



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ “ΦΥΣΙΟΛΟΓΕΙΟΝ”

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΙΧΑΗΛ ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΠΠΕΔΑ IL-6 , IGF-1 , ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΚΑΙ
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ (
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗΣ ΤΟΜΗΣ)**

Κυριακόπουλος Νικόλαος M.D, M.Sc.

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

Διευθυντής 5^{ης} Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο “ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ”

ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ “ΦΥΣΙΟΛΟΓΕΙΟΝ”

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΙΧΑΗΛ ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΠΠΕΔΑ IL-6 , IGF-1 , ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΚΑΙ
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ (
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗΣ ΤΟΜΗΣ)**

Κυριακόπουλος Νικόλαος M.D, M.Sc.

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

Διευθυντής 5^{ης} Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο “ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ”

ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία Αιτήσεως Διδακτορικής Διατριβής: 10-03-2016

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23-03-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Δρ. Μάρα Σιμοπούλου (Επιβλέπουσα) Επίκουρη Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας

Εργαστήριο Φυσιολογίας “Φυσιολογείον”

Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α

Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρης

Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Διευθυντής Εργαστηρίου Φυσιολογίας “Φυσιολογείον”

Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α

Δρ. Κωνσταντίνος Στεφανίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Α’ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική

Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 13-04-2016

Ημερομηνία Καταθέσεως Διδακτορικής Διατριβής:

Υπογραφή Γραμματέως και Σφραγίδα της Σχολής

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Δρ. Μάρα Σιμοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

2. Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Καθηγητής

3. Δρ. Κωνσταντίνος Στεφανίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής

4. Δρ. Κλειώ Μαυραγάνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

5. Δρ. Αθανάσιος Αρμακόλας, Αναπληρωτής Καθηγητής

6. Δρ. Αναστάσιος Φιλίππου, Αναπληρωτής Καθηγητής

7. Δρ. Αντώνιος Χατζηγεωργίου, Επίκουρος Καθηγητής

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής:

‘Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ’

"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί μου τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας.

Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Νικόλαος Κυριακόπουλος

Όνομα Πατρός: Δημήτριος

Ημερομηνία Γέννησης: *****

Τόπος Γέννησης: Πάτρα Αχαΐας

Τηλέφωνο: *****

E-mail: *****

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Διευθυντής Ε.Σ.Υ στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών-Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου».

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ (Master of Sciences)

Master of Science στη Κλινική Σεξολογία (Sessuologia Clinica)

Έτος 2009.

Πανεπιστήμιο Galileo Galilei της Πίζα , Ιταλία .

Καθηγητής Α.Genazzani.

Master of Science στη Ρομποτική και Λαπαροσκοπική χειρουργική στη Γυναικολογία
(Chirurgia miniinvasiva e Chirurgia Robotica Ginecologica)

Έτος 2010.

Πανεπιστήμιο Galileo Galilei της Πίζα , Ιταλία .

Καθηγητής : Α. Gadducci

Υποψήφιος Διδάκτωρ στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
(Ε.Κ.Π.Α).

Ιατρική Σχολή.

Μορφολειτουργικός Τομέας - Εργαστήριο Φυσιολογίας "Φυσιολογείον".

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

Απολυτήριο απο το 6^ο Λύκειο Πατρών

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστήμιου Ρώμης " la Sapienza" με βαθμό 96/110 - 03/1994 . Βαθμολογική αντιστοιχία απο το ΔΙΚΑΤΣΑ 8,03 "Λίαν καλός"

Κρατική εξέταση για απόκτηση αδείας Ασκήσεως Επαγγέλματος Ιατρού Πανεπιστήμιο Ancona, Ιταλία.

Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος ιατρού από τη Νομαρχία Αχαΐας

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής (13μήνες) για απόκτηση ενός χρόνου ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής.

Ειδικευόμενος της Α Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστήμιου Αθηνών-Νοσοκομείο Αλεξάνδρα για λήψη ειδικότητας Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

Απόκτηση τίτλου της ιατρικής ειδικότητας της Μαιευτικής-Γυναικολογίας απο το Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης -Νομαρχία Έβρου

Πιστοποίηση στη Διαγνωστική Κολποσκόπηση-Ιατρική Εταιρεία Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης.

Άδεια χορήγησης εκτέλεσης υπερήχων των οργάνων της ειδικότητας της Μαιευτικής - Γυναικολογίας με την Υ7α/Γ.Π 45275 απόφαση του Υπουργού Υγείας

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Αγροτικός ιατρός στο ιατρείο Λεχαινών, Κέντρο Υγείας Γαστούνης αρμοδιότητας Νοσοκομείο Πύργου , Νόμος Ηλείας

Ειδικευόμενος ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής "Αγία Βάρβαρα "

Ιατρός στο Κέντρο Εκπαίδευσης Τεχνικού Πάτρα (ΚΕΤΧ)

Αγροτικός ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Γουμέρου-Κέντρο Υγείας Σιμόπουλου αρμοδιότητας Γενικού Νοσοκομείου Αμαλιάδας (Νόμος Ηλείας) .

