονται αυτοαντισώματα εναντίον του υποδοχέα AT1 (Autoantibodies against angiotensin II type I (AT1) receptors, AT1-AA). Τα AT1 αυτοαντισώματα είναι πολύ πιθανόν να είναι μια δευτερογενής απάντηση στην υποξία. Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν το σύνδεσμο μεταξύ αυτών των αντισωμάτων και την υπερπαραγωγή του sflT-1. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι AT1 αυτοαντισώματα υπήρχαν σε ασθενείς με προεκλαμψία αν και το sflT-1 πιο αυξημένο σε πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας. Τα AT1 αυτοαντισώματα φαίνεται να είναι καλύτερος δείκτης για προεκλαμψία η οποία αναπτύσσεται στο τέλος της κύησης. Η ρενίνη παραγόμενη από την παρασπειραματική συσκευή μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I. Αυτή με την επίδραση του μετατρεπτικού

ενζύμου μετατρέπεται σε AngII και αυτή προκαλεί αύξηση της πίεσεως. Η AngII έχει δύο τύπους. Ο τύπος I έχει AT1 υποδοχείς και ο τύπος II έχει AT2 υποδοχείς. Υπάρχει επίσης και ο AT1B2 ή B2 υποδοχέας βραδυκινίνης. Στην προεκλαμψία τα αυτοαντισώματα είναι εναντίον των AT1 υποδοχέων.<sup>(107)</sup>

## 1.5.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ IUGR

### A) Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη 16kDa που αποτελείται από 146 αμινοξέα, ανακαλύφθηκε το 1994 από τον Zhang et al. Η λεπτίνη είναι το προϊόν του ob γονιδίου, το οποίο εκφράζεται κατά κύριο λόγο από τον λιπώδη ιστό αλλά και από τον πλακούντα. Έχει βρεθεί ότι εντοπίζεται στη συγκυτιοτροφοβλάστη και τους εμβρυικούς υμένες. Η δράση της πραγματοποιείται όταν συνδεθεί με τους αντίστοιχους υποδοχείς (κεντρικούς και περιφερικούς) του υποθαλάμου, του λιπώδους ιστού, του ήπατος και των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα επίπεδα της εμβρυικής λεπτίνης παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το βάρος γέννησης και το εμβρυικό λίπος καθώς και με την περιεκτικότητα του νεογνικού σκελετού σε μέταλλα.<sup>(112)</sup>

### B) Γκρελίνη

Είναι ένα πεπτίδιο (28 αμινοξέα), συνδέτης του GH υποδοχέα. Παράγεται από το στόμαχο, την υπόφυση και τον πλακούντα και ειδικότερα από την συγκυτιοτροφοβλάστη και την κυτταροτροφοβλάστη. Η δράση του σχετίζεται με την αύξηση της όρεξης, τη λιπογένεση και γενικότερα την αύξηση του λιπώδους ιστού. Σε IUGR νεογνά παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γκρελίνης στο αίμα εξαιτίας της μειωμένης θρέψης. Παράλληλα τα νεογνά αυτά παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH).<sup>(97)</sup>

### Γ) Βισφατίνη

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 52kDa, η οποία έχει ινσουλινομιμική δράση, παράγεται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και από τον πλακούντα. Μελέτες σε IUGR νεογνά δείχνουν υψηλά επίπεδα βισφατίνης στο αίμα τους και στο αίμα της μητέρας.<sup>(88)</sup>

### Δ) IGF-1 ΚΑΙ IGF-2

Οι ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες IGF-1 και IGF-2 έχουν βρεθεί σε χαμηλά επίπεδα (στη συγκυτιοτροφοβλάστη και στο αίμα του ομφάλιου λώρου) στα περισσότερα βρέφη περιορισμένης ανάπτυξης. Νεογνά με IGF και IGFR1 μεταλλάξεις παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού IUGR συγκριτικά με νεογνά που έχουν διαταραχές της αυξητικής ορμόνης. Μεταλλάξεις του IGFR1 σχετίζονται με σοβαρού βαθμού IUGR όχι όμως με ανάπτυξη νευρολογικών ανωμαλιών στο βαθμό που παρατηρούνται σε μεταλλάξεις του IGF.<sup>(89)</sup>

## **1.5.3 ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

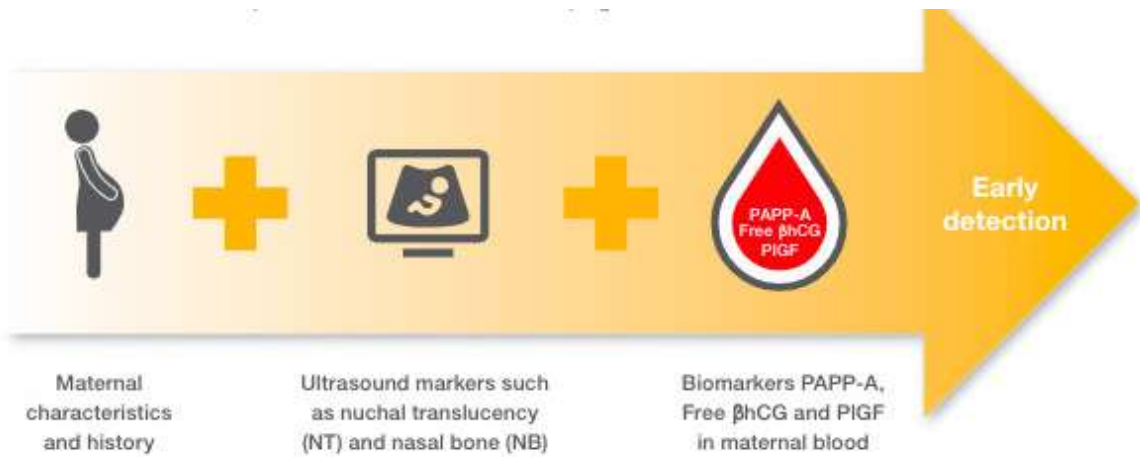
### Υπερηχογραφία Doppler της μητριαίας αρτηρίας

Στην προεκλαμψία, η μητροπλακουντιακή ροή αίματος μειώνεται και η αγγειακή αντίσταση αυξάνεται οφειλόμενη στις μη φυσιολογικές σπειροειδείς αρτηρίες (μειωμένος αυλός). Οι μετρήσεις κυματομορφών των μητριαίων αρτηριών έχουν χρησιμοποιηθεί σαν πρώιμο τεστ για τον έλεγχο πιθανούς ανάπτυξης προεκλαμψίας. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η πρώιμη διαστολική αιχμή (notch) μπορεί να επιμένει μέχρι τις 24-26 εβδομάδες κύησης. Όταν όμως γίνεται δεύτερο screening test στις 24 εβδομάδες στο οποίο η διαστολική αιχμή παραμένει, αυξάνεται η ειδικότητα του τεστ, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης προεκλαμψίας φαίνεται να αυξάνεται κατά 68 φορές. Γενικά, εγκυμοσύνες που χαρακτηρίζονται από ανώμαλο Doppler

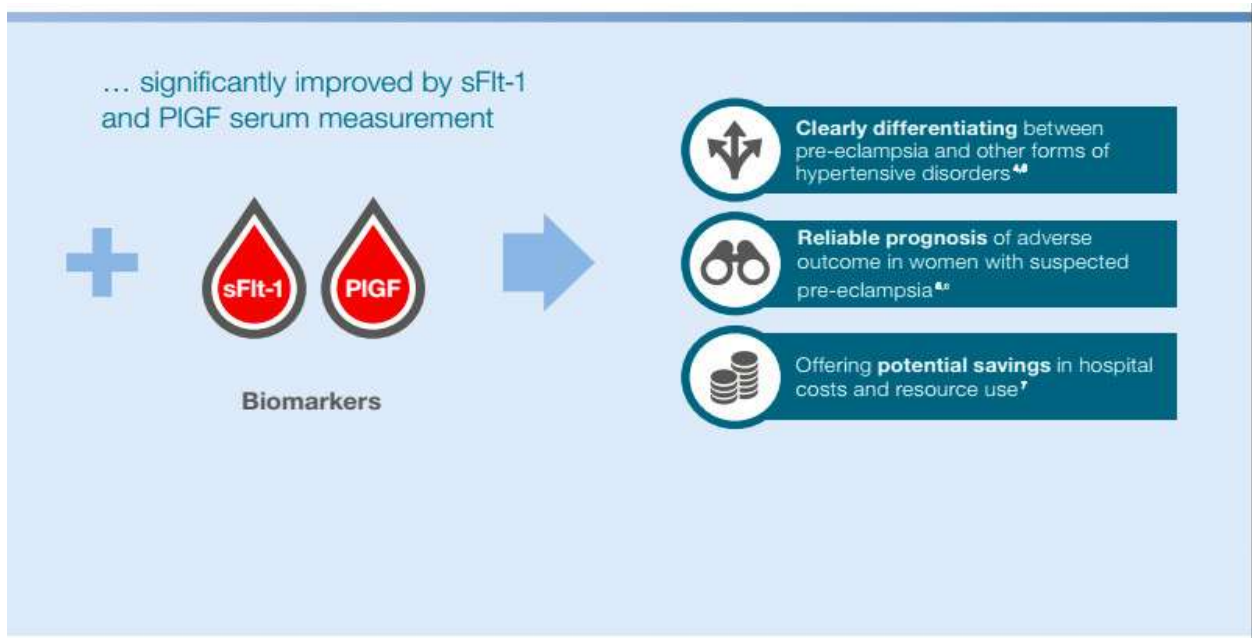
μητριάας αρτηρίας μετά τις 24 εβδομάδες κύησης συνοδεύονται από 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Πρόσφατα μάλιστα δεδομένα δείχνουν ότι 35% των ασθενών με ανώμαλες κυματομορφές των μητριάων αρτηριών θα αναπτύξουν προεκλαμψία. Παρ' όλα αυτά, η χρήση Doppler υπερηχογραφίας δε συστήνεται για έλεγχο ρουτίνας σε προεκλαμπτικές ασθενείς. Παρά ταύτα, μόνον ο συνδυασμός μετρήσεων των μητριάων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο και αγγειογενετικών ή άλλων παραγόντων όπως η PAPP-A, η ινχιμπίνη Α, η βHCG, και η PP-13 έχει βρεθεί ότι έχει αυξημένο δείκτη πρόγνωσης κυρίως όσον αφορά στην πρόιμη εμφάνιση προεκλαμψίας.

Συμπερασματικά, με τους βιοχημικούς ή βιοφυσικούς δείκτες εξετάζονται η τροφοβλαστική διήθηση με το PIGF, με το PAPP-A ή με το υπέρηχο Doppler, η πλακουντιακή υποξία με το sFtl 1 και VEGF, η πλακουντιακή λειτουργία με την ακτιβίνη και την ινχιμπίνη, η ενδοθηλιακή λειτουργία με το PAI-1, ενώ με την πρωτεομική θα μπορούσε να ελεγχθεί η προεκλαμψία καθ' ολοκληρίαν. Οι χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες δε θα μπορούσαν από μόνοι τους να προβλέψουν την προεκλαμψία επακριβώς. Ως εκ τούτου γίνεται συνδυασμός βιολογικών δεικτών π.χ ο συνδυασμός ινχιμπίνης Α και υπέρηχου μητριάας αρτηρίας έχει πρόγνωση προεκλαμψίας 43%. Ο συνδυασμός υπέρηχου μητριάας αρτηρίας με PIGF και sFtl-1 έχει 83%. Ο συνδυασμός υπέρηχου μητριάας αρτηρίας με PP13 και PAPP-A έχει 80%. Ο PAPP-A σε συνδυασμό με υπέρηχο μητριάας αρτηρίας έχει επιτυχία 47%. Όταν μητρικοί παράγοντες προστέθηκαν στο μοντέλο η επιτυχία πρόγνωσης της προεκλαμψίας πήγε στο 63%. Οι Nikolaidis et al.. έδειξαν ότι η PP13 και ο υπέρηχος μητριάας αρτηρίας έχει επιτυχία πρόγνωσης στο 90%.

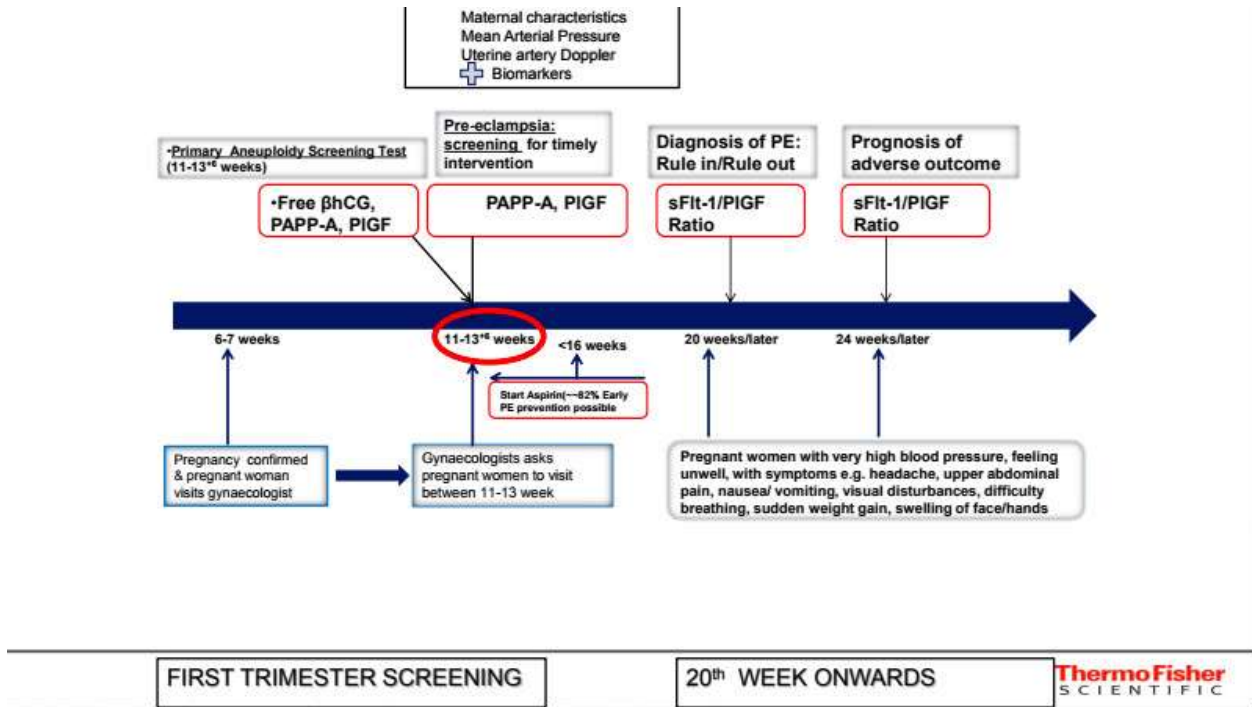




Εικόνα 22: Screening πρώτου τριμήνου για προεκλαμψία



Εικόνα 23: Ο λόγος sFlt-1/PIGF αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της προεκλαμψίας



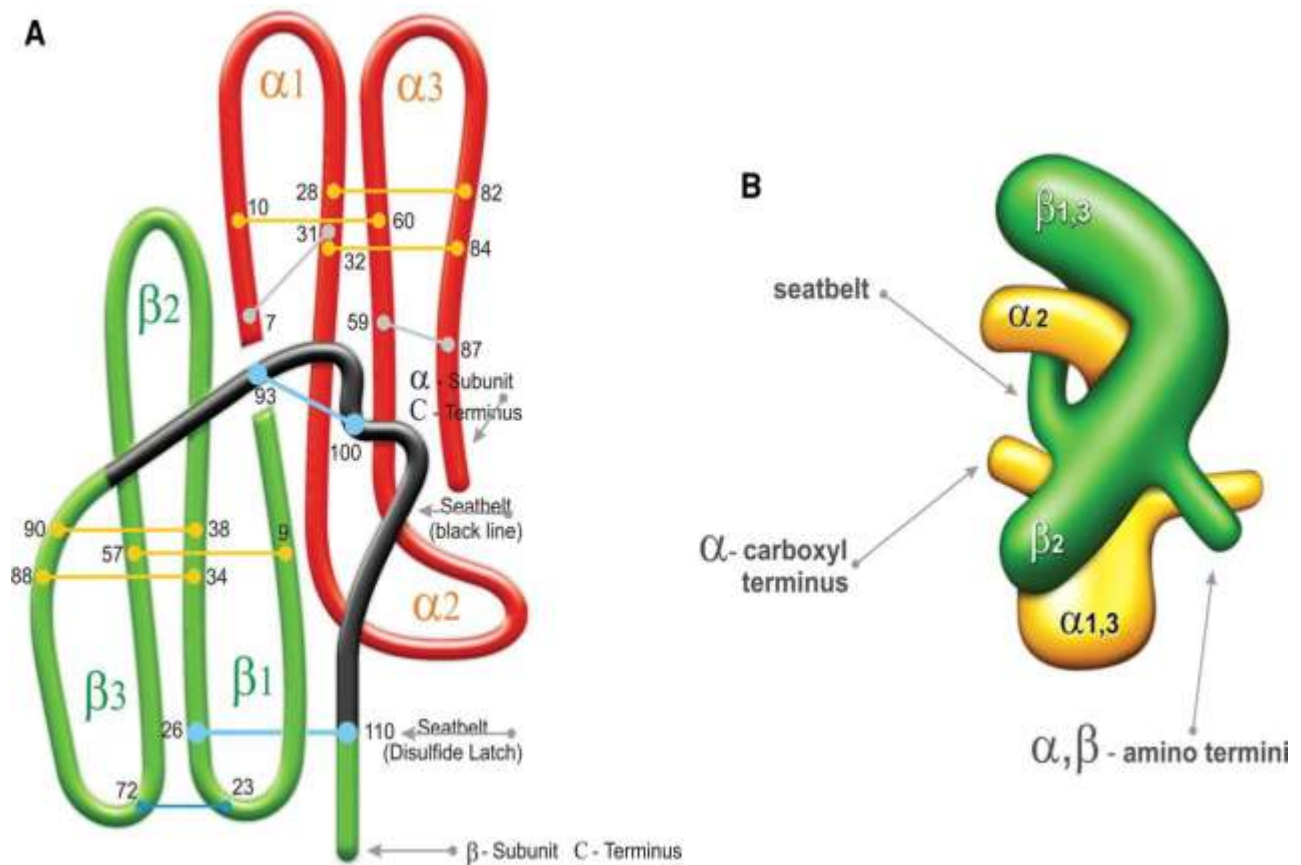
Εικόνα 24: Αλγόριθμος για screening και διάγνωση προεκλαμψίας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

## 1.6 ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ

Όσον αφορά την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) αυτή ήταν η πρώτη πρωτεϊνική ορμόνη του πλακούντα και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hirose το 1920.

### 1.6.1 Βασική δομή και παραλλαγές της HCG

Η HCG είναι γλυκοπρωτεΐνη που προέρχεται από το συνδυασμό 2 υπομονάδων,  $\alpha$ -HCG και  $\beta$ -HCG, και 8 παράπλευρων αλύσεων σακχάρων με αποτέλεσμα να εμφανίζει ποικιλίες στο μόριο της.



Εικόνα 25: Η διαμόρφωση του μορίου της HCG

Η κάθε υπομονάδα αποτελείται από πολυπεπτιδικές αλυσούς κατά 70% και από μονάδες υδατανθράκων κατά 30%. Η  $\alpha$  υποομάδα της HCG είναι όμοια με τις υποφυσιακές

γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες. Αποτελείται από 92 αμινοξέα, τα οποία συνδέονται με 5 δισουλφιδικούς δεσμούς. Η β-υποομάδα της HCG είναι μοναδική και διαφοροποιεί την HCG από τις άλλες γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες. Αυτή αποτελείται από 145 αμινοξέα συνδεδεμένα με 6 δισουλφιδικούς δεσμούς. Δισουλφικοί δεσμοί μεταξύ αμινοξέων διπλώνουν το μόριο της α-υπομονάδας σε τρεις αγκύλες ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ) και της  $\beta$  σε άλλες τρεις ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ). Οι υδατανθρακικές αλυσοί είναι δύο ειδών (O- και N-) και συνδέονται με ομοιοπολικούς δεσμούς στις πεπτιδικές αλυσούς. Η αλυσος O- είναι ολιγοσακχαρίτης που περιέχει N-ακετυλογαλακτοζαμίνη και συνδέεται σε μία σερίνη ή σε θρεονίνη, ενώ η αλυσος N έχει N-ακετυλογαλακτοζαμίνη που συνδέεται σε μία ασπαραγίνη.

Στην πραγματικότητα υπάρχουν 15 μόρια ποικιλίες της HCG που κυκλοφορούν στο αίμα και στα ούρα με κύριο αντιπρόσωπο τη κανονική (regular) HCG. Όταν αναφερόμαστε στην HCG της εγκυμοσύνης εννοούμε τη κανονική HCG. Κυκλοφορούν ελεύθερες υπομονάδες, υποβαθμισμένα μόρια, μορφές με παράτυπες αλυσούς υδατανθράκων και θραύσματα του μορίου της HCG ή των υπομονάδων της (Cole 1997). Από αυτά τα 5 είναι φυσικά και παράγονται από τον πλακούντα της εγκυμοσύνης ή από μη τροφοβλαστικές κακοήθειες και τα υπόλοιπα 10 είναι προϊόντα διάσπασης. Τα 5 μόρια παραλλαγές που κυκλοφορούν στο αίμα και στα ούρα είναι: 1) η κανονική (regular) HCG 2) η υπεργλυκοζυλιωμένη (Hyperglycosylated hCG (HCG-H) 3) η ελεύθερη  $\beta$  αλυσος της υπεργλυκοζυλιωμένης (Hyperglycosylated HCG free  $\beta$ , HCG-H $\beta$ ) η οποία είναι μία ελεύθερη  $\beta$  υπομονάδα με περισσότερα μόρια σακχαριτών 4) η ελεύθερη  $\alpha$  υπομονάδα και 5) η O-γλυκοζυλιωμένη ελεύθερη  $\alpha$  υπομονάδα. Τα τρία πρώτα μόρια συγκροτούν μία ομάδα βιολογικά ενεργή η οποία αναφέρεται ως ολική (total) HCG. Καθένα από αυτά τα τρία μόρια, έχει διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες και ξεχωριστούς ρόλους στην αναπαραγωγή και εξέλιξη του ανθρώπου (πίνακας 6).

<b>Βασικά μόρια</b>			
<b>χοριακής γοναδοτροπίνης</b>	<b>Τόπος παραγωγής</b>	<b>Λειτουργίες</b>	<b>Κλινική χρήση</b>
<b>Κανονική HCG</b>	Συγκυτιοτροφοβλάστη	Αγγειογένεση, Έλεγχος διαφοροποίησης κυτταροτροφοβλάστης σε συγκυτιοτροφοβλάστη	Εγκυμοσύνη >6 εβδομάδες, Βιοχημική εγκυμοσύνη, Αυτόματη αποβολή, Έκτοπη εγκυμοσύνη, Υδατιδώδης μύλη, Διεισδυτική μύλη, Σύνδρομο Down
<b>Υπεργλυκοζυλιωμένη HCG</b>	Κυτταροτροφοβλάστη	Διείσδυση βλαστοκύστης στο φθαρτό και στο μυομήτριο	Πρώιμη εγκυμοσύνη (3–5 εβδομάδες), Χοριοκαρκίνωμα, Όγκος όρχεων
<b>Υπεργλυκοζυλιωμένη HCG με ελεύθερη β άλυσο</b>	Μη διαφοροποιημένα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα. Κακοήθη νεοπλάσματα	Εξάπλωση κακοήθειας, πρόβλεψη συνδρόμου Down	Όγκος πλακουντιακής θέσης (placental site trophoblastic tumor, PSTT), Κακοήθειες μη σχετιζόμενες με εγκυμοσύνη

Πίνακας 6: HCG και παραλλαγές αυτής

### 1.6.2 Βιοσύνθεση και μεταβολισμός

Η βιοσύνθεσή της HCG μοιάζει με των άλλων γλυκοπρωτεϊνών και κάθε αλυσος κωδικοποιείται από ξεχωριστά γονίδια, η α αλυσος από ένα μόνο, ενώ η β από τουλάχιστον έξι γονίδια που είναι τοποθετημένα παράλληλα σε μία συστάδα. Η α υπομονάδα συντίθεται σε πολλαπλάσια ποσά από την β και η σχέση τους αυξάνει από 1,7:1 στο πρώτο τρίμηνο σε 12,0:1 στο τέλος της εγκυμοσύνης. Η γλυκοζυλίωση των αλύσων γίνεται στο δικτυωτό ενδοπλασματικό δίκτυο και στο Golgi με τα ένζυμα τους και ολοκληρώνεται μετά από την ένωση του διμερούς και λίγο πριν

την έκκρισή της. Οι δύο υπομονάδες διπλώνονται έτσι ώστε η γέφυρα ανάμεσα στο αμινοξύ β26-110 να «κλειδώσει» το μόριο.

Παράγοντες που αυξάνουν την βιοσύνθεση της είναι οι: το κυκλικό αδενόσινο μονοφωσφορικό οξύ (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP), ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone analogues, GnRHa), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ο TNF- $\alpha$ , η οιστραδιόλη, η ινσουλίνη και τα γλυκορτικοειδή, ενώ αναστολείς αυτής είναι τα προγεσταγόνα, η μifeπριστόνη, η ινχιμπίνη και η προλακτίνη.

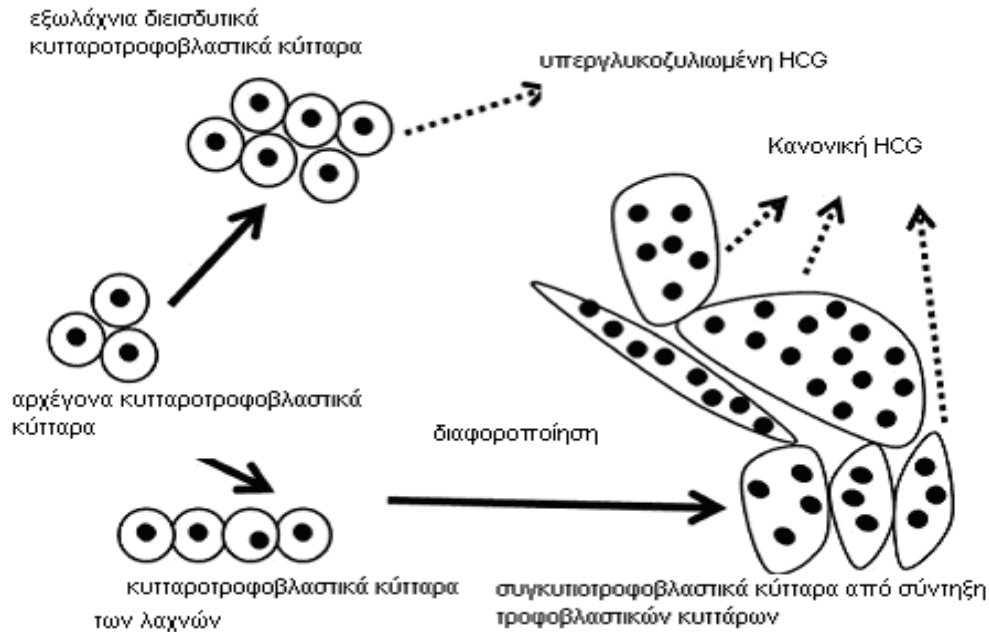
Τα μόρια της HCG απεκκρίνονται στα ούρα αφού πρώτα διαχωριστούν οι υπομονάδες της και διασπαστούν από ελαστάσες και πρωτεϊνάσες των ιστών. Ανάλογα με το μόριο της HCG διαφέρει και ο χρόνος ημίσειας ζωής, ο οποίος για την ολική HCG είναι 53 ώρες, ενώ για την  $\alpha$ -HCG είναι μικρότερος (22 ώρες) και για την  $\beta$ -HCG μεγαλύτερος (94 ώρες). Σημαντικό ρόλο σε αυτό έχει η οξύτητα του μορίου που προέρχεται από την παρουσία O- και N- συνδεδεμένων ολιγοσακχαριτών και το κάνει σταθερό με αργό μεταβολισμό. Το 22% απεκκρίνεται στα ούρα χωρίς να μεταβολιστεί, ενώ το υπόλοιπο κατακρατείται από τους ιστούς, μεταβολίζεται και απεκκρίνονται τα μεταβολικά παράγωγά του.

### **1.6.3 Παραγωγή της HCG στον πλακούντα και στην υπόφυση**

Στη μία πλευρά βλαστοκύστης συγκεντρώνονται σε συμπαγή μάζα τα κύτταρα της εμβρυοβλάστης και αποτελούν τον εμβρυϊκό πόλο, ενώ τα κύτταρα της τροφοβλάστης σχηματίζουν το τοίχωμα της βλαστοκύστης. Τη 2η εβδομάδα γίνεται πλήρης εμφύτευση της βλαστοκύστης και εμφάνιση διείσδυσης τροφοβλαστικού ιστού στο ενδομήτριο. Η τροφοβλάστη αποτελείται από την κυτταροτροφοβλάστη και την συγκυτιοτροφοβλάστη. Η κυτταροτροφοβλάστη είναι η πρώιμη μορφή και μία ομάδα κυττάρων της διαφοροποιείται για την περαιτέρω διήθηση στους μητρικούς ιστούς (εξωλάχνια κυτταροτροφοβλάστη), ενώ η

υπόλοιπη αποτελεί την κυτταροτροφοβλάστη που περιβάλλει τις λάχνες και η οποία διαφοροποιείται με απώλεια των κυτταρικών μεμβρανών σε συγκυτιοτροβλάστη.

Η υπεργλυκοζυλιωμένη HCG παράγεται από την εξωλάχνια κυτταροτροφοβλάστη και θεωρείται ο κύριος παράγων που ρυθμίζει την διεύθυνση της τροφοβλάστης σε βάθος και φαίνεται ότι δρα τοπικά ως αυτοκρινής παράγοντας εμποδίζοντας ίσως την απόπτωση της κυτταροτροφοβλάστης, αν και δεν έχει εντοπιστεί υποδοχέας της. Η κυτταροτροφοβλάστη που περιβάλλει τις λάχνες διαφοροποιείται σε συγκυτιοτροφοβλάστη η οποία είναι αυτή που παράγει την κανονική HCG. Η HCG επιδρά προάγοντας την περαιτέρω διαφοροποίηση σε συγκυτιοτροφοβλάστη, αλλά εμπλέκεται επίσης και σε πολλά άλλα στάδια της πλακουντοποίησης γιατί έχουν βρεθεί υποδοχείς της στις σπειροειδείς αρτηρίες του μυομητρίου και του φθαρού και στους εμβρυϊκούς υμένες. Φαίνεται ότι προκαλεί διαστολή των σπειροειδών αρτηριολίων και ότι προωθεί την αγγειογένεση. Επίσης έχει βρεθεί ότι αυξάνει την μεταλοπρωτεΐνωση-9 και να διεγείρει τον αποικισμό της τροφοβλάστης μέσω του αυξητικού παράγοντα II προσομοιάζοντας με την ινσουλίνη (insulin-like growth factor II, IGF-II).