Ειδικευόμενος ιατρός στην Α Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών "Αλεξάνδρα "

Επιμελητής Β' ΕΣΥ στο Κρατικό Θεραπευτήριο Λέρου

Επιμελητής Β', Μαιευτήρας - Γυναικολόγος ΕΣΥ στα Διασυνδεδεμένα Γενικά Νοσοκομεία Ρόδου-Κω.

Επιμελητής Α στο Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας.

Επιμελητής Α στο Διασυνδεδεμένα Νοσοκομεία Ρόδου -Κω

Διευθυντής ΕΣΥ στο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου»

Εισηγητής σε κρίσεις ιατρών ΕΣΥ ειδικότητας Μαιευτικής-Γυναικολογίας για την Υγειονομική περιφέρεια Στερεάς Ελλάδας και Θεσσαλίας.

Μέλος και εισηγητής του συμβουλίου πρόσληψης ιατρών ΕΣΥ ειδικότητας Μαιευτικής -Γυναικολογίας για την 2η Υγειονομική Περιφέρεια Πειραιώς και Αιγαίου 02/09/2011.

Εκλεγμένο μέλος Επιστημονικού Συμβουλίου Γενικού Νοσοκομείου Κω

ΕΙΔΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΚΕΝΤΡΑ

Μετεκπαίδευση στο τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής και κήσεων υψηλού κινδύνου για 6 μήνες στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Μαιευτήριο " Έλενα Βενιζέλου " ύστερα απο απόφαση του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας .

Μετεκπαίδευση σε εξειδικευμένο κέντρο του εξωτερικού στο τομέα της Λαπαροσκοπικής και Ρομποτικής Χειρουργικής Γυναικολογίας στη Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πίζα , διάρκεια μεταπτυχιακού προγράμματος .

Μετεκπαίδευση στο Τμήμα Κλινικής και Πειραματικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πίζα , Ιταλίας στη Κλινική Σεξολογία κατα τη διάρκεια μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Διπλωματική προπτυχιακή ερευνητική εργασία (Thesis) με θέμα “Καρκίνος του Ενδομητρίου” στο τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας του Πανεπιστήμιου Ρώμης " la Sapienza " Διευθυντής καθηγητής Pasquale Avitto.

Μεταπτυχιακή Διατριβή με θέμα “Funzionalità sessuale in donne pre e perimenopausali in seguito ad isterectomia-Σεξουαλική λειτουργία σε γυναίκες προ και περι εμμηνοπαυσιακές μετά από ολική υστερεκτομή”, έτος 2009. Πανεπιστήμιο "Gallileo Galilei" της Πίζα Ιταλία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού διπλώματος σπουδών στη Κλινική Σεξολογία. Διευθυντής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής και Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών Καθηγητής Andrea Genazzani.

Μεταπτυχιακή Διατριβή με τίτλο “Αφαίρεση ινομώματος με χρήση Ρομποτικής Χειρουργικής”, έτος 2010. Πανεπιστήμιο "Gallileo Galilei" της Πίζα Ιταλία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού διπλώματος σπουδών “Chirurgia miniinvasiva e Chirurgia Robotica Ginecologica”, Ρομποτική και Λαπαροσκοπική Χειρουργική στη Γυναικολογία”. Διευθυντής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής και Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών Καθηγητής Andrea Genazzani.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΡΙΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. **Kiriakopoulos N**, Grigoriadis S, Maziotis E, Philippou A, Rapani A, Giannelou P, Tsioulou P, Sfakianoudis K, Kontogeorgi A, Bakas P, Mastorakos G, Koutsilieris M, Simopoulou M.

Investigating Stress Response during Vaginal Delivery and Elective Cesarean Section through Assessment of Levels of Cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1). *J Clin Med*. 2019 Jul 27;8(8). pii: E1112. doi: 10.3390/jcm8081112. PubMed PMID: 31357604; PubMed Central PMCID: PMC6723771.

Ετεροαναφορές:1

Masukume G, Khashan AS, Morton SMB, Baker PN, Kenny LC, McCarthy FP (2019) Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS ONE* 14(10): e0223856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223856>

2. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Tsioulou P, Rapani A, Giannelou P, **Kiriakopoulos N**, Pantou A, Vlahos N, Anifandis G, Bolaris S, Pantos K, Koutsilieris M.

What will the future hold for artificial organs in the service of assisted reproduction: prospects and considerations. *Front Med*. 2019 Jul 12. doi: 10.1007/s11684-019-0697-5. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31300970.

Υπεύθυνη Δήλωση
Αποδοχής
του Περιεχομένου της Παρούσας Διδακτορικής Διατριβής

Με την παρούσα υπεύθυνη δήλωση αναλαμβάνω την ευθύνη για το αληθές του περιεχομένου των αναγραφόμενων στην παρούσα διδακτορική διατριβή και δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν αποτελεί (κατά το όλον ή κατά μέρος) προϊόν λογοκλοπής. Εντός του κειμένου και σε κάθε περίπτωση παρατίθεται η πηγή από την οποία ανακτήθηκαν στοιχεία τα οποία παρουσιάζονται, τα πνευματικά δικαιώματα των οποίων δεν ανήκουν σε εμένα. Επίσης δηλώνω πως θα προσκομίσω σε εύλογο χρονικό διάστημα σε έντυπη μορφή οποιοδήποτε αποδεικτικό στοιχείο μου ζητηθεί από την γραμματεία για την επιβεβαίωση των αναγραφόμενων στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Νοέμβριος, 2019