Εικόνα 26: Διαφοροποίηση τροφολαστικών κυττάρων και HCG (τροποποιημένη). (Cole 2009a)

Σύμφωνα με τα ανωτέρω η υπεργλυκοζυλιωμένη HCG, ως προϊόν της λιγότερο διαφοροποιημένης τροφολάστης, βρίσκεται σε μεγαλύτερη αναλογία (89% της HCG στον ορό) τις πρώτες ημέρες μετά την εμφύτευση και πέφτει στο 21% την 6<sup>η</sup> εβδομάδα και στο <1,5% το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο. Σε νεοπλασίες του όρχεως και στο χοριοκαρκίνωμα όπου τα κύτταρα είναι σχετικά λιγότερο διαφοροποιημένα βρίσκεται σε υψηλότερα ποσοστά. Ομοίως, η υπεργλυκοζυλιωμένη ελεύθερη β άλυσος (HCG-Hβ) βρίσκεται σε αυξημένα ποσοστά σε όλες σχεδόν τις νεοπλασίες. Η αύξησή της είναι αυτή που συμβάλλει στην χρήση της HCG στην προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down γιατί σε αυτή τη χρωματοσωματική ανωμαλία διαταράσσεται η ωρίμανση της κυτταροτροφολάστης και αθροίζονται τα προϊόντα πρόδρομων μορφών της. Η παρουσία της συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση του PSTT, από τις άλλες μορφές τροφολαστικής νεοπλασίας. Αντίθετα, η HCG είναι το κύριο μόριο που ανιχνεύεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αλλά και σε περιπτώσεις αποβολής, έκτοπης κύησης και



υδατιδώδους μύλης. Το ιδανικό αντιδραστήριο για τον υπολογισμό της HCG θα πρέπει να ελέγχει όλα αυτά τα μόρια που την αποτελούν.

Η HCG φαίνεται ότι μπορεί να παράγεται και από την υπόφυση κατά τη διάρκεια της αιχμής της LH, όπως και από γυναίκες στην εμμηνόπαυση χωρίς κακοήθη νεοπλάσματα. Οι Cole & Gutierrez ανίχνευσαν HCG στο 84% από 405 φυσιολογικούς κύκλους και βρήκαν ότι η έκκριση της συμπίπτει με την αιχμή της LH και οι τιμές τους μοιάζουν. Πιθανόν να είναι υποπροϊόν της LH από την δράση της GnRH ή να χρησιμεύει στο να ενισχύει την δράση της LH στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και στην παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Η εμπειρία της USA HCG Reference Service από περιπτώσεις με και χωρίς ωοθηκεκτομή που είχαν χαμηλά επίπεδα HCG στην εμμηνόπαυση, χωρίς κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα κακοήθειας, δείχνει ότι μπορεί να ανιχνεύεται φυσιολογικά μετά την απουσία της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρυθμίστη από τα ωοθηκικά οιστρογόνα.

#### **1.6.4 Συνέπειες της επίδρασης της HCG στην ανάπτυξη του πλακούντα**

Οι συνέπειες των παρατηρήσεων που προαναφέρθηκαν πιθανόν να είναι σημαντικές στην αναπαραγωγή του ανθρώπου. Ανεπαρκής διείσδυση και πλακουντοποίηση ωθούμενη από ελαττωμένη παραγωγή υπεργλυκοζυλιωμένης κυρίως HCG μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή του κυήματος ή σε προεκλαμψία. Είναι γνωστό ότι στο ανθρώπινο είδος, οι αποβολές και οι βιοχημικές εγκυμοσύνες συμβαίνουν συχνότερα από τα άλλα είδη (41% έναντι 10% στα τρωκτικά). Μετρήσεις της υπεργλυκοζυλιωμένης HCG σε αυτές τις περιπτώσεις δείχνουν ότι σε ποσοστό που φτάνει τα 2/3 συνοδεύονται από παθολογικά χαμηλά επίπεδα της HCG, γεγονός

που δείχνει ότι μπορεί να σχετίζονται με ελλιπή διείσδυση της τροφοβλάστης και ανεπαρκή πλακουντοποίηση.<sup>(40)</sup>

Ανεπαρκής διήθηση των σπειροειδών αρτηριών από την τροφοβλάστη θεωρείται ότι είναι καίριο γεγονός που οδηγεί στην μετέπειτα εμφάνιση προεκλαμψίας. Η χρόνια ανοξία του πλακούντα και η έλλειψη θρεπτικών συστατικών προς το έμβρυο, κινητοποιεί μία αλυσίδα μεταβολών στο σώμα της μητέρας (όπως η υπέρταση) που αποσκοπούν στην επιβίωση του εμβρύου, αλλά είναι απειλητικές για την υγεία και των δύο. Και σε αυτήν την περίπτωση τα επίπεδα της υπεργλυκοζυλιωμένης HCG υστερούν έναντι της φυσιολογικής εγκυμοσύνης και δείχνουν ανεπαρκή πλακουντοποίηση. Χαρακτηριστικό είναι ότι η προεκλαμψία συμβαίνει μόνο στον άνθρωπο, ίσως γιατί σε αυτόν υπάρχουν απαιτήσεις αυξημένης διείσδυσης της τροφοβλάστης που δεν ικανοποιούνται επαρκώς.

Θεραπευτικά η χορήγηση υπεργλυκοζυλιωμένης HCG θα μπορούσε να αντιστρέψει αυτές τις αποκλίσεις από το φυσιολογικό, με κίνδυνο όμως την ανάπτυξη στιφρού ή διεισδυτικού πλακούντα. Αν και οι υπάρχουσες γνώσεις υποστηρίζουν τέτοιες δοκιμασίες, δεν υπάρχουν ακόμα σκευάσματα υπεργλυκοζυλιωμένης HCG για κλινική χρήση.

Καταστάσεις που μπορούν να αποδοθούν σε αυξημένη δραστηριότητα της τροφοβλάστης ωθούμενες από υπερπαραγωγή της HCG είναι η διηθητική μύλη και οι τροφοβλαστικές νεοπλασίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουμε αυξημένη βιοσύνθεση εξωλάχνιας τροφοβλάστης και μεγάλες ποσότητες υπεργλυκοζυλιωμένης HCG. Η διηθητική μύλη παρατηρείται σε πιθηκοειδή, αλλά το χοριοκαρκίνωμα είναι χαρακτηριστικό του ανθρώπου. Φαίνεται ότι μόνο ο άνθρωπος μπορεί να παράγει μέσω της εξέλιξης υπεργλυκοζυλιωμένη HCG με δυναμικό διήθησης.

Θεραπευτικά θα μπορούσε να εμποδιστεί η δράση της και να προληφθεί ή να περιοριστεί η εμφάνιση νεοπλασίας. Αυτό έχει δοκιμαστεί σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια στα οποία ο αποκλεισμός της δράσης της υπεργλυκοζυλιωμένης HCG με τη χορήγηση αντισωμάτων ανέστειλε την εξέλιξη του χοριοκαρκινώματος. Ανάλογες μελέτες με χορήγηση αντισωμάτων ή εμβολίων, σε περιπτώσεις με χοριοκαρκίνωμα ανθεκτικές στην χημειοθεραπεία είναι εφικτές, ενώ θα μπορούσε να εξεταστεί η πρόληψη της εξέλιξης προς διήθηση σε ασθενείς με υδατιδώδη μύλη κύηση.<sup>(50)</sup>

## 1.7 ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ Α ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (PAPP-A)

Η PAPP-A είναι μεγαλομοριακή πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 740000 Daltons. Περιέχει υδατάνθρακες σε ποσοστό 20%. Απομονώθηκε, για πρώτη φορά, από το πλάσμα του αίματος εγκύων γυναικών το 1982. Ανιχνεύεται ακόμη στο θυλακικό υγρό πριν την ωοθυλακιορρηξία, στο ωχρό σωματίο, στην τραχηλική βλέννη αλλά και στο μυελό των οστών.



Εικόνα 27: Μοριακή δομή της PAPP-A

Η PAPP-A παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και αυξάνεται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης από την 5<sup>η</sup> εβδομάδα μέχρι και τον τοκετό. Μπορεί να προσδιοριστεί στον

ορό του αίματος, 28 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση και διπλασιάζεται κάθε 4,9 ημέρες κατά το πρώτο τρίμηνο. Μετά τον τοκετό, τα επίπεδα της ορμόνης αυτής ελαττώνονται ταχέως, παρουσιάζοντας ένα χρόνο ημίσειας ζωής περί τις 3-4 ημέρες. Τα επίπεδα της PAPP-A στο μητρικό ορό αυξάνονται από μία μέση τιμή της τάξης των 480 mIU/L στις 8 εβδομάδες της κύησης σε μια μέση τιμή 6375 mIU/L στις 14 εβδομάδες. Έως τη 13<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, η PAPP-A δεν ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό. Όμως κατά το διάστημα 16<sup>ης</sup> και 17<sup>ης</sup> εβδομάδας παρατηρείται μία ραγδαία αύξηση και στη συνέχεια μια χαμηλού ρυθμού αύξηση έως τον τερματισμό της κύησης. Τα επίπεδα της ορμόνης εξαφανίζονται ταχέως από τη μητρική κυκλοφορία μετά τον τερματισμό της κύησης. Η απουσία της ορμόνης αυτής στον ομφάλιο λώρο, η ισχυρή τοπογραφική ανεύρεση κατά την τροφοβλάστη και η θετική σχέση βάρους πλακούντα και επιπέδων της ορμόνης είναι κάποια στοιχεία που υποστηρίζουν την άποψη της πλακουντιακής σύνθεσης της ορμόνης αυτής.

Τα επίπεδα της PAPP-A είναι ελαττωμένα στους καπνιστές, λόγω του ότι το κάπνισμα αναστέλλει της απόπτωση της συγκυτιοτροφοβλάστης και το αποτέλεσμα είναι η διαταραγμένη εμβρυοπλακουντιακή ανταλλαγή. Οι Dugoff et al. (2004) απέδειξαν με τη μελέτη τους ότι, οι έγκυες γυναίκες με επίπεδα PAPP-A  $\leq 5^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης αποβολής ( $\leq 24$  εβδομάδες), χαμηλού βάρους γέννησης, προεκλαμψίας, υπέρτασης της κύησης, πρόωρου τοκετού και εμβρυικής θνησιμότητας, πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων και αποκόλλησης του πλακούντα.

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων της PAPP-A μεταξύ της 11<sup>ης</sup> και 13<sup>+6</sup> εβδομάδων και υψηλού δείκτη παλμικότητας (PI) στις μητριάιες αρτηρίες μεταξύ 22<sup>ης</sup> και 23<sup>+6</sup> εβδομάδων δύναται να ανιχνεύει επικείμενη ανάπτυξη προεκλαμψίας. Το εύρημα ότι

χαμηλά επίπεδα PAPP-A μεταξύ 11<sup>ης</sup> και 13<sup>+6</sup> εβδομάδων σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη προεκλαμψίας, συμφωνεί και με πολλές άλλες μελέτες.<sup>(68-72)</sup>

Φαίνεται πως ακραίες τιμές των PAPP-A και β-hCG συνδέονται και με το IUGR. Η PAPP-A είναι θετικά σχετιζόμενη με το μήκος του μηριαίου οστού (FL), την περίμετρο κοιλίας (AC) αλλά όχι με την αμφιβρεγματική διάμετρο (BPD). Η β-hCG συνδέεται αρνητικά με τις δύο παραπάνω παραμέτρους. Καμμία από τις δύο ορμόνες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε ό,τι αφορά στη μετέπειτα ανώμαλη εμβρυική ανάπτυξη.

---

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



## 2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση της πιθανής χρήσιμων παραγόντων PAPP-A και β-HCG, ως δεικτών ανίχνευσης κυήσεων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας και IUGR στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Πρόκειται για δείκτες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου, για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου αλλά και άλλες επιπλοκές της κύησης.

Θα διερευνηθεί επίσης η δυνατότητα συσχέτισης των δεικτών αυτών με τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των εγκύων της μελέτης, αλλά και με τα υπερηχογραφικά δεδομένα της εξέτασης πρώτου τριμήνου.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του τακτικού προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening test) πρώτου τριμήνου για την πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου με υπερηχογραφικούς δείκτες. Από τις γυναίκες, που συμμετείχαν στην παραπάνω μελέτη, ζητήθηκε δείγμα αίματος κατά την ημέρα της εξέτασης για να μετρηθούν τα επίπεδα των β-HCG και PAPP-A.



## 2.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.2.1 Πληθυσμός της μελέτης

Στην μελέτη συμμετείχαν 548 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν για προγραμματισμένο πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο (screening) 1<sup>ου</sup> τριμήνου (11-13 εβδομάδες κύησης) για την εκτίμηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου και τον έλεγχο δομικών ανωμαλιών. Περιελήφθησαν μόνο έγκυες με μονήρεις κυήσεις που κατέληξαν σε τοκετό φαινοτυπικά φυσιολογικού ή θνησιγενούς νεογνού μετά τις 24 εβδομάδες κύησης, στο χρονικό διάστημα από 4<sup>ος</sup>/2016 έως 1<sup>ος</sup>/2017. Από το σύνολο των γυναικών αποκλείστηκαν αυτές που είχαν σακχαρώδη διαβήτη (30), αυτές των οποίων η κύηση προέκυψε από διαδικασίες IVF (11) καθώς και οι διακοπές κύησης (5). Ο τελικός αριθμός γυναικών ήταν 502 γυναίκες.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Εμρυομητρικής Ιατρικής, Γ' Γυναικολογική – Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΠΝ «Αττικών» από τον Ιούλιο του 2015 έως τον Αύγουστο του 2016. Στο πλαίσιο της επίσκεψης αυτής δημιουργήθηκε ιατρικό/μαιευτικό/γυναικολογικό ιστορικό για κάθε έγκυο. Το βάρος της εγκύου και το ύψος χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI – Body Mass Index) σε χιλιόγραμμα ανά τετραγωνικό μέτρο σύμφωνα με τον τύπο  $BMI = \text{Βάρος (σε κιλά)} / [\text{Ύψος (σε μέτρα)}]^2$ .

Σε όλες τις εγκύους που συμμετείχαν στη μελέτη είχε προηγηθεί υπολογισμός της ηλικίας κύησης και της ημερομηνίας τοκετού με βάση τις μετρήσεις του υπερηχογραφήματος της αυχενικής διαφάνειας. Ο υπολογισμός αυτός βασίστηκε στη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου (CRL – crown-rump length). Επίσης μετρήθηκε και η αντίσταση ροής αίματος (δείκτης παλμικότητας – PI) των μητριάων αρτηριών.

### **2.2.2 Συλλογή δειγμάτων**

Από κάθε γυναίκα ελήφθη περιφερικό αίμα περίπου 10cc. Τα δείγματα μεταφέρθηκαν άμεσα στο εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας της Γ' Μαιευτικής Κλινικής και φυγοκεντρήθηκαν στις 2500rpm για 10 min. Απομονώθηκε ο υπερκείμενος ορός και μεταφέρθηκε σε καθαρό σωληνάριο τύπου Eppendorf. Ένα μέρος του ορού χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της πρωτεΐνης PAPP-A και ένα μέρος για τη μέτρηση των επιπέδων της β-HCG στον ορό της μητέρας. Τα δημογραφικά και υπερηχογραφικά στοιχεία των εγκύων που συμμετείχαν στη μελέτη καθώς και οι τιμές των μετρήσεων των PAPP-A και β-HCG καταγράφηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή εξοπλισμένο με ειδικό λογισμικό ταξινόμησης και αξιολόγησης (Astraia Software GMBH). Παράλληλα τα υπερηχογραφικά δεδομένα από το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του κινδύνου προεκλαμψίας και IUGR.

### **2.2.3 Συλλογή στοιχείων που αφορούν στην έκβαση της κύησης**

Μετά τον τοκετό συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία που αφορούν την έκβαση της κύησης από τα αρχεία του νοσοκομείου ή από τις ίδιες τις γυναίκες μετά από τηλεφωνική επικοινωνία. Πιο συγκεκριμένα, ζητήθηκαν ή συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία κύησης κατά την έναρξη τοκετού, την ημερομηνία τοκετού, τον τρόπο τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή), την εμφάνιση ή όχι επιπλοκών όπως προεκλαμψία, IUGR και σακχαρώδη διαβήτη κύησης, το βάρος και το φύλο του νεογνού καθώς και την πιθανή νοσηλεία του σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών.