Ο Δηλών

Νικόλαος Κυριακόπουλος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	14
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	16
ABSTRACT	20
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	23
1.1 Γενικές Αρχές Φυσιολογίας του Stress	24
1.2 Η απόκριση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα επιτυγχάνεται μέσω διαμεσολαβητών που εδράζονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα αλλά και στην περιφέρεια	29
1.3 Ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση Επινεφρίδια ως ο βασικός ρυθμιστής της απόκρισης του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα.....	31
1.4 Ο ρόλος των κυτταροκινών κατά την απόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα.....	39
1.5 Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης και του αυξητικού ινσουλινομιμητικού παράγοντα 1 τροποποιείται κατά την φάση της απόκρισης του οργανισμού στο stress.....	43
1.6 Η λειτουργία του άξονα του stress παρουσιάζει σημαντικές προσαρμογές κατά την περίοδο της κύησης και κατά τον τοκετό.....	46
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ	52
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ	56
3.1 Γενικά χαρακτηριστικά της μελέτης	57
3.2 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη	58
3.3 Πρωτόκολλο συλλογής δειγμάτων περιφερικού αίματος και αίματος ομφαλίου λώρου ..	59
3.4 Προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών με τη μέθοδο Προσδιορισμού Ανοσοπροσρόφησης Δεσμευμένου Ενζύμου (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-ELISA)	61
3.5 Στατιστικές Αναλύσεις	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	66
4.1 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης.....	68
4.2 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης	70

4.3 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης	70
4.4 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης	71
4.5 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1-IGF-1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης	72
4.6 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1-IGF-1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης	73
4.7 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης	74
4.8 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης	75
4.10 Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών και των μητρικών και νεογνικών χαρακτηριστικών	77
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	79
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	79
5.1 Γενικά χαρακτηριστικά της μελέτης	80
5.2 Ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί εντονότερο στρεσογόνο ερέθισμα για την επίτοκο σε σύγκριση με την επιλεκτική καισαρική τομή.....	81
5.3 Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα του ομφαλίου λώρου δεν σχετίζονται με το είδος του τοκετού	84
5.4 Ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με εντονότερη αλλά μικρότερης διάρκειας φλεγμονώδη απόκριση σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής.....	86
5.5 Ο φυσιολογικός τοκετός πιθανώς σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6) στο αίμα του ομφαλίου λώρου σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής.....	89
5.6 Τόσο ο φυσιολογικός τοκετός όσο και ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής σχετίζονται με πτώση των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone) και του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων.....	90
5.7 Ο τοκετός μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone) και Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1) στο αίμα του ομφαλίου λώρου σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κολπικό τοκετό	93
5.8 Γενικά συμπεράσματα.....	95
5.9 Σύνοψη.....	97

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	117

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Γενικού “Ιπποκράτειου” Νοσοκομείου της Κω, της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α, υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας της Ιατρικής Σχολής Δρ. Μάρας Σιμοπούλου κατά τα Ακαδημαϊκά Έτη 2016-2019. Με την ολοκλήρωσή της θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Δρ. Μάρα Σιμοπούλου που με ένταξε στην ερευνητική της ομάδα με σκοπό να πραγματοποιήσω την εν λόγω διδακτορική διατριβή, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ’ όλη την διάρκεια της συνεργασίας μας και για την ουσιαστική καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, στον Καθηγητή και Διευθυντή του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρη και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Α΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Κωνσταντίνο Στεφανίδη για την ύψιστη τιμή προς το πρόσωπό μου να συμμετέχουν στην επιτροπή. Μετά απεριορίστου σεβασμού θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμηση και τις ευχαριστίες μου προς τα πρόσωπά τους για τις γνώσεις και την καθοδήγηση που μου παρείχαν. Εξαιρέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρη για την στενή παρακολούθηση και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε ακούραστα καθ’ όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να πραγματοποιήσω στους Ειδικευόμενους Κλινικούς Εμβρυολόγους και Υποψήφιους Διδάκτορες της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Σωκράτη Γρηγοριάδη και Ευάγγελο Μαζιώτη. Τους ευχαριστώ ιδιαίτερα για την άριστη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθεια και συμβολή τους καθ’ όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας Δρ. Αναστάσιο Φιλίππου η συνεισφορά του οποίου ήταν εξέχουσας σημασίας για τον σχεδιασμό και την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ολοκληρώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συνεργάτες μου στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Γενικού “Ιπποκράτειου” Νοσοκομείου της Κω οι οποίοι με αίσθημα ευθύνης παρείχαν της υπηρεσίες τους έτσι ώστε να διεξαχθεί άρτια η παρούσα διδακτορική διατριβή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερές τις συνθήκες του εσωτερικού του περιβάλλοντος, παρά τις εξωτερικές μεταβολές οι οποίες τείνουν να τις διαταράξουν, καλείται ομοιόσταση και είναι απαραίτητη για την επιβίωση κάθε μορφής ζωής στον πλανήτη. Από τελεολογικής άποψης, η αντίδραση του οργανισμού στο stress είναι ίσως η κορυφαία έκφραση της ικανότητας διατήρησης της ομοιοστατικής ισορροπίας και αποτελεί συνθήκη αναγκαία και ικανή για την εξασφάλιση της επιβίωσης του ανθρώπινου είδους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως ο οργανισμός, ανεξάρτητα από το ερέθισμα που προκαλεί το stress, αντιδρά κάθε φορά με έναν κοινό και ιδιαίτερα πολύπλοκο μηχανισμό, προκειμένου να εξαλείψει την επίδραση του ερεθίσματος αυτού, ο οποίος είναι γνωστός ως Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής (General Adaptation Syndrome-GAS). Αυτή η πολύπλοκη απάντηση στο stress πυροδοτείται όταν μέσω ενός αχανούς συστήματος νευροενδοκρινικών οδών ενεργοποιείται τόσο το σύστημα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (Y-Y-E), όσο και το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση προσαρμογών που διαμεσολαβούνται κυρίως από την έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και την κινητοποίηση του μεταβολισμού. Η απάντηση αυτή περιγράφεται ως "Fight or Flight response" και ουσιαστικά εκφράζει την προσαρμογή του οργανισμού να αμυνθεί ή να απομακρυνθεί από τον παράγοντα που απειλεί την ομοιοστατική του ισορροπία. Είναι γνωστό πως ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί έντονο στρεσογόνο ερέθισμα τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο και μάλιστα φαίνεται πως το ενδομήτριο stress που βιώνει το έμβρυο αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που πυροδοτούν την έναρξη του τοκετού. Επιπρόσθετα, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε πειραματόζωα καταδεικνύουν πως το stress που βιώνουν τα νεογνά κατά τη διάρκεια του τοκετού σχετίζεται άμεσα με την μακροπρόθεσμη ωρίμανση του νεογνικού άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (Y-Y-E). Παρά το γεγονός πως τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών έχουν οδηγήσει στην κατανόηση μεγάλου μέρους της φυσιολογίας του stress κατά την διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, φαίνεται πως υπάρχει ένα σημαντικό κενό στην βιβλιογραφία όσον αφορά τις αντίστοιχες προσαρμογές που λαμβάνουν χώρα κατά την διάρκεια του τοκετού μέσω

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

καισαρικής τομής, αν και εφαρμόζεται ευρέως στην καθ' ημέρα κλινική πράξη ανά τον κόσμο.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης είναι να παρέχει μία εκτενή διερεύνηση της ορμονικής απόκρισης που σχετίζεται με το stress του τοκετού σε γυναίκες που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή (elective caesarean section) σε σύγκριση με αυτές που υποβάλλονται σε κολπικό φυσιολογικό τοκετό (vaginal delivery), μέσω του προσδιορισμού των επιπέδων της Κορτιζόλης, της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6), της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) και του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1-IGF-1).

Υλικά και Μέθοδοι: Η παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης (prospective observational study) διεξήχθη μεταξύ 1^{ης} Μαΐου του 2016 και 31^{ης} Σεπτεμβρίου του 2018, στο τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του "Ίπποκράτειου" Γενικού Νοσοκομείου της Κω, σε συνεργασία με το Εργαστήριο Φυσιολογίας "Φυσιολογείον", της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 εγκυμονούσες εκ των οποίων οι 24 υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καισαρική τομή (elective caesarean section) (Ομάδα ΚΤ) και οι 26 ολοκλήρωσαν την εγκυμοσύνη τους με φυσιολογικό κολπικό τοκετό (Ομάδα ΦΤ). Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν τα εξής: υγιείς γυναίκες με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, ηλικίας 20-43 ετών, με μονήρεις κύσεις στις οποίες δεν παρουσιάστηκε καμία επιπλοκή, όπου ολοκληρώθηκαν με φυσιολογικό τοκετό ή επιλεκτική καισαρική τομή στις 37-40 εβδομάδες κύησης (τελειόμηνες κύσεις). Στην Ομάδα ΚΤ συμπεριλήφθηκαν μόνο γυναίκες για τις οποίες οι μοναδικές ενδείξεις για την διεξαγωγή τοκετού μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής ήταν η επιθυμία τους να αποφύγουν τον φυσιολογικό κολπικό τοκετό ή υπό το πλαίσιο μαιευτικού ιστορικού προηγούμενης καισαρικής τομής. Και στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης, της IL-6, της GH και του IGF-1 τόσο στο περιφερικό αίμα της επιτόκου, όσο και στο ομφάλιο αίμα. Η λήψη περιφερικού αίματος πραγματοποιήθηκε σε τρεις φάσεις ως εξής: πριν την έναρξη της επέμβασης στην Ομάδα ΚΤ και κατά την πρώτη φάση του τοκετού για την Ομάδα ΦΤ (Φ1), 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) και 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3). Η λήψη αίματος ομφαλίου λώρου (ΑΟΛ) πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά τον τοκετό. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ανωτέρω ορμονών πραγματοποιήθηκε μέσω ανοσοπροσδιορισμού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

με την εφαρμογή της μεθόδου ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση και σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης σε σχέση με τα επίπεδα των ανωτέρω ορμονών που προσδιορίστηκαν στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις και στο ομφάλιο αίμα. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την χρήση της γλώσσας προγραμματισμού "R Programming Language for Statistical Purposes". Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε και όσον αφορά την ηλικία και τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της μητέρας, την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εβδομάδες κύησης, το βάρος των νεογνών, το Apgar score (5 λεπτών) και τον λόγο θηλέων προς αρρένων νεογνών σε κάθε ομάδα.