Ως κήσεις με προεκλαμψία θεωρήθηκαν αυτές με παρουσία υπέρτασης και λευκωματουρίας μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες. Συγκεκριμένα, τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης  $\geq 140$  mmHg και διαστολικής πίεσης  $\geq 90$ mmHg, σε μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4-6 ώρες η μία από την άλλη, σε προηγουμένως νορμοτασική έγκυο και παρουσία λευκώματος σε συγκέντρωση μεγαλύτερη των 0,3g/L σε συλλογή ούρων 24ώρου ή 2+ λευκώματος σε 2 μετρήσεις σε stick ούρων. Ως κήσεις με IUGR θεωρήθηκαν αυτές με βάρος γέννησης μικρότερο από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του πληθυσμού μας.

Η πραγματοποίηση της μελέτης έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΠΓΝ «Αττικόν» και είναι σύμφωνη με την τελευταία αναθεώρηση της Διακήρυξης του Helsinki. Πριν από κάθε αιμοληψία εξηγήθηκε αναλυτικά σε όλες τις έγκυες ο σκοπός της μελέτης, έδωσαν τη συγκατάθεσή τους και υπέγραψαν τα απαραίτητα έντυπα. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν και αφορούν στην έκβαση της κύησης.

<b>Ημερομηνία τοκετού</b>
<b>Αποκόλληση πλακούντα</b>
<b>Εβδομάδες κύησης</b>
<b>Φύλο νεογνού</b>
<b>Τρόπος τοκετού</b>
<b>Τρόπος έναρξης τοκετού</b>
<b>Βάρος νεογνού</b>
<b>Διάρκεια τοκετού</b>
<b>Εμφάνιση προεκλαμψίας</b>

ΣΔ κύησης
Νοσηλεία στη MENN

#### 2.2.4 Στατιστική ανάλυση

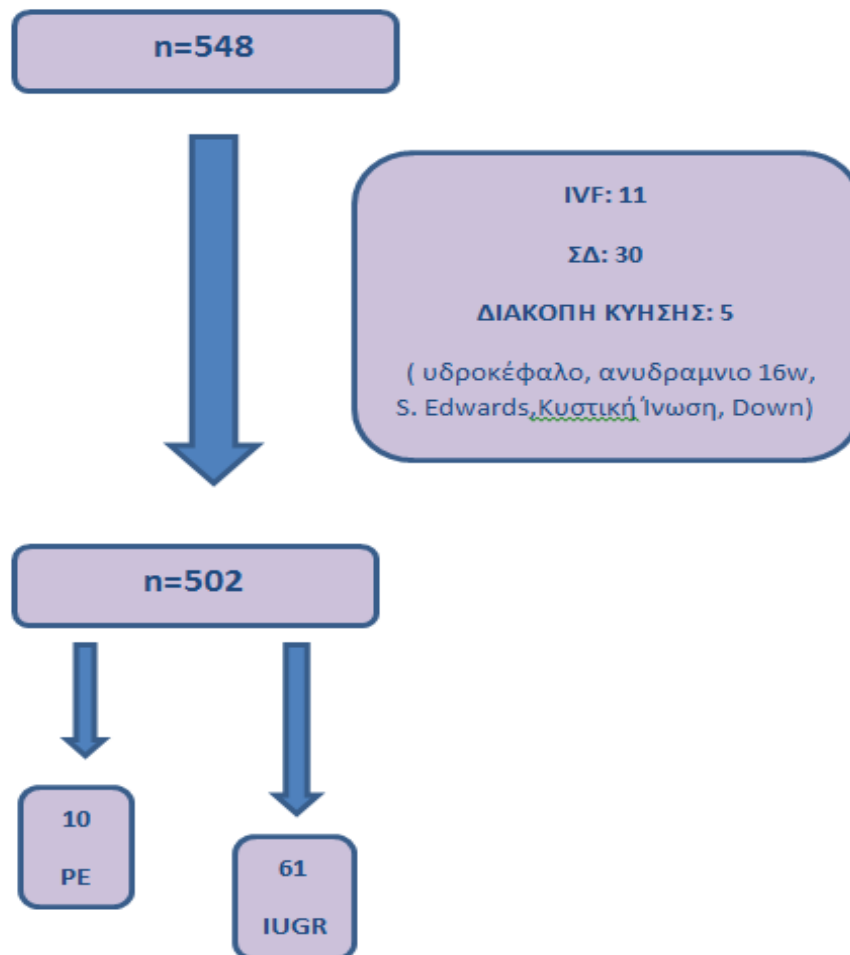
Στο screening με τη χρησιμοποίηση των μητρικών βιοχημικών δεικτών στον ορό, η μετρούμενη συγκέντρωση των δεικτών έχει μετατραπεί σε MoM ανεπίπλεκτων κυήσεων στην ίδια ηλικία κύησης. Αυτό γίνεται λόγω του ότι τα επίπεδα δεικτών ποικίλλουν με την ηλικία κύησης. Τα πολλαπλάσια του διαμέσου (Multiple of the median – MoM) συνιστούν τιμή συγκέντρωσης που δείχνει πόσο παρεκκλίνει ένα αποτέλεσμα από τον μέσο όρο. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζονται ως η αναλογία μιας τυχαίας συγκέντρωσης κάποιας ουσίας σε σχέση με τη μέση συγκέντρωση αυτής σε έναν πληθυσμό ο οποίος βρίσκεται στην ίδια ηλικία κύησης. Αυτό προκύπτει από την χρησιμοποίηση του παρακάτω τύπου :  $Mom (Patient) = Result (Patient) / Median (Patient Population)$ . Η χρησιμοποίηση των MoMs, από ότι των απολύτων τιμών, επιτρέπει τα αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια να ερμηνεύονται με συνεπή και όμοιο τρόπο. Στις ευπλοειδικές κυήσεις, η προσαρμοσμένη μέση τιμή τόσο για τη β-hCG όσο και για το PAPP-A είναι 1,0 MoM σε όλες τις κυήσεις.

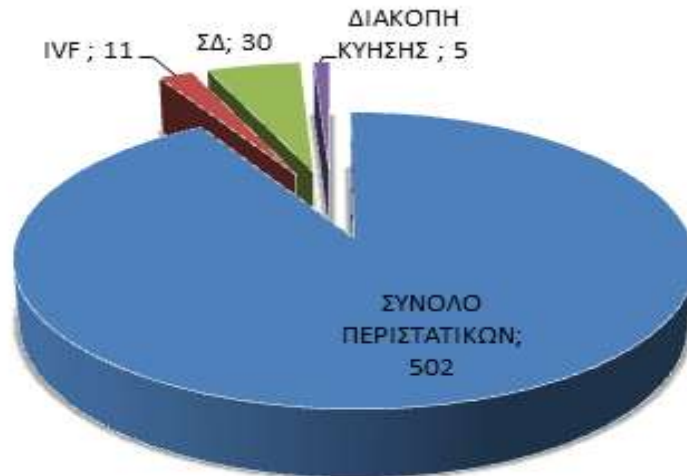
Καθορίστηκαν για κάθε παράμετρο που μελετήθηκε η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση (standard deviation - SD) και οι διάμεσες τιμές με εύρος κατανομής τιμών (ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή). Η γραφική παρουσίαση των δεδομένων έγιναν με ραβδογράμματα με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, θηκογράμματα (box plots) ή κατανομή scatter plots. Θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές και αξιολογήθηκαν μόνο οι τιμές με  $p < 0,05$ .

Οι γραφικές απεικονίσεις της σχέσης μεταξύ ηλικίας κύησης και επιπέδων  $\beta$ -hCG και PAPP-A και οι επιδράσεις της ηλικίας, του βάρους, του ύψους και των άλλων χαρακτηριστικών της μητέρας συσχετίστηκαν με τα MoMs  $\beta$ -hCG και PAPP-A ώστε να παραχθεί το τελικό μοντέλο. Η στατιστική επεξεργασία όλων των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό λογισμικό SAS University edition και τα γραφήματα με R.

## 2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη συμμετείχαν 548 γυναίκες. Από το σύνολο των γυναικών αποκλείστηκαν αυτές που είχαν σακχαρώδη διαβήτη (30), αυτές των οποίων η κύηση προέκυψε από διαδικασίες IVF (11) καθώς και οι διακοπές κύησης (5). Ο τελικός αριθμός γυναικών ήταν 502 γυναίκες.



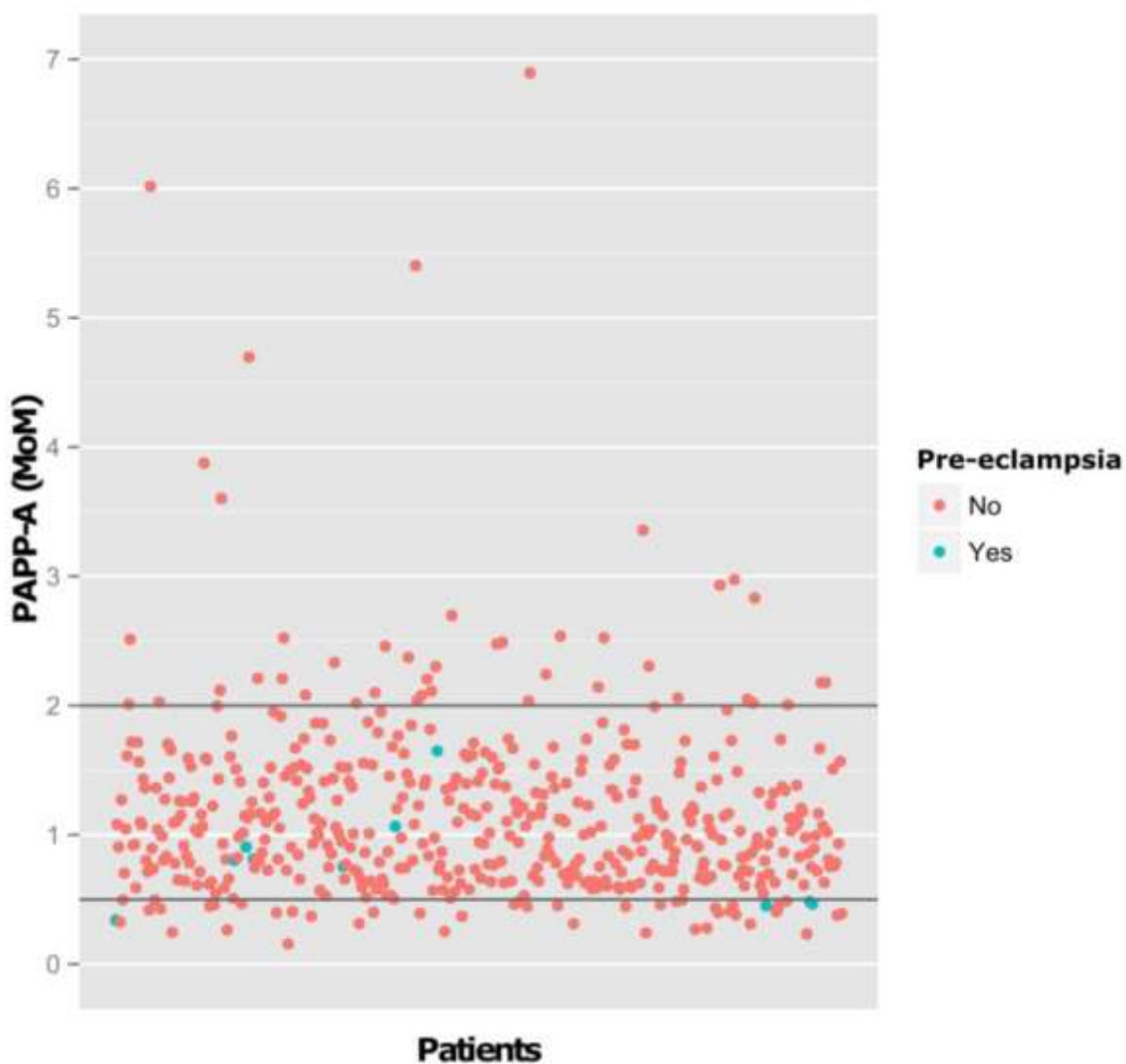


**Σχήμα 1 :** Σύνολο περιπτώσεων που μελετήθηκαν.

Τα ατομικά χαρακτηριστικά και τα κλινικά στοιχεία των εγκύων που έλαβαν μέρος στην μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα.

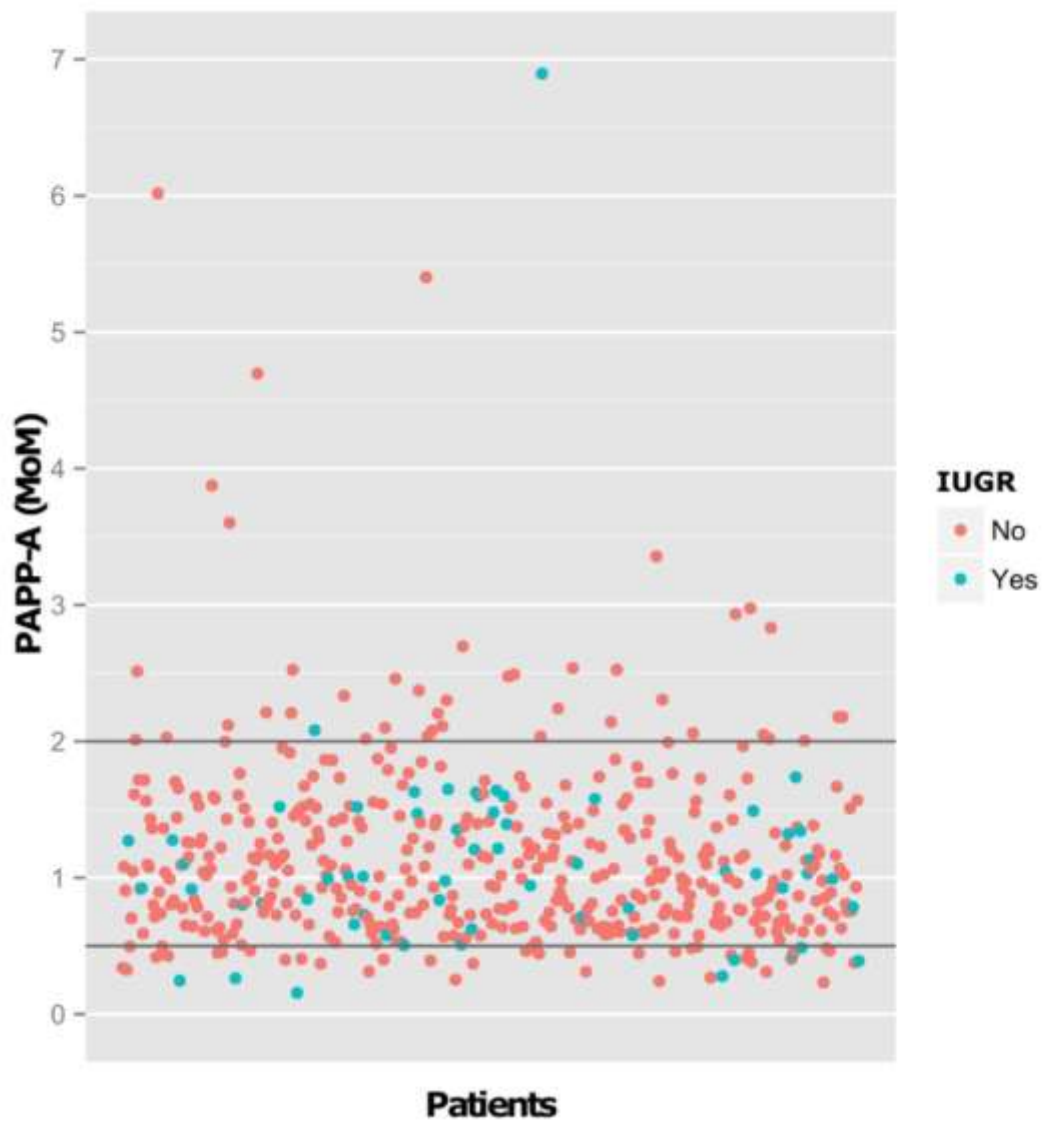
Ατομικά χαρακτηριστικά και υπερηχογραφικά και βιοχημικά ευρήματα των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη (n=502)	
	Μέσος Όρος, (εύρος τιμών)
Ηλικία (έτη)	33 (17-45)
Βάρος (Kg)	68.14 (43-147)
Ύψος (cm)	164,66 (149-183)
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	88.1 (55.6- 119.25)
Κάπνισμα (n%), Διακοπή (n%)	79 (15.7%) , 77 (15.3%)
B-HCG MoMs	1.34 (0.21-8.82)
PAPP-A MoMs	1.15 (0.16-6.9)
CRL	62.24
Τρόπος Τοκετού (n%) (κολπικός/καισαρική τομή/εμβρυουλκία)	222 (44%) / 268 (53.3%) / 12 (2.3%)
Βάρος Γέννησης Νεογνού (γρ)	3140 (920-4500)
Ηλικία τοκετού (weeks)	38.28 (28-42)

Στα παρακάτω σχήματα φαίνονται οι μετρήσεις της PAPP-A MoMs στο σύνολο των 502 κυήσεων.