Αποτελέσματα: Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά όσον αφορά την ηλικία της μητέρας, τον ΔΜΣ της μητέρας, το βάρος των νεογνών, το Apgar score και τον λόγο θηλέων προς αρρένων νεογνών. Η διάρκεια της κύησης ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη στην Ομάδα ΚΤ σε σχέση με την Ομάδα ΦΤ (37.46 ± 1.08 vs 38.54 ± 0.93 , $P\text{-value} = 0.06$). Στη Φ1 δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα των υπό εξέταση ορμονών μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, καταδεικνύοντας ότι ο πληθυσμός της μελέτης παρουσίαζε ομοιογένεια και ήταν καλά ελεγχόμενος. Στατιστικά σημαντικά υψηλότερη παρουσιάστηκε η κορτιζόλη στην ομάδα ΦΤ σε σχέση με την Ομάδα ΚΤ στη Φ2 (299.58 ± 74 vs 129.93 ± 63.10 ng/ml, $P\text{-value} < 0.001$). Τα επίπεδα της κορτιζόλης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων στη Φ3. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη παρουσιάστηκε η IL-6 στην Ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με την Ομάδα ΦΤ στη Φ2 (20.15 ± 7.25 vs 48.70 ± 7.45 , $P\text{-value} < 0.001$), ενώ στη Φ3 τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα στην Ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με την Ομάδα ΦΤ (21.85 ± 6.35 vs 6.86 ± 5.86 , $P\text{-value} < 0.001$). Τα επίπεδα του IGF-1 ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στην Ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με την Ομάδα ΦΤ στην Φ2 (230 ± 80.63 vs 173.15 ± 38.12 , $P\text{-value} = 0.004$). Στη Φ3 τα επίπεδα του IGF-1 δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, όσο και στο ΑΟΛ (6.45 ± 1.06 vs 9.09 ± 3.6 ng/ml, $P\text{-value} < 0.001$). Τα επίπεδα της GH δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων σε καμία από τις Φ2 και Φ3. Όσον αφορά τα επίπεδα των υπό εξέταση ορμονών στο ομφάλιο αίμα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα της κορτιζόλης και της IL-6 μεταξύ των δύο ομάδων. Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IGF-1 και GH παρατηρήθηκαν στο ομφάλιο αίμα νεογνών που

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής σε σύγκριση με αυτών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού τοκετού.

Συμπεράσματα: Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να διερευνηθεί το αν και κατά πόσον η απόκριση του οργανισμού στο stress του τοκετού διαφέρει μεταξύ γυναικών που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή σε σχέση με αυτές που γεννούν μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού. Για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία επιχειρήθηκε η διερεύνηση της κινητικότητας και των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της κορτιζόλης, της IL-6, της GH και του IGF-1 στα πλαίσια της διερεύνησης της απόκρισης στο stress του φυσιολογικού τοκετού και της καισαρικής τομής. Ο φυσιολογικός τοκετός φαίνεται πως αποτελεί εντονότερο ερέθισμα πρόκλησης stress σε σχέση με την επιλεκτική καισαρική τομή στην επίτοκο όπως αποτυπώνεται από τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρήθηκαν στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στην Ομάδα ΦΤ. Η καισαρική τομή σχετίζεται με εντονότερη μετεγχειρητική φλεγμονή σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό όπως αποτυπώνεται από την διατήρηση των επιπέδων της IL-6 σε υψηλότερα επίπεδα στην Ομάδα ΚΤ, 48 ώρες μετά τον τοκετό. Η κινητικότητα και τα επίπεδα της GH και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων φαίνεται πως δεν επηρεάζονται σημαντικά από το είδος του τοκετού. Τα επίπεδα της GH και του IGF-1 ήταν υψηλότερα στο ΑΟΛ νεογνών που γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής. Το κατά πόσο το εύρημα αυτό οφείλεται στο είδος του τοκετού θα πρέπει να διερευνηθεί και από μελλοντικές, μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες παρατήρησης καθώς βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν πως τα αυξημένα επίπεδα GH κατά τη γέννηση σχετίζονται με δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και αυξημένο βάρος κατά τη νεογνική περίοδο. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρουσιάζουν ιδιαίτερο μαιευτικό και παιδιατρικό κλινικό ενδιαφέρον και καταδεικνύουν πως η απόκριση του οργανισμού κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής διαφέρει σημαντικά από αυτήν που παρατηρείται στον φυσιολογικό τοκετό. Για τον λόγο αυτό και έως ότου τα κενά στην υπάρχουσα βιβλιογραφία καλυφθούν με νεότερα δεδομένα θα πρέπει η διαχείριση των επιτόκων να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, αποφεύγοντας την αλόγιστη και άνευ κλινικών ενδείξεων εφαρμογή της καισαρικής τομής ως μέθοδο τοκετού.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: The homeostatic balance of a living organism may be subject to disturbance and deregulation. Any environmental factor resulting to this situation may be defined as a stressor. From a teleological point of view, stress response is a fundamental requirement for the survival of the human species. Labor is considered an intense and stressful condition, both for the mother and for the fetus. At the terminal stages of pregnancy, and as fetal development progresses, the intrauterine environment is inadequate to fully support further fetal survival, hence the fetus experiences a severe stressful stimuli. This stressful stimuli is one of the most crucial factors leading to labor onset. Furthermore, as suggested from studies performed on both humans and animal models, birth stress is strongly related to the long-term programming of the infant Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. Several studies in the field provide data regarding stress hormonal response during vaginal delivery (VD). Nevertheless, nowadays, approximately one-third of births in the United States of America (USA) are performed via cesarean section (CS) delivery. Despite the fact that CS is widely employed as a delivery method, further investigation on the topic of the physiology vis a vis the CS delivery is required, especially regarding the stress related hormonal response during this practice.

Aim and Scope: The aim of this study is to provide a comprehensive analysis of the stress related hormonal response during VD and elective CS, through the evaluation of the levels of Cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1).

Materials and Methods: This prospective observational study was carried out between May 1, 2016, and September 31, 2018 at the Department of Obstetrics and Gynecology, “Ippokrateio” General Hospital-Health Center of Kos, Kos Island, Greece, in collaboration with the Department of Physiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece. The sample size of this study (n=50) was divided in two groups according to the type of delivery, namely the Vaginal Delivery Group (VDG) (n=26) and the Caesarean Section Group (CSG) (n=24). The inclusion criteria for recruitment in the study were the following: healthy women aged 20-43 years old, with hitherto uncomplicated singleton pregnancies and favorable obstetric history who underwent spontaneous VD or elective caesarean section CS prior to labour onset, at a gestational age ranging from 36-40 weeks. Previous CS and desire of the

ABSTRACT

parturient to avoid the prospect of pain related anxiety and distress that pregnant women may associate with vaginal delivery were the only indications for what is described herein as an elective scheduled CS. Maternal peripheral blood samples were collected from all study participants. Women were subjected to blood sampling from the median antebrachial vein at three different time-points. Time-Point 1 (TP1): samples collected at the first stage of labor (cervical diameter <6 cm) for VDG or 30 minutes following admission to the hospital for CSG. Time-Point 2 (TP2): samples collected 120 minutes following placenta delivery. Time-Point 3 (TP3): samples collected 48 hours following placenta delivery. Umbilical cord blood samples were collected following placenta delivery from the umbilical cord vein. Blood serum concentrations of Cortisol, Interleukin-6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) were determined by employing standard Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). The VDG and the CSG groups were statistically compared to each other with respect to the levels of GH, IGF-1, Cortisol and IL-6 at TP1, TP2 and TP3, respectively. Furthermore, statistical analysis was performed with regards to clinical data extracted from medical records namely maternal age, gestational age, Body Mass Index (BMI), parity, infants' Apgar score (at 5 minutes), infants' weight and infants' sex. All data analyses were performed using the 'R Programming Language for Statistical Purposes'.

Results: Maternal age and BMI, newborn's weight and sex, along with Apgar score did not differ with statistical significance between the two groups. A statistically significant difference was observed between the studied groups regarding the gestational age at the time of the delivery. Women in the VDG gave birth on average at 38.54 weeks of gestation in comparison to those subjected to elective CS who gave birth at 37.46 weeks of gestation. No statistically significant difference could be established between the two groups regarding all the aforementioned hormones in the TP1, indicating a well-controlled population. Cortisol levels did not differ at TP3 between the VDG and the CSG. The CSG presented with lower levels compared to the VDG (129.93 ± 63.10 vs 299.58 ± 74.00 , P-value <0.001) at TP2. IL-6 levels were lower in the CSG at TP2 (20.15 ± 7.25 vs 48.70 ± 7.45 , P-value <0.001) and higher at TP3 (21.85 ± 6.35 vs 6.86 ± 5.86 , P-value <0.001) compared to the VDG. IGF-1 levels were higher at TP2 in the CSG (230 ± 80.63 vs 173.15 ± 38.12 , P-value =0.004) in comparison to VDG, but were similar between the two groups at TP3 (101.38 ± 80.63 vs 88.19 ± 18.89 , P-value

ABSTRACT

=0.94). No statistically significant difference established between the two groups in any of the time-points regarding GH levels. Cortisol and IL-6 levels in the umbilical blood did not present with a statistically significant difference between the two groups. IGF-1 and GH levels in the umbilical blood were statistically significantly higher in the CSG.