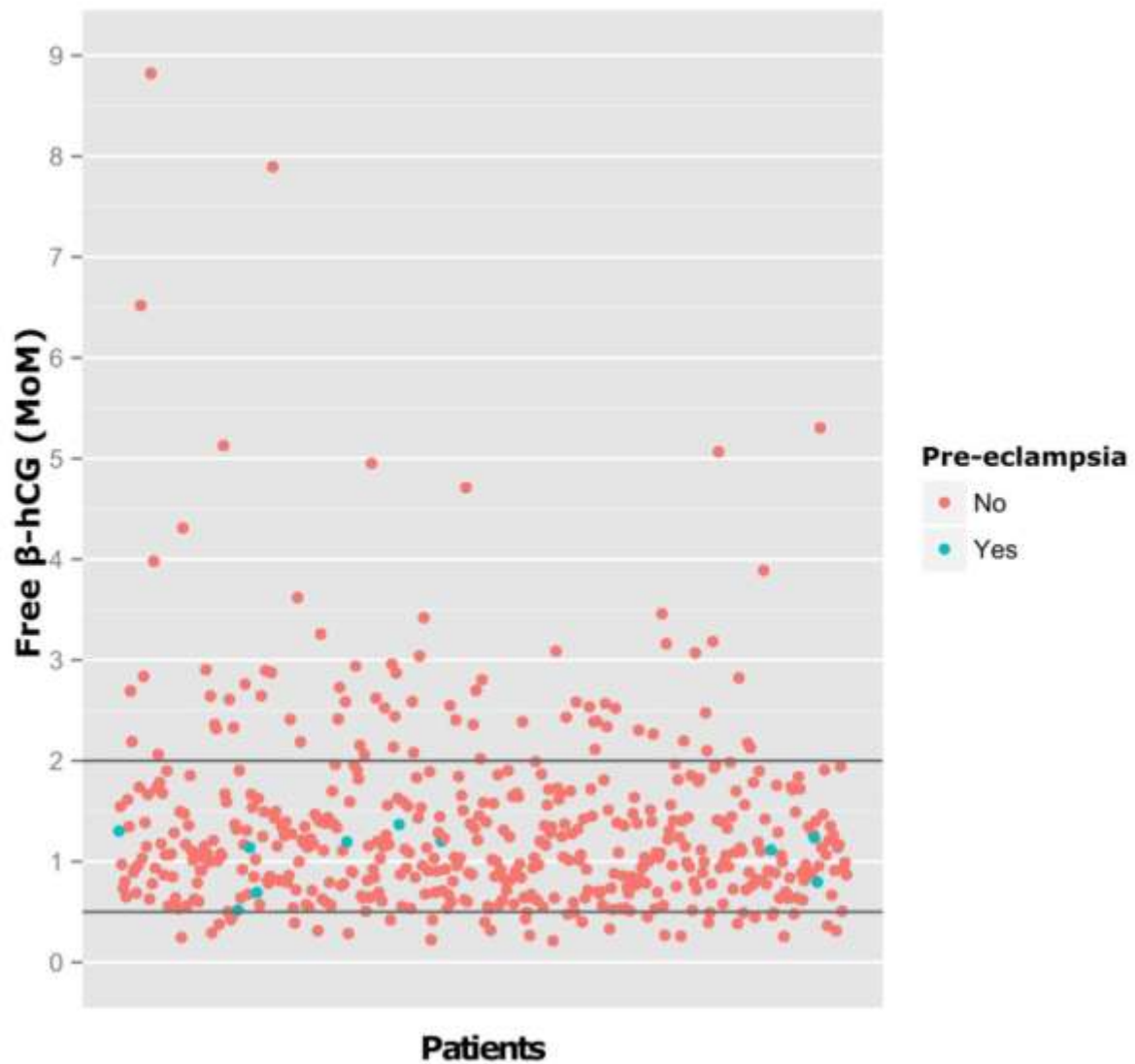
**Σχήμα 2 :** Μετρήσεις της PAPP-A (MoM) σε σχέση με την προεκλαμψία (μπλε τελείες) ή όχι (κόκκινες τελείες) στο σύνολο των ασθενών.



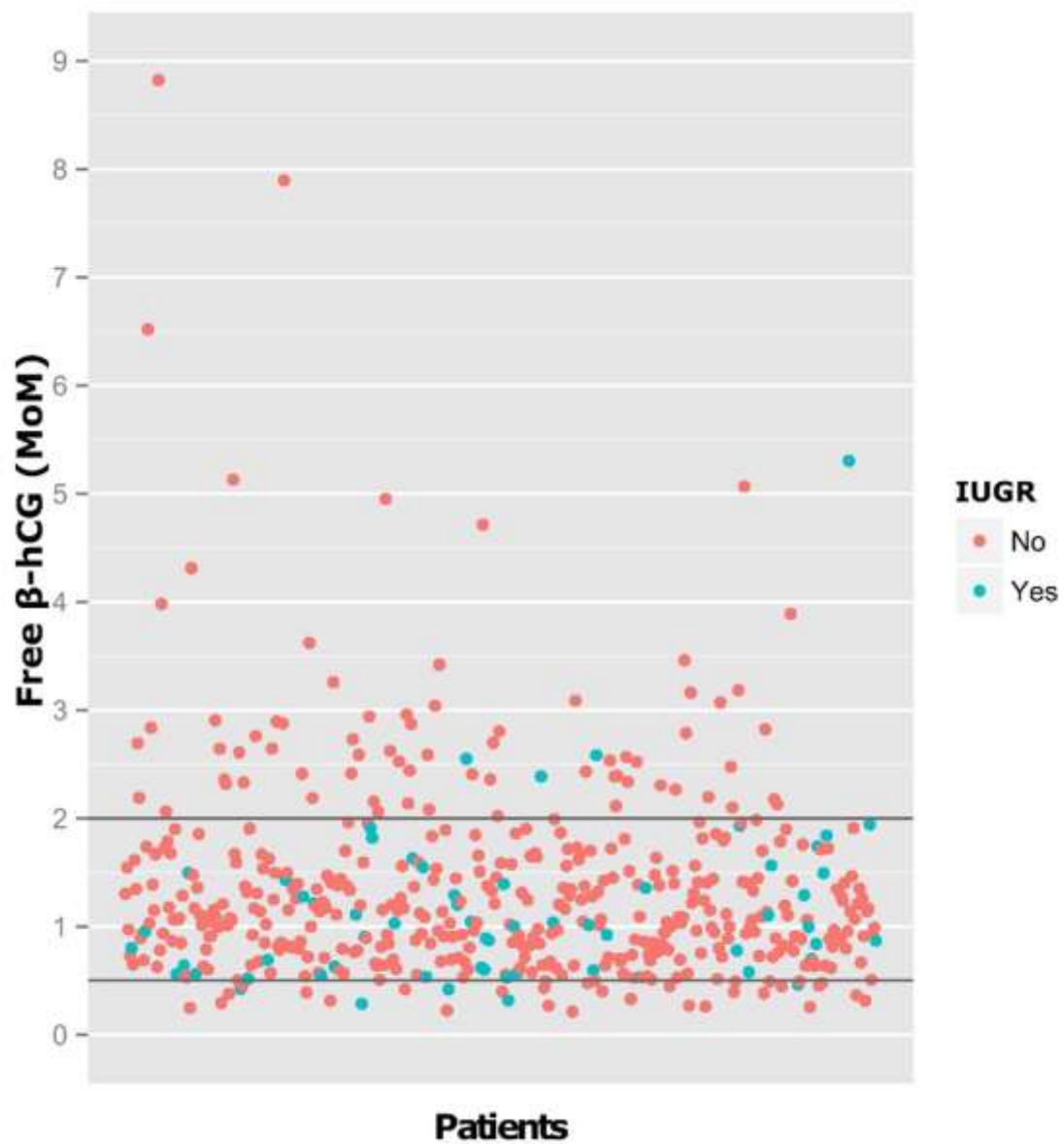


**Σχήμα 3 :** Μετρήσεις της PAPP-A (MoM) σε σχέση με τις γεννήσεις IUGR εμβρύων (μπλε τελείες) ή φυσιολογικών (κόκκινες τελείες).

Στα παρακάτω σχήματα φαίνονται οι μετρήσεις της Free  $\beta$ -hCG (MoM) στο σύνολο των 502 κυήσεων.



**Σχήμα 4:** Μετρήσεις της Free  $\beta$ -hCG (MoM) σε σχέση με την προεκλαμψία (μπλε τελείες) ή όχι (κόκκινες τελείες) στο σύνολο των ασθενών.

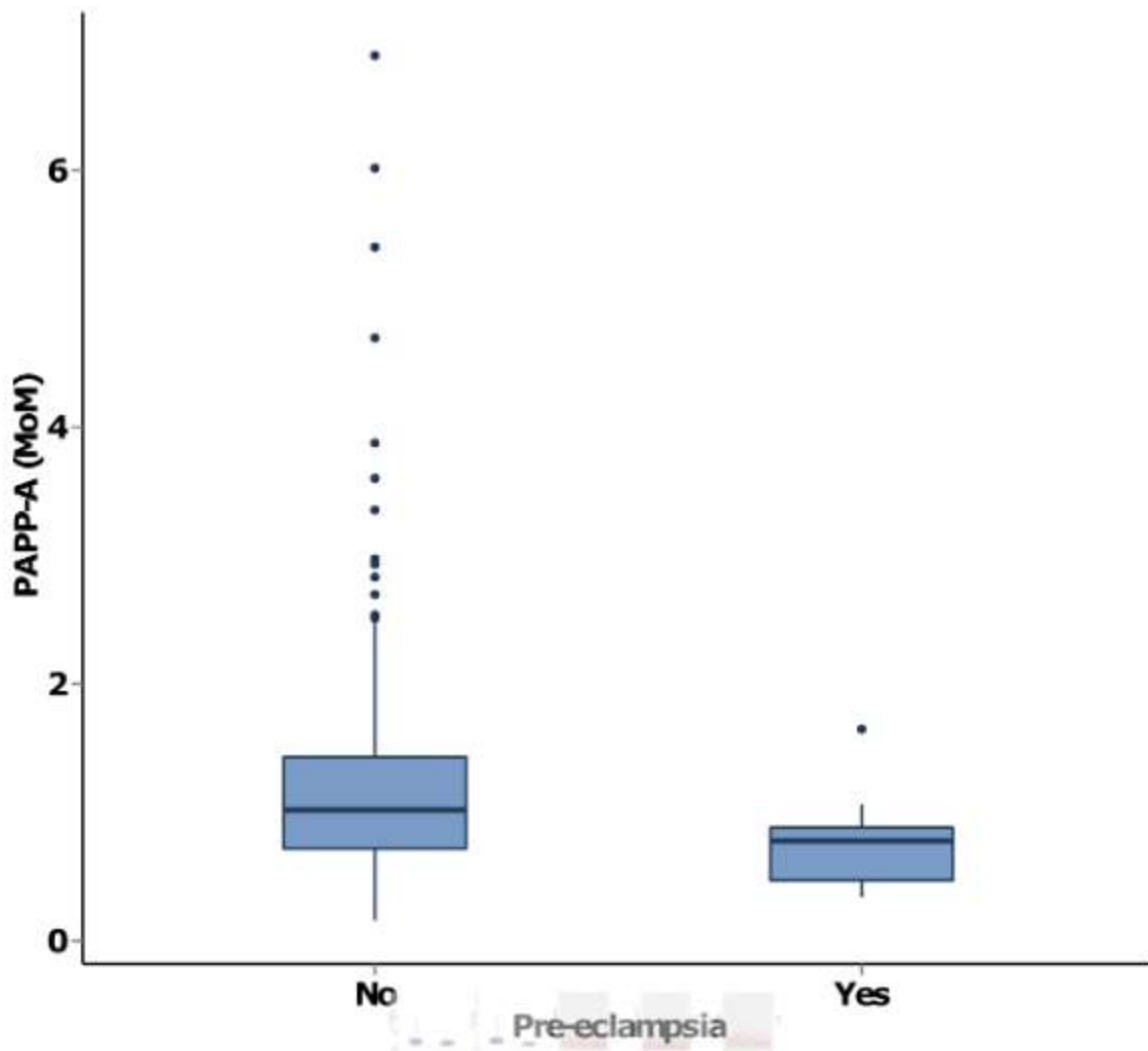


**Σχήμα 5 :** Μετρήσεις της Free β-hCG (MoM) σε σχέση με τις γεννήσεις IUGR εμβρύων (μπλε τελείες) ή φυσιολογικών (κόκκινες τελείες).