Discussion: The rationale of the present research was to examine, and attempt respective associations between cortisol, IL-6, GH, and IGF-1 levels during either VD or elective CS, in an effort to provide evidence regarding stress related hormonal response during VD and elective CS. Data presented herein indicate that CS is a significantly less stressful procedure for mothers in comparison to VD, and is further associated with less intense inflammation with an albeit a longer inflammatory response period. From the infants' perspective, GH and IGF-1 appear to be increased in the umbilical cord blood of CS born neonates. Nonetheless, whether this may be attributed to mode of delivery remains unanswered. This study interestingly brings to literature data extending to significant perinatal and pediatric interest. Data presented herein along with previously published data strengthen the scenario that labor physiology during CS differs vastly considering respective observations during VD. The clinical end-point of the present study is that, until research reveals the holy grail of optimal practice, clinicians are bound to abide by current guidelines avoiding CS overuse and evaluating each case management in the era of personalized medicine, considering that the physiological response during CS is significantly differentiated in comparison to VD.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικές Αρχές Φυσιολογίας του Stress

Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερές τις συνθήκες του εσωτερικού του περιβάλλοντος παρά τις εξωτερικές μεταβολές οι οποίες τείνουν να τις διαταράξουν, καλείται ομοιόσταση και είναι απαραίτητη για την επιβίωση κάθε μορφής ζωής στον πλανήτη. Από τελεολογικής άποψης, η αντίδραση του οργανισμού στο stress είναι ίσως η κορυφαία έκφραση της ικανότητας διατήρησης της ομοιοστατικής ισορροπίας και αποτελεί συνθήκη αναγκαία και ικανή για την εξασφάλιση της επιβίωσης του ανθρώπινου είδους (Klaperski et al., 2013; Oken et al., 2015; Pirdel and Pirdel, 2009; Radley et al., 2011; Yaribeygi et al., 2017).

Τα ερεθίσματα που προκαλούν την εκδήλωση απόκρισης στο stress, γνωστοί και ως στρεσογόνοι παράγοντες, είναι ποικίλα και διακρίνονται κυρίως σε σωματικά και ψυχοκοινωνικά. Μεταξύ των σωματικών στρεσογόνων ερεθισμάτων συγκαταλλέγονται ο τραυματισμός, η μόλυνση από κάποιο παθογόνο παράγοντα, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η εγκυμοσύνη, ο τοκετός και η φυσική άσκηση. Στους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες συγκαταλλέγονται οι πάσης φύσεως συναισθηματικές διαταραχές, ο φόβος, ο θάνατος ενός αγαπημένου προσώπου, η κατάθλιψη αλλά και πολλά άλλα (Klaperski et al., 2013; Oken et al., 2015; Pirdel and Pirdel, 2009; Radley et al., 2011; Yaribeygi et al., 2017).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τόσο στην περίπτωση των σωματικών στρεσογόνων ερεθισμάτων, όσο και στην περίπτωση των ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων ερεθισμάτων ο οργανισμός αντιλαμβάνεται το ερέθισμα ως απειλή χωρίς να αντιλαμβάνεται την πηγή προέλευσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα για την μελέτη της επίδρασης των στρεσογόνων ερεθισμάτων στην φυσιολογία του οργανισμού αποτελεί η αντίδραση του ασθενούς σε μια χειρουργική επέμβαση, η οποία μπορεί να ποικίλλει από το φυσιολογικό φόβο και αγωνία για την επέμβαση, μέχρι την εμφάνιση σοβαρών ψυχικών διαταραχών που μπορούν να καταλήξουν ακόμη και σε εμφανή ψυχωτική συμπεριφορά (Abram and Gill, 1961). Για τον ασθενή η εγχείρηση και η αναισθησία αντιπροσωπεύουν έναν άμεσο και ορατό κίνδυνο για τη ζωή του. Η χειρουργική επέμβαση για τον ασθενή είναι μία μοναδική ψυχολογική εμπειρία. Εισπράττεται συχνά ως παραβίαση της αυτονομίας και της συνειδησιακής του λειτουργίας σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η χορήγηση γενικής αναισθησίας. Η Deutch και οι συνεργάτες της διερεύνησαν τον ρόλο που διαδραματίζουν οι