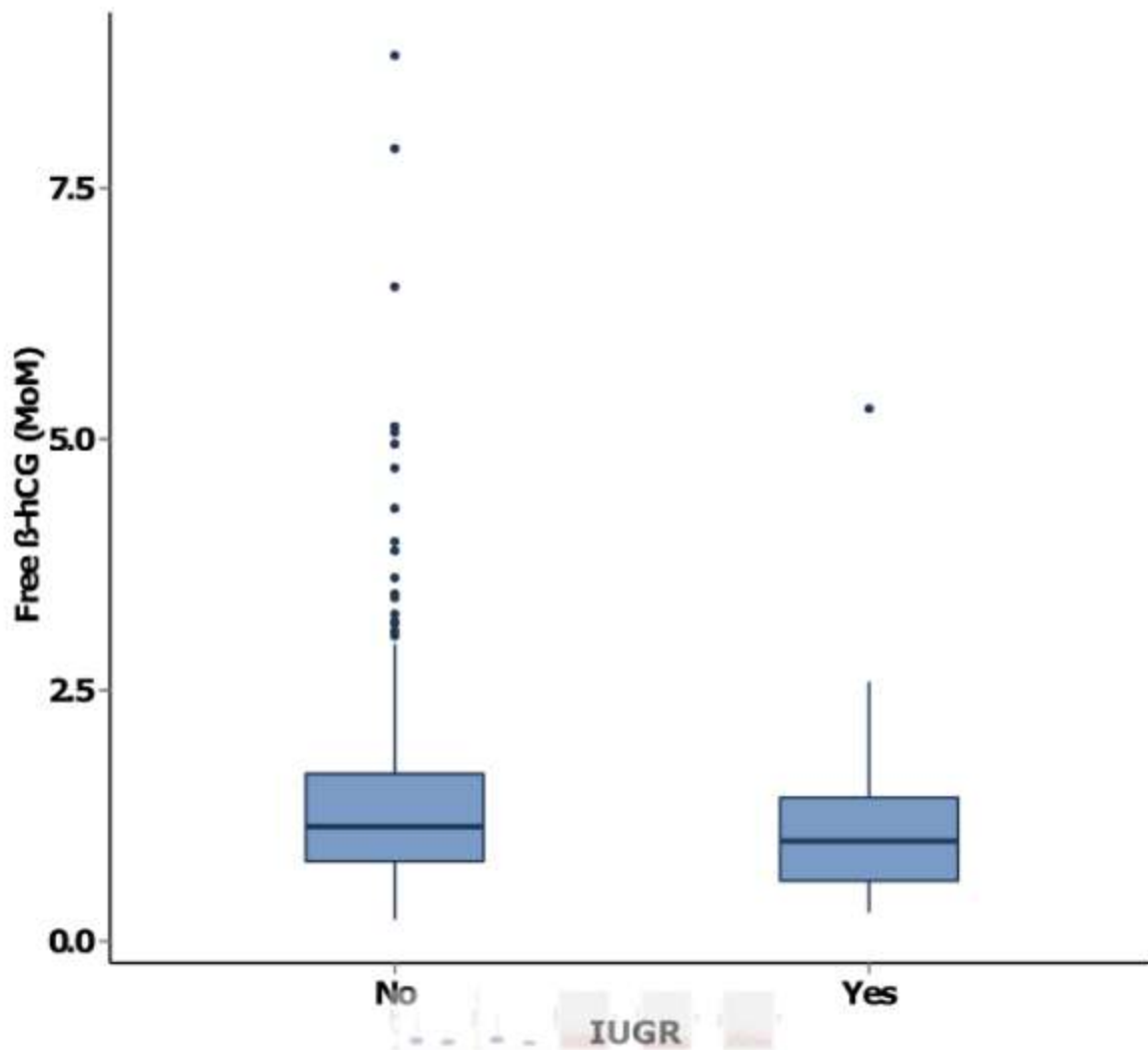
Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων των μετρήσεων της PAPP-A (MoM) και της Free β-hCG (MoM) με την προεκλαμψία και τη γέννηση IUGR εμβρύων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

	Pre-eclampsia				IUGR		
	Overall (N=502)	Yes (N=10)	No (N=492)	p-value*	Yes (N=61)	No (N=441)	p-value*
<b>PAPP-A (MoM)</b>							
n <sub>pt</sub>	502	10	492	<b>0,033</b>	61	441	0,58
Mean (SD)	1.1 (0.7)	0.8 (0.4)	1.2 (0.7)		1.1 (0.9)	1.2 (0.7)	
Median	1	0,8	1		1	1	
Q25-Q75	0.7-1.4	0.5-0.9	0.7-1.4		0.7-1.4	0.7-1.4	
Min-Max	0.2-6.9	0.3-1.6	0.2-6.9		0.2-6.9	0.2-6.0	
<b>Free β-hCG (MoM)</b>							
n <sub>pt</sub>	502	10	492	0,56	61	441	<b>0,03</b>
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.1 (0.3)	1.3 (0.9)		1.1 (0.8)	1.4 (1.0)	
Median	1,1	1,2	1,1		1	1,1	
Q25-Q75	0.8-1.6	0.8-1.2	0.8-1.6		0.6-1.4	0.8-1.7	
Min-Max	0.2-8.8	0.5-1.4	0.2-8.8		0.3-5.3	0.2-8.8	
<b>PAPP-A/ β-hCG ratio</b>							
n <sub>pt</sub>	502	10	492	0,22	61	441	0,33
Mean (SD)	1.1 (0.9)	0.8 (0.4)	1.1 (0.9)		1.3 (1.1)	1.1 (0.9)	
Median	0,9	0,7	0,9		1,1	0,9	
Q25-Q75	0.5-1.5	0.4-1.2	0.5-1.5		0.5-1.7	0.6-1.4	
Min-Max	0.1-9.8	0.3-1.6	0.1-9.8		0.1-6.6	0.1-9.8	
*Wilcoxon rank-sum test							

Όπως φαίνεται η προεκλαμψία συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά ( $p=0.033$ ) με την τιμή της PAPP-A (MoM). Αντίθετα η γέννηση IUGR εμβρύων συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά ( $p=0.03$ ) με την Free β-hCG. Βρέθηκε ότι στις περιπτώσεις χωρίς προεκλαμψία η τιμή της PAPP-A (MoM) ήταν μεγαλύτερη από ότι σε αυτές με προεκλαμψία. Επίσης στις 441 περιπτώσεις χωρίς IUGR γεννήσεις η τιμή της χοριακής ήταν μεγαλύτερη από ότι στις περιπτώσεις με IUGR.



Σχήμα 6 : Οι μετρήσεις της PAPP-A (MoM) ήταν μεγαλύτερες στις περιπτώσεις που δεν παρουσιάστηκε προεκλαμψία.



**Σχήμα 7:** Στις περιπτώσεις που δεν γεννήθηκε IUGR έμβρυο οι τιμές της Free β-hCG ήταν μεγαλύτερες.

### Πίνακας 3

	Overall (N=505)	Pre-eclampsia			IUGR		
		Yes (N=10)	No (N=492)	p-value*	Yes (N=61)	No (N=442)	p-value*
<b>PAPP-A (MoM)</b>							
<0.5	49 (9.7%)	4 (40.0%)	45 (9.1%)	<b>0,004</b>	8 (13.1%)	40 (9.0%)	0,2
0.5-2	413 (81.8%)	6 (60.0%)	404 (82.1%)		51 (83.6%)	361 (81.7%)	
>2	43 (8.5%)	0 (0%)	43 (8.7%)		2 (3.3%)	41 (9.3%)	
<b>β-hCG (MoM)</b>							
<0.5	36 (7.1%)	0 (0%)	35 (7.1%)	NA	5 (8.2%)	31 (7.0%)	0,15
0.5-2	394 (78.0%)	10 (100.0%)	383 (77.8%)		52 (85.2%)	340 (76.9%)	
>2	75 (14.9%)	0 (0%)	74 (15.0%)		4 (6.6%)	71 (16.1%)	
<b>PAPP-A/ β-hCG ratio</b>							
<0.5	112 (22.2%)	3 (30.0%)	109 (22.2%)	0,51	14 (23.0%)	97 (21.9%)	0,23
0.5-2	341 (67.5%)	7 (70.0%)	331 (67.3%)		37 (60.7%)	303 (68.6%)	
>2	52 (10.3%)	0 (0%)	52 (10.6%)		10 (16.4%)	42 (9.5%)	
*Chi-square test							

Στον παραπάνω πίνακα φαίνεται ευκρινώς ότι συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά η τιμή της PAPP-A (MoM) με την προεκλαμψία. Η τιμή της PAPP-A (MoM) παρατηρήθηκε >2 μόνο στις περιπτώσεις που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία.

Τέλος οι μετρήσεις της PAPP-A (MoM) αλλά και της Free β-hCG συσχετίστηκαν με την προεκλαμψία και τις γεννήσεις IUGR εμβρύων με μία ακόμη μέθοδο, αυτή των Odds ratios. Σε αυτήν βρέθηκε ότι μόνο η περίπτωση της χαμηλής PAPP-A (MoM) σε σχέση με τις υψηλές τιμές της προδιαθέτει σε πιθανότητα για προεκλαμψία OR 6.62 (p=0,004), όπως φαίνεται στον πίνακα 4Α.

*Πίνακας 4<sup>A</sup>*

Odds ratios (ORs) and 95% CIs for PE estimated from univariate logistic regression.

	PE			p-value
	OR	95% CI		
<b>PAPP-A (MoM)</b>				
Low vs. Normal/ High	6,62	1,80	24,34	0,004
<b>PAPP-A/ <math>\beta</math>-hCG ratio</b>				
Low vs. Normal/ High	1,51	0,38	5,92	0,558
Low: <0.5; Normal/ High: $\geq$ 0.5				

*Πίνακας 4B*

Odds ratios (ORs) and 95% CIs for IUGR estimated from univariate logistic regression.

	IUGR			p-value
	OR	95% CI		
<b>PAPP-A (MoM)</b>				
Low vs. Normal/High	1,52	0,67	3,42	0,314
<b><math>\beta</math>-hCG (MoM)</b>				
Low vs. Normal	1,18	0,44	3,17	0,737
<b>PAPP-A/ <math>\beta</math>-hCG ratio</b>				
Low vs. Normal/High	1,06	0,56	2,01	0,859



Odds ratios (ORs) and 95% CIs for IUGR estimated from univariate logistic regression.

	IUGR			p-value
	OR	95% CI		
<b>PAPP-A (MoM)</b>				
Low vs. Normal	1,42	0,63	3,19	0,101
High vs. Normal	0,35	0,08	1,47	0,101
<b>β-hCG (MoM)</b>				
Low vs. Normal	1,06	0,39	2,83	0,316
High vs. Normal	0,37	0,13	1,05	0,073
<b>PAPP-A/ β-hCG ratio</b>				
Low vs. Normal	1,18	0,61	2,28	0,631
High vs. Normal	1,95	0,90	4,21	0,134
Low: <0.5; Normal: 0.5-2; High: >2				

#### *Πίνακας 4Γ*

Αντίθετα δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση των τιμών της PAPP-A (MoM) και της Free β-hCG με την πρόβλεψη γέννησης IUGR εμβρύων (Πίνακες 4B και 4Γ).

## 2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας για τη  $\beta$ -hCG είναι ταυτόσημα με αυτά από προηγούμενες μελέτες και η τιμή της ελεύθερης  $\beta$ -hCG στον ορό της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο δεν είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή των φυσιολογικών κύσεων, σε κύσεις που ανέπτυξαν στην πορεία προεκλαμψία. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αύξηση της ελεύθερης  $\beta$ -hCG, σε κύσεις οι οποίες αναπτύσσονται στην πορεία προεκλαμψία, δε συμβαίνει το πρώτο τρίμηνο της κύησης.<sup>(115)</sup> Οι Sebire et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση της ελεύθερης  $\beta$ -hCG στον ορό της μητέρας στις 10-14 εβδομάδες κύησης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ νορμοτασικών γυναικών και αυτών που ανέπτυξαν στην πορεία προεκλαμψία.<sup>(116)</sup> Οι Spencer et al. έδειξαν ότι οι τιμές της ελεύθερης  $\beta$ -hCG στον ορό της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο δεν είναι σημαντικά διαφορετικές από αυτές των φυσιολογικών κύσεων.<sup>(117)</sup>

Οι Dugoff et al. πρότειναν ότι ο συνδυασμός της  $\beta$ -hCG και της ινχιμίνης-A στις 15-19 εβδομάδες κύησης μπορεί να είναι χρήσιμος για την πρόβλεψη γυναικών, οι οποίες είναι σε υψηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητα αποτελέσματα κύησης συμπεριλαμβανομένης και της προεκλαμψίας.<sup>(118)</sup>

Τόσο η  $\beta$ -hCG όσο και η PAPP-A είναι προϊόντα του πλακούντα που παράγονται πρωταρχικά από τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Αυξημένα επίπεδα  $\beta$ -hCG στο δεύτερο τρίμηνο μπορεί να αντικατοπτρίζουν τη μειωμένη διάχυση του πλακούντα και τη βλάβη στον πλακούντα, που ακολουθείται από διαρροή στη μητρική κυκλοφορία. Ωστόσο, αυτά τα γεγονότα δεν εμφανίζονται στο πρώτο τρίμηνο. Στο πρώτο τρίμηνο, η βλάβη του πλακούντα μπορεί να μην επαρκεί στο να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα της  $\beta$ -hCG.

Η PAPP-A είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που φαίνεται να μειώνεται στον ορό της μητέρας στις 11<sup>+0</sup> έως 13<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης, σε κύησεις που αργότερα εμφάνισαν προεκλαμψία. Όπως φάνηκε και σε αυτή τη μελέτη, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση της PAPP-A στον ορό της μητέρας μεταξύ νορμοτασικών κυήσεων και αυτών που εκδήλωσαν προεκλαμψία.<sup>(119,120)</sup> Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι οι γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία είχαν χαμηλότερη τιμή PAPP-A σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογική έκβαση της κύησης.

Στην περίπτωση των IUGR εμβρύων, φάνηκε ότι η τιμή της β-hCG εμφανίζεται μειωμένη σε κύησεις που αναπτύσσουν στη συνέχεια IUGR. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι η χαμηλή συγκέντρωση της ελεύθερης β-hCG σχετίζεται με SGA έμβρυα.<sup>(113)</sup> Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η χαμηλή συγκέντρωση της ελεύθερης β-hCG την 10η – 13η εβδομάδα κύησης σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο για περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (FGR).<sup>(114)</sup>

Πρόσφατα δεδομένα από διεθνείς μελέτες έχουν δείξει την προστατευτική επίδραση της καθημερινής χορήγησης ασπιρίνης σε εγκύους που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και IUGR. Συγκεκριμένα, για να υπάρξει αποτέλεσμα, η χορήγηση θα πρέπει να ξεκινά πριν από την 16η εβδομάδα κύησης, διαφορετικά δεν μειώνεται ο κίνδυνος προεκλαμψίας στις εγκύους υψηλού κινδύνου.<sup>(121)</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης ASPRE έδειξαν ότι αυτή η διαδικασία διαλογής είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την όψιμης έναρξης προεκλαμψία.<sup>(76,86)</sup> Σε οποιαδήποτε περίπτωση όμως υπάρχει το ενδεχόμενο κάποιες από αυτές τις κύησεις να μην ανιχνευθούν στο πρώτο τρίμηνο, ή να υπάρχουν στοιχεία ύποπτα και στο υπερηχογράφημα του δευτέρου τριμήνου.

Η έγκαιρη ανίχνευση της εμφάνισης προεκλαμψίας και ο βέλτιστος χρόνος επέμβασης για μείωση τόσο της μητρικής όσο και της εμβρυικής νοσηρότητας και θνητότητας έχουν μέγιστη σημασία. Παρόλο που αρκετοί βιοχημικοί δείκτες έχουν προταθεί για την πρόγνωση γυναικών σε κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας, πολλοί από αυτούς εμφανίζουν φτωχή ειδικότητα και προγνωστική αξία στην καθημερινή χρήση τους στην κλινική πρακτική. Το ερώτημα που παραμένει αφορά στο σωστό χρόνο διενέργειας screening για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας.

Στα αρχικά στάδια της κύησης, ο δείκτης PAPP-A μπορεί να αποδειχθεί ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης πρόγνωσης της προεκλαμψίας. Αντίστοιχα, ο δείκτης β-hCG μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρόβλεψη των IUGR εμβρύων. Ωστόσο, αντί της χρησιμοποίησης των παραπάνω δεικτών στο μητρικό ορό μεμονωμένα, ο συνδυασμός αυτών με άλλους δείκτες του ορού όπως η ινχιμπίνη, η ακτιβίνη ή το PP13 ή απεικονιστικά εργαλεία, όπως το Doppler της μητριάιας αρτηρίας στο πρώτο τρίμηνο, θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία για την πρόβλεψη νωρίς στην κύηση.

Καθώς στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες προσφέρεται υπερηχογραφικός έλεγχος ρουτίνας στις 11-13 εβδομάδες, στις 19-24 εβδομάδες και σε κάποιες περιπτώσεις και τρίτο υπερηχογράφημα στις 30-34 εβδομάδες, όσα περισσότερα δεδομένα μπορούν να συλλεχθούν σε αυτές τις χρονικές στιγμές της κύησης, μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη ή την σωστή παρακολούθηση των κυήσεων υψηλού κινδύνου στη συνέχεια.

## 2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συλλέχθηκαν δεδομένα από 548 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν για τον τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου. Από αυτές αποκλείστηκαν οι 46 γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης, οπότε το δείγμα ήταν 502 γυναίκες. Ο έλεγχος περιελάμβανε μετρήσεις των δεικτών PAPP-A και β-hCG μαζί με υπερηχογραφικά δεδομένα, σε μία προσπάθεια να συσχετιστούν με την πιθανότητα εκδήλωσης προεκλαμψίας και IUGR αργότερα στην κύηση.

Από τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων φάνηκε ότι τα MoMs των παραπάνω δεικτών ακολουθούν τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά στην προεκλαμψία και στην εκδήλωση IUGR. Αυτές οι διαδικασίες διαλογής στο πρώτο τρίμηνο για τις κυήσεις υψηλού κινδύνου έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αν και κάποιες από τις κυήσεις που θα επιπλακούν, διαφεύγουν της παραπάνω διαδικασίας. Αυτό καθιστά σημαντική τη δημιουργία ενός δεύτερου δικτύου πρόβλεψης αργότερα στην κύηση.

Είναι γνωστό πλέον ότι, οι κυήσεις που εντοπίζονται στο πρώτο τρίμηνο να είναι αυξημένου κινδύνου για προεκλαμψία μπορούν να προφυλαχθούν ως ένα βαθμό με τη χορήγηση ασπιρίνης, προς βελτίωση της λειτουργικότητας του πλακούντα. Ωστόσο, αντί της χρησιμοποίησης των παραπάνω δεικτών στο μητρικό ορό μεμονωμένα, ο συνδυασμός αυτών με άλλους δείκτες του ορού όπως η ινχιπίνη, η ακτιβίνη ή το PP13 ή απεικονιστικά εργαλεία, όπως το Doppler της μητριάιας αρτηρίας στο πρώτο τρίμηνο, θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία για την πρόβλεψη νωρίς στην κύηση.

## 2.6 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης αποτελούν σημαντικές επιπλοκές του τρίτου τριμήνου της κύησης και είναι υπεύθυνες για σημαντικό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας της μητέρας αλλά και του νεογνού. Τόσο η προεκλαμψία όσο και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης μπορούν να ενταχθούν βάσει παθοφυσιολογίας στην ισχαιμική νόσο του πλακούντα. Πολλοί βιοδείκτες έχουν μελετηθεί για την έγκαιρη ανίχνευση των παθολογικών αυτών καταστάσεων ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η επιβεβαίωση της δυνατότητας χρησιμοποίησης των παραγόντων PAPP-A και β-hCG ως δείκτες πρώιμης ανίχνευσης - στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης (11<sup>η</sup> -13<sup>η</sup> εβδομάδα) - κύσεων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας - IUGR και η ταυτοποίηση των παραμέτρων που επηρεάζουν τις τιμές αυτών των δεικτών. Ήδη η χρήση τους έχει αποδειχθεί για το πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε συνδυασμό και με υπερηχογραφικούς δείκτες.

Στην παρούσα μελέτη συλλέχθηκαν δεδομένα από 548 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν για τον τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου. Από αυτές αποκλείστηκαν οι 46 γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης, οπότε το δείγμα ήταν 502 γυναίκες. Ο έλεγχος περιελάμβανε μετρήσεις των δεικτών PAPP-A και β-hCG μαζί με υπερηχογραφικά δεδομένα, σε μία προσπάθεια να συσχετιστούν με την πιθανότητα εκδήλωσης προεκλαμψίας και IUGR αργότερα στην κύηση.

Από τη στατιστική ανάλυση των μετρήσεων φάνηκε ότι τα MoMs των παραπάνω δεικτών ακολουθούν τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά στην προεκλαμψία και στην εκδήλωση IUGR.

## 2.7 ABSTRACT

Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction are important complications of the third trimester and are responsible for significant morbidity and mortality of mother and fetus/newborn. Both preeclampsia and IUGR are incorporated in the ischemic disease of the placenta. Multiple biomarkers have been studied as potential utensils in the timely location of these pathologies, in the first trimester.

The aim of this work is to confirm the possibility of using PAPP-A and  $\beta$ -hCG factors as early detection markers in the first trimester of pregnancy (11th -13th week) - high risk pregnancies for pre-eclampsia - IUGR and identification of parameters which affect the values of these indicators. Their use has already been proven for the first trimester of pregnancy, along with sonographic markers.

In the present study, data were collected from 548 women who submitted for regular first-trimester ultrasound. Of these, 46 were excluded because they did not meet the study criteria, so the sample was 502 women. The test included measurements of the PAPP-A and  $\beta$ -hCG markers together with ultrasound data in an attempt to correlate with the likelihood of pre-eclampsia and IUGR later in pregnancy.

From the statistical analysis of the measurements it appeared that the MOMs of the above indices follow the data of the international literature regarding pre-eclampsia and IUGR.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

## Έντυπο Συγκατάθεσης

Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενούς για συμμετοχή στη μελέτη με τίτλο

**«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»**

*Συγκατάθεση για τη λήψη και αποθήκευση δείγματος αίματος*

Δια του παρόντος δηλώνω ότι είμαι ικανοποιημένη με τις πληροφορίες που έχω λάβει, ότι έχω ενημερωθεί σχετικά με τις διαδικασίες που πρόκειται να υποβληθώ για την πραγματοποίηση λήψης αίματος, ότι κατανόησα ότι το δείγμα που θα ληφθεί θα χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών PAPP-A και β-hCG, στο περιφερικό αίμα και τυχόν πλεονάζον θα φυλαχθεί στη Γ' Μ/Γ κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικό» 5 χρόνια, για τη μελλοντική μελέτη επιπλοκών της κύησης. Ενημερώθηκα ότι έχω το δικαίωμα να ζητήσω την καταστροφή του δείγματός μου οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμώ. Δηλώνω ότι είχα τη δυνατότητα να κάνω τις ερωτήσεις που κρίνω κατάλληλες και ότι έχω λάβει επαρκείς απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις, καθώς και ότι κατανοώ το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας και επομένως,

ΠΑΡΕΧΩ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΚΑΙ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΑ ΤΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΙΤΛΟ «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»



ΚΑΘΩΣ ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΑΥΤΟΥ ΥΠΟ ΤΙΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΠΑΡΑΠΑΝΩ.

Η συγκατάθεσή μου δεν αποδεσμεύει τους ερευνητές κατ' οιονδήποτε τρόπο από τις ευθύνες τους και διατηρώ τα δικαιώματά μου όπως αυτά εγγυώνται από τον νόμο. Γνωρίζω ότι μπορώ να άρω τη συγκατάθεσή μου οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο. Αυτό δεν θα μεταβάλλει τη σχέση μου με τους ιατρούς της κλινικής και τα δικαιώματά μου θα διατηρηθούν.

Ον/μο ασθενούς \_\_\_\_\_ Υπογραφή ασθενούς \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Ερευνητή \_\_\_\_\_ Υπογραφή Ερευνητή \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

### Έντυπο Ενημέρωσης

Φυλλάδιο Ενημέρωσης Ασθενή για συμμετοχή στη μελέτη με τίτλο

**«Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»**

Σας έχει γίνει πρόταση να συμμετέχετε σε ερευνητική μελέτη με τίτλο «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο». Πριν αποφασίσετε αν θέλετε να συμμετέχετε σε αυτήν, είναι σημαντικό να κατανοήσετε τους λόγους για τους οποίους πραγματοποιείται και τι περιλαμβάνει. Παρακαλώ πολύ να αφιερώστε λίγα λεπτά από το χρόνο σας για να διαβάσετε προσεκτικά τις πληροφορίες που παρατίθενται και να συζητήσετε τις συγγενείς και φίλους, ακόμα και με τον

θεράποντα ιατρό, αν θέλετε. Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε ερώτηση ακόμη εάν χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες, παρακαλώ μη διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μας.

Ποιος είναι ο σκοπός της μελέτης;

Ο πλακούντας είναι υπεύθυνος να παρέχει τροφή και οξυγόνο στο έμβρυο. Όταν υπάρχει πρόβλημα με τη λειτουργία του πλακούντα, το έμβρυο δεν αναπτύσσεται ικανοποιητικά και η μητέρα αναπτύσσει υψηλή αρτηριακή πίεση, μια κατάσταση που ονομάζεται προεκλαμψία). Οι διαταραχές στον πλακούντα επηρεάζουν περίπου 10% του συνόλου των κυήσεων. Οι επιπτώσεις είναι μπορεί να είναι μικρής σημασίας, αλλά περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρές τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο.

Η ροή του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες (αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν αίμα στον πλακούντα), η αρτηριακή σας πίεση και η μέτρηση ορισμένων πρωτεϊνών -που παράγονται από τον πλακούντα- στο αίμα σας είναι σημαντικές στο να καθορίσουν κατά πόσο βρίσκεστε σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσετε προεκλαμψία ή άλλα προβλήματα στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Ο στόχος μας είναι να προσπαθήσουμε να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν προεκλαμψία νωρίς στην κύηση.

Γιατί επιλέχθηκα εγώ;

Όλες οι γυναίκες με μονήρεις κυήσεις που προσέρχονται στο πλαίσιο του προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) 1ου τριμήνου για τη πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου με υπερηχογραφικούς και βιοχημικούς δείκτες προσκαλούνται να λάβουν μέρος στη μελέτη.

Πρέπει να λάβω μέρος στη μελέτη;

Εξαρτάται από εσάς αν θα πάρετε μέρος στη μελέτη ή όχι. Αν αποφασίσετε να συμμετέχετε, θα σας δοθεί αυτό το ενημερωτικό φυλλάδιο και θα σας ζητηθεί να υπογράψετε ένα έντυπο συγκατάθεσης. Σε περίπτωση που αποφασίσετε να λάβετε μέρος σε αυτήν τη μελέτη, και πάλι είστε ελεύθερη να αποσυρθείτε οποιαδήποτε στιγμή θελήσετε, χωρίς να δώσετε εξηγήσεις. Η απόφασή σας δε θα επηρεάσει την ιατρική φροντίδα που θα λάβετε.

Τι θα συμβεί σε εμένα, αν λάβω μέρος στη μελέτη;

Κατά τη διάρκεια της επίσκεψής σας, στην 11η – 13η εβδομάδα της κύησης, θα μετρήσουμε το σωματικό βάρος και το ύψος σας και την αρτηριακή σας πίεση, ενώ παράλληλα θα εκτιμήσουμε τη ροή του αίματος στη μήτρα και τον πλακούντα, με υπερηχογράφημα Doppler. Τα αποτελέσματα των υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών θα και θα προσδιοριστεί ο κίνδυνος να εμφανίσετε προεκλαμψία.

Από το αίμα που θα ληφθεί, ένα μέρος θα χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη χρωμοσωμικών ανωμαλιών μέσω της πρωτεΐνης PAPP-A και ένα μέρος για την ανάλυση της τιμής της β-hCG που αποτελεί μέρος της μελέτης. Σε περίπτωση που είναι εφικτή η διατήρηση μικρής ποσότητας από το αίμα σας, αυτό θα φυλαχθεί για περαιτέρω μελέτη, όπως μέτρηση παραγόντων που μπορεί να εμπλέκονται σε επιπλοκές της κύησης, στο μέλλον. Το δείγμα αίματος θα φυλαχθεί για 5 χρόνια. Θα έχετε το δικαίωμα να ζητήσετε την καταστροφή του δείγματος οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμείτε.

Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας, σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική, θα σας επανελέγξουν στις 20-24 και/ή στις 30-37 εβδομάδες κύησης και ο έλεγχος αυτός θα περιλαμβάνει υπερηχογραφικό

έλεγχο ανάπτυξης, μέτρηση ροής των μητριάιων αγγείων και μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Οι επισκέψεις θα διαρκούν περίπου 40 λεπτά.

*Τι πρέπει να κάνω εγώ;*

Δεν υπάρχουν περιορισμοί σχετικά με το τι πρέπει ή δεν πρέπει να κάνετε.

*Η φύλαξη των αρχείων μου θα είναι εμπιστευτική;*

Όλες οι πληροφορίες που συλλέγονται για εσάς κατά τη διάρκεια της μελέτης φυλάσσονται αυστηρώς εμπιστευτικά. Σε οποιαδήποτε πληροφορία εξέρχεται του νοσοκομείου μας, θα σβήνεται το όνομά σας και η διεύθυνσή σας, ώστε να μην αποκαλύπτεστε.

*Τι θα συμβεί με τα αποτελέσματα της μελέτης;*

Μόλις ολοκληρωθεί η μελέτη τα αποτελέσματα θα δημοσιευθούν σε ιατρικό περιοδικό και θα χρησιμοποιηθούν για την εκπόνηση μεταπτυχιακής εργασίας. Τα στοιχεία σας δεν θα αποκαλυφθούν σε οποιαδήποτε αναφορά ή δημοσίευση. Εφόσον το επιθυμείτε μπορείτε να ενημερωθείτε για τα αποτελέσματα της μελέτης καθώς και για την ομάδα μελέτης στην οποία ανήκατε μετά το τέλος της ερευνητικής προσπάθειας.

*Ποιος έχει ελέγξει τη μελέτη;*

Όλες οι έρευνες σε δημόσια Νοσοκομεία της Ελλάδας και του εξωτερικού ελέγχονται από ανεξάρτητη ομάδα ατόμων, που καλείται Επιτροπή Έρευνας και Βιοηθικής, η οποία καλείται να προστατέψει τα συμφέροντά σας. Η μελέτη αυτή έχει ελεγχθεί και έχει πάρει τις απαραίτητες εγκρίσεις από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”, τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας της Ελλάδος.

## Έντυπο Συγκατάθεσης Ασθενούς

- Επιβεβαιώνω ότι διάβασα και κατάλαβα το ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενούς για την παραπάνω μελέτη και ότι είχα την ευκαιρία να υποβάλλω ερωτήσεις οι οποίες απαντήθηκαν ικανοποιητικά.
- Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερη να αποσυρθώ οποιαδήποτε στιγμή το θελήσω, χωρίς να δικαιολογήσω την απόφασή μου, χωρίς να επηρεασθεί η ιατρική φροντίδα που θα λάβω ή τα νομικά δικαιώματά μου.
- Συμφωνώ να συμμετάσχω στη μελέτη με τίτλο : «Χρησιμοποίηση των πρωτεϊνών PAPP-A και β-HCG για την ανίχνευση κυήσεων υψηλού κινδύνου για Προεκλαμψία / IUGR το πρώτο τρίμηνο»
- Καταλαβαίνω ότι σχετικά αποσπάσματα του ιατρικού μου φακέλου και δεδομένα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της μελέτης και σχετίζονται με αυτήν ενδέχεται να ελεγχθούν από εξουσιοδοτημένα πρόσωπα των ρυθμιστικών αρχών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”. Δίνω άδεια ώστε αυτά τα πρόσωπα να έχουν πρόσβαση στον ιατρικό μου φάκελο. Εφόσον απαιτηθεί, συναινώ στην επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό μου προκειμένου να συλλεχθούν δεδομένα σχετικά με την έκβαση της κύησής μου.
- Συμφωνώ να διατηρηθούν τα δεδομένα μου, ΑΝΩΝΥΜΑ, για περισσότερο από 10 έτη.
- Δίνω την άδειά μου ώστε να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός μου σχετικά με τη συμμετοχή μου στη μελέτη.

Ον/μο ασθενούς \_\_\_\_\_ Υπογραφή ασθενούς \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Ερευνητή \_\_\_\_\_ Υπογραφή Ερευνητή \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

Ον/μο Μάρτυρα \_\_\_\_\_ Υπογραφή Μάρτυρα \_\_\_\_\_ Ημ/νία \_\_\_\_\_

## ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Intrauterine growth restriction. In: Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology.  
Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). Oxford, Oxford University Press 2004.
2. Umbilical artery Doppler screening for the detection of the small fetus in need for antepartum surveillance.  
Baschat A.  
Am J Obstet Gynecol 2000, 182:154.
3. IUGR does not predispose to necrotizing enterocolitis or compromise postnatal intestinal adaptation in preterm pigs.  
Che L, Thymann T, Bering SB, LE Huërou-Luron I, D'inca R, Zhang K, Sangild PT  
Pediatr Res 2010, 67:54-9.
4. Intrauterine restriction (IUGR).  
Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M.  
J Perinat Med 2008, 36:277-81.
5. Fetal growth restriction: Evaluation and management.  
Resnik R.  
Up-to-date 2013.
6. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity.  
Sterne G.

- J Clin Ultrasound 2001, 29:146.
7. Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants?  
Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, Minai J, Sato M, Yamagata Z.  
J Epidemiol 2008, 18:89-96.
  8. Experiences of violence before and during pregnancy and adverse pregnancy outcomes:  
An analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey.  
Urquia ML, O'Campo PJ, Heaman MI, Janssen PA, Thiessen KR.  
BMC Pregnancy Childbirth 2011, 11:42.
  9. Neuroendocrine response to violence during pregnancy--impact on duration of pregnancy  
and fetal growth.  
Valladares E, Peña R, Ellsberg M, Persson LA, Högberg U.  
Acta Obstet Gynecol Scand 2009, 88:818-23.
  10. Fetal growth restriction: evaluation and management. In: High Risk Pregnancy.  
Management options.  
Weiner CP, Baschat A., James DK, Steer PJ, Weinwr CP, Gonik B (eds).  
London, WB Saunders 1999.
  11. Pathophysiology of preeclampsia.  
Lindheimer MD, Katz AL.  
Annu Rev Med 1981, 32: 373-389.
  12. Classification of intrauterine growth retardation.  
Brar HS, Rutherford SE.  
Semin Perinatol. 1988; 12: 2-10.
  13. Preeclampsia: the death of Goliath.



- Bruce BF.  
Am J Reprod Immunol 2006; 55: 84-98
14. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.  
Sibai BM.  
Obstet Gynecol 2003; 102: 181-192.
15. Preeclampsia.  
Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M.  
Lancet 2005; 365: 785-799.
16. Current topic: preeclampsia and the placenta.  
Redman CW.  
Placenta 1991; 12: 301-308.
17. Inflammation and preeclampsia.  
BÈrzychowski AM, Sargent IL, Redman CW.  
Sem Fetal Neonatal Med 2006; 11: 309-316.
18. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts.  
Dekker G, Sibai BM.  
Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-1375
19. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension.  
Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, et al.  
Obstet Gynecol 2000; 95: 24-28.
20. Is preeclampsia more than one disease?  
Vatten LJ, Skjaerven R.

BJOG 2004; 111: 298-302.

21. Latest advances in understanding preeclampsia.

Redman CW, Sargent IL.

Science 2005; 308: 1592-1594.

22. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies.

Duckitt K, Harrington D.

BMJ 2005; 330: 565-571.

23. Pre-eclampsia.

Stegers, EA, Von Dadelszen P, Duvekot J, et al.

Lancet 2010; 376: 631-644.

24. Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. World Health

Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M.

Obstet Gynecol 2004; 104: 1367-1391.

25. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy. Executive summary and full consensus statement.

Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al.

Aust N Z J Obstet Gynecol 2000; 40: 133-155.

26. Pathology and pathophysiology of preeclampsia: Alterations in volume homeostasis.

Gallery E, Lindheimer M.

Hypertensive Disorders in Pregnancy 1999; 327-347.

27. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia.

Gilstrap LC, Ramin SM.

- Int J Obstet Gynecol 2002; 77: 67-75.
28. Mechanisms of disease: preeclampsia.
- Noris M, Perino N, Remuzzi G.
- Nat Clin Pract Nephrol 2005; 1: 98-114.
29. Maternal mortality due to eclamptic and non- eclamptic hypertensive disorders: a challenge.
- Chhabra S, Kakani A.
- J Obstet Gynaecol 2007; 27: 25-29.
30. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States.
- Zhang J, Meikle S, Trumble A, et al.
- Hypertens Pregnancy 2003; 22: 203-212.
31. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review.
- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V.
- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 101: 6-14.
32. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy.
- Duley L
- Br Med Bull 2003; 67: 161-176.
33. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction.
- Manten GTR, Sikkema MJ, Voorbij AM, et al.
- Hypertens Pregnancy 2007; 26: 39-50.

34. Outcomes in young adulthood of very low birth-weight infants.  
Hach M, Flannery DJ, Schluchter M, et al.  
N. Engl J Med 2002; 346: 149-151.
35. Is preeclampsia more than one disease?  
Vatten LJ, Skjaerven R.  
BJOG 2004; 111: 298-302.
36. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk.  
Caritis S, Sibai BM, Hauth J, et al.  
N Engl J Med 1998; 338: 701-705.
37. Thrombophilia and pregnancy.  
Kupferminc  
MJ Reprod Biol Endocrinol 2003; 1: 111-166.
38. Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women.  
Saftlas AF, Lenine RJ, Klebanoff MA, et al.  
Am J Epidemiol 2003; 157: 1108-1114
39. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study.  
Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al.  
BMJ 1998; 316: 1343-1347.
40. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response- a review.  
Redman CWG, Sargent IL.  
Placenta 2003; 24: 21-27.
41. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia.  
Kopcow HD, Karumanchi SA.

J Reprod Immunol 2007; 14: 65-75.

42. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in preeclampsia.

Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Dovas S, et al.

Am J Nephrol 2008; 28: 424-430

43. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy-a review.

Lyll F.

Placenta 2005; 26: 31-36.

44. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia.

Kaufmann P, Black S, Huppertz B

Biol Reprod 2003; 69: 1-7.

45. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia.

Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R.

Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 543-549.

46. Natural killer cells and pregnancy.

Moffett-King A.

Nat Rev Immunol 2002; 2: 656-663.

47. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response.

Visser N, van Rijn BB, Rijkers GT, et al.

Obstet Gynecol 2007; 62: 191-201.

48. New insights into the biology of preeclampsia.  
Stefan H, Faber R, Dornhofer N, et al.  
Biol Reprod 2006; 74: 772-776.
49. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation.  
Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 158-166
50. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia.  
Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, et al.  
Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1184-1190
51. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia.  
Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al  
N Eng J Med 2004; 350: 672-683.
52. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia.  
Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al.  
Clin Invest 2003; 111: 649-658.
53. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia.  
Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al.  
Nat Med 2006; 12: 642-649.
54. Immunology and genetic of preeclampsia.  
Serrano NC.  
Clin Dev Immunol 2006; 13: 197-201.

55. Rasial / ethnic differences in the montly variation of preeclampsia incidence.  
Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM.  
Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 324, e1-5.
56. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction.  
Tjoa ML, Qudejans CBM, Van Vugt JMG, et al.  
Hypertens Pregnancy 2004; 23: 171-189.
57. Smoking and risk of preeclampsia: a systemic review.  
England L, Zhang J.  
Front Biosci 2007; 1: 2471-2483.
58. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia.  
Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S.  
Arch Obstet Gynecol 2000; 264: 71-73.
59. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome.  
Papageorghiou AT, Yu CK, Nikolaides KH.  
Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2004; 18: 383-396.
60. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia.  
Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, et al.  
Lancet 1997; 349: 1285-1288.
61. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22+0 to 24+6 weeks' gestation.  
Spencer K, Yu CK, Savvidou AT, et al

Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 658-663.

62. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor.

Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al.

Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 326-339.

63. Low maternal serum levels of placental growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia.

Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, et al.

Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1267-1272.

64. Prospective analysis of placental growth factor (PIGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia.

Krauss T, Pauer HU, Augustin HG.

Hypertens Pregnancy 2004; 23: 101-111.

65. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia.

Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al.

JAMA 2005; 293: 77-85.

66. A novel approach to first trimester screening for early preeclampsia combining serum PP 13 and Doppler ultrasound.

Nicolaides KH, Brindra R, Tutzan OM, et al.

Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 13-17.

67. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-13 and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia.

Spencer K, Cowans MJ, Chefetz I.



Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 128-134.

68. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy.

Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, et al

Hypertension 2009; 53: 812-818.

69. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review.

Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al.

Obstet Gynecol 2003; 101: 1319-1332.

70. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone.

Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, et al.

Hypertens Pregnancy 2006; 25: 115-127.

71. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis.

Von-Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al.

Lancet 2000; 355: 87-92.

72. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases.

Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al.

Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1464-1466.

73. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management

Andrea Lausman, John Kingdom

J Obstet Gynaecol Can 2013; 35(8):741-748

74. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy.  
Ayala DE, Uceda R, Hermida RC.  
Chronobiol Int 2013; 30:260-79.
75. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction.  
Bamberg C, Kalache KD.  
Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9:387–94.
76. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis.  
Obstet Gynecol 2010; 116(2 Pt 1):402-14. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
77. Screening for fetal growth restriction.  
Chauhan SP, Magann EF.  
Clin Obstet Gynecol 2006; 49:284–94.
78. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management.  
Figueras F, Gardosi J.  
Am J Obstet Gynecol 2011; 204:288–300 doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.055?
79. Intrauterine growth restriction.  
Haram K, Softeland E, Bukowski R.  
Int J Gynaecol Obstet 2006; 93:5–12.
80. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction.  
Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J.  
J Obstet Gynaecol Can 2012; 34:17–28.
81. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification.

Maulik D.

Clin Obstet Gynecol 2006; 49:214–8.

82. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study.

McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al.

BMJ 2009; 338:b1081.

83. Clinical features of fetal growth restriction complicated later by preeclampsia.

Mitani M, Matsuda Y, Makino Y, Akizawa Y, Ohta H.

J Obstet Gynaecol Res 2009; 35:882–7.

84. Ultrasound assessment of abnormal fetal growth.

Nyberg DA, Abuhamad A, Ville Y.

Semin Perinatol 2004; 28:3–22.

85. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size.

Reeves S, Bernstein I.

Expert Rev Obstet Gynecol 2008; 3:719–30.

86. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis.

Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, et al.

Am J Perinatol 2012; 29:551-6. Doi: 10.1055/s-0032-1310527.

87. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG).

Guideline No. 31. London: RCOG; 2002.

88. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities.

Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH.

Am J Obstet Gynecol 1993; 168:547–55.

89. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction.

von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P.

Am J Obstet Gynecol 2013; 208:130.e1–e6. Doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.014.

90. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG Green-top Guideline No. 31

91. Guidelines for intrauterine growth restriction and chronic fetal hypoxaemia

Giampaolo Mandruzzato

TMJ 2009, Vol.59, No.2

92. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death.

Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al.

Acta. Obstet. Gynecol. Scand 2004; 83:801-807.

93. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it.

Altman DG, Hytten FÉ.

BJOG 1989; 96:1127-1128.

94. An update in the ultrasonic diagnosis and evaluation of intrauterine growth restriction.

Ott WJ.

Ultrasound Review Obstet Gynecol 2005; 5:111-124.

95. Monitoring the IUGR fetus.

Mandruzzato GP, Meir YJ, Maso GP, et al.

- J.Perinat.med. 2003; 31:399-407.
96. Monitoring of the fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study  
Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:564-570.
97. Intrauterine restriction (IUGR) Guidelines.  
Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F and Co.  
J. Perinat. Med. 2008; 36:277-281.
98. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia Chun  
Lam, Kee-Hak Lim and S. Ananth Karumanchi.  
Hypertension 2005; 46; 1077-1085; originally published online Oct 17, 2005
99. Decreased placental GCM1 (glial cell missing-1) gene expression in preeclampsia.  
C.P. Chen et al  
Placenta (2004), 25, 413-421.
100. Abnormal Placentation, Angiogenic Factors, and the Pathogenesis of  
Preeclampsia  
Silasi et al.  
Obstet Gynecol Clin Am 2010: 239–253.
101. Potential markers of preeclampsia – a review.  
Grill et al.  
Reproductive Biology and Endocrinology 2009: 7:70.
102. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk  
of  
adverse fetal outcomes

Barrett Sandie L, Bower Carol and Narelle C.Hadlow

Prenat Diagn; 2008, 28:28-35

103. Angiogenic factors in preeclampsia: so complex, so simple?  
Berkane N, Lefevre G, Hertig A.  
Nephrol Dial Transplant 2007; 22:2753–2756.
104. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia  
Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F.  
J Obstet Gynaecol Res 2008; 34:948–951.
105. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin.  
Cole LA.  
Reprod Biol Endocrinol 2009a; 7:8. Review.
106. Human chorionic gonadotrophin (hCG) may be a marker of systemic oxidative stress in normotensive and preeclamptic term pregnancies  
Kharfi A, Giguere Y, De Grandpre P, Moutquin JM, Forest JC  
Clinical Biochemistry 2005; 38:717-721.
107. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms.  
Lopez-Jaramillo P, Casas J P, Serrano P.  
Braz J Med Biol Res 2001; 34:1227-1235.
108. Hyperglycosylated hCG the source of pregnancy failures.  
Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA.  
Fertil Steril 2008; 89:1871–1886.
109. Contemporary prediction of preeclampsia.

- Scazzocchio E, Figueras F.  
Curr Opin Obstet Gynecol 2011; 23:65-71.
110. Increased apoptosis in first trimester extravillous trophoblasts from pregnancies at higher risk of developing preeclampsia.  
Whitley GS, Dash PR, Ayling LJ, Prefumo F, Thilaganathan B, Cartwright JE.  
Am J Pathol 2007; 170:1903-1909.
111. Pre-eclampsia  
Eric A P Steegers, Peter von Dadelszen, Johannes J Duvekot, Robert Pijnenborg  
Lancet 2010; 376: 631–44
112. Being born small for gestational age increases the risk of severe pre-eclampsia.  
Zetterstrom K, Lindeberg S, Haglund B, Magnuson A, Hanson U.  
BJOG 2007; 114: 319–24.
113. Early fetal growth, PAPP-A and free beta-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant.  
Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(3):341–347
114. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes.  
Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al.  
Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1452–1458
115. The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of pre-eclampsia

Ozkan Ozdamar, Ismet Gun, Ugur Keskin, Necmettin Kocak, Ercument Mungen  
Pak J Med Sci Vol.30 No.3 2014

116. Raised maternal serum inhibina concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia.  
RCOG Br J Obstet Gynaecol. 2000; 107:795-797
117. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler.  
Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH.  
Prenat Diagn 2005;25:949-953.
118. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome.  
Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al.  
Obstet Gynecol.2005;106:260-267
119. First trimester ADAM12 and PAPP-A as markers of intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system.  
Cowans NJ, Spencer K.  
Prenat Diagn.2007;27:264-2271
120. First trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of fetal growth restriction.  
Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. 2007a  
Ultrasound Obstet Gynecol. 200;31(1):15-19.
121. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-



13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations.

O' Gorman N, W.D., Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone

IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH.

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2017.

## **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Υπέρταση κατά την κύηση

Αλεξόπουλος Στάθης

Υπέρταση και νεφροπάθειες κατά την κύηση (1998), Κεφ.2 σελ.31-50

2. Η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα

Κρεατσάς Κ. Γεώργιος

Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική (1998), Κεφ.1, σελ.5-10

3. Μαιευτική ανατομία και φυσιολογία του εμβρύου

Κρεατσάς Κ. Γεώργιος

Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική (1998), Κεφ.1, σελ.7-18

4. Ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης

Μαμόπουλος Α. Μιχαήλ, Φαρμακίδης Β. Γεώργιος

Εμβρυομητρική Ιατρική, 1996, Κεφ.19, σελ. 239-249

5. Προεκλαμψία – Εκλαμψία

Μαμόπουλος Α. Μιχαήλ, Φαρμακίδης Β. Γεώργιος

Εμβρυομητρική Ιατρική, 1996, Κεφ.21, σελ. 272-284

6. Ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου

Μπόντης Ν. Ιωάννης

Βασικές γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2002, Κεφ.4, σελ.49-58