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

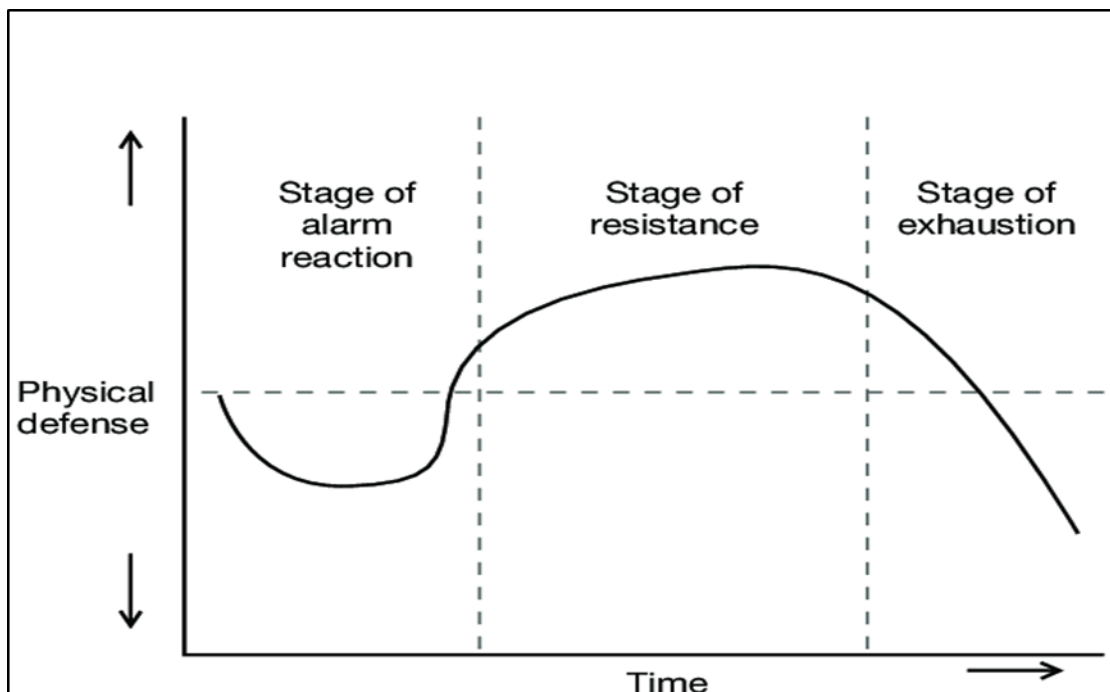
υποσυνείδητοι μηχανισμοί στις χειρουργικές επεμβάσεις (Deutsch, 1942). Οι μελέτες της υποστηρίζουν πως κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων στον άνθρωπο μάχονται δύο τάσεις, μία θετική τοποθέτηση για τη ζωή (hope) και μία εσωτερική προετοιμασία για την αποδοχή του θανάτου (annihilation). Η εσωτερική αυτή διαμάχη παρουσιάζεται ως μείζον στρεσογόνος παράγοντας. Επιπρόσθετα, ο ιστικός τραυματισμός που προκαλείται ως αποτέλεσμα της χειρουργικής επέμβασης εκλαμβάνεται από τον οργανισμό ως ένας επιπρόσθετος στρεσογόνος παράγοντας. Ωστόσο, η αντίδραση του οργανισμού και στις δύο αυτές κατηγορίες στρεσογόνων ερεθισμάτων είναι παρόμοια (Finnerty et al., 2013; Kohl and Deutschman, 2006; Salmon, 1992).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, ο οργανισμός, ανεξάρτητα από το ερέθισμα που προκαλεί το stress, αντιδρά κάθε φορά με έναν κοινό και ιδιαίτερα πολύπλοκο μηχανισμό προκειμένου να εξαλείψει την επίδραση του ερεθίσματος αυτού. Οι προσαρμογές οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την απάντηση ενός οργανισμού σε ερεθίσματα που προκαλούν stress εκφράζονται ως Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής (General Adaptation Syndrome-GAS) (Selye, 1956) (Εικόνα 1). Αυτή η πολύπλοκη απάντηση στο stress πυροδοτείται όταν μέσω ενός αχανούς συστήματος νευροενδοκρινικών οδών ενεργοποιείται τόσο το σύστημα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (Y-Y-E), όσο και το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση προσαρμογών που διαμεσολαβούνται κυρίως από την έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και την κινητοποίηση του μεταβολισμού. Η απάντηση αυτή περιγράφεται ως "Fight or Flight response" και ουσιαστικά εκφράζει την προσαρμογή του οργανισμού στο να αμυνθεί ή να απομακρυνθεί από τον παράγοντα που απειλεί την ομοιοστατική του ισορροπία (Tsigos et al., 2000).

Το πρώτο ψυχοσωματικό μοντέλο για το stress παρουσιάστηκε στην επιστήμη της ψυχολογίας από τον Hans Selye στις αρχές του 20 αιώνα. Ήταν ο πρώτος ερευνητής που χρησιμοποίησε τον όρο άγχος (stress) αναφερόμενος στη σχέση μεταξύ ενός συνόλου μεταβλητών, και ειδικότερα, σε ένα σύνολο αμυντικών ενεργειών του οργανισμού που επάγουν αντίδραση σε οποιοδήποτε είδος ερεθίσματος θεωρείται επικίνδυνο, το οποίο μπορεί να είναι περιβαλλοντικής ή ψυχοσωματικής φύσης. Η αντίδραση στο stress, την οποία ο Selye ονόμασε GAS, είναι η απάντηση που ενεργοποιεί ο οργανισμός όταν υποβάλλεται σε διάφορες μορφές σωματικής,

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ψυχολογικής, κοινωνικής και περιβαλλοντικής πίεσης. Ο Selye χρησιμοποίησε τον όρο stress για να περιγράψει τις αντιδράσεις ενός οργανισμού σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα (Reynolds, 2008; Selye, 1956; *Stress in Health and Disease*, 1976). Επεκτείνοντας τις θέσεις του Selye οι Elliott και Eisdorfer (1982) πρότειναν πως υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι στρεσογόνων ερεθισμάτων: τα έντονα ερεθίσματα περιορισμένης διάρκειας, τα ερεθίσματα σε διαδοχή, οι χρόνιοι περιοδικοί στρεσογόνοι παράγοντες και οι χρόνιοι στρεσογόνοι παράγοντες (Elliott et al., 1982; Schneiderman et al., 2005). Ανεξαρτήτως της φύσης του στρεσογόνου ερεθίσματος, το GAS εκφράζεται σε τρεις φάσεις: το στάδιο του συναγερμού, τη φάση της αντίστασης και τη φάση της εξάντλησης (Εικόνα 1).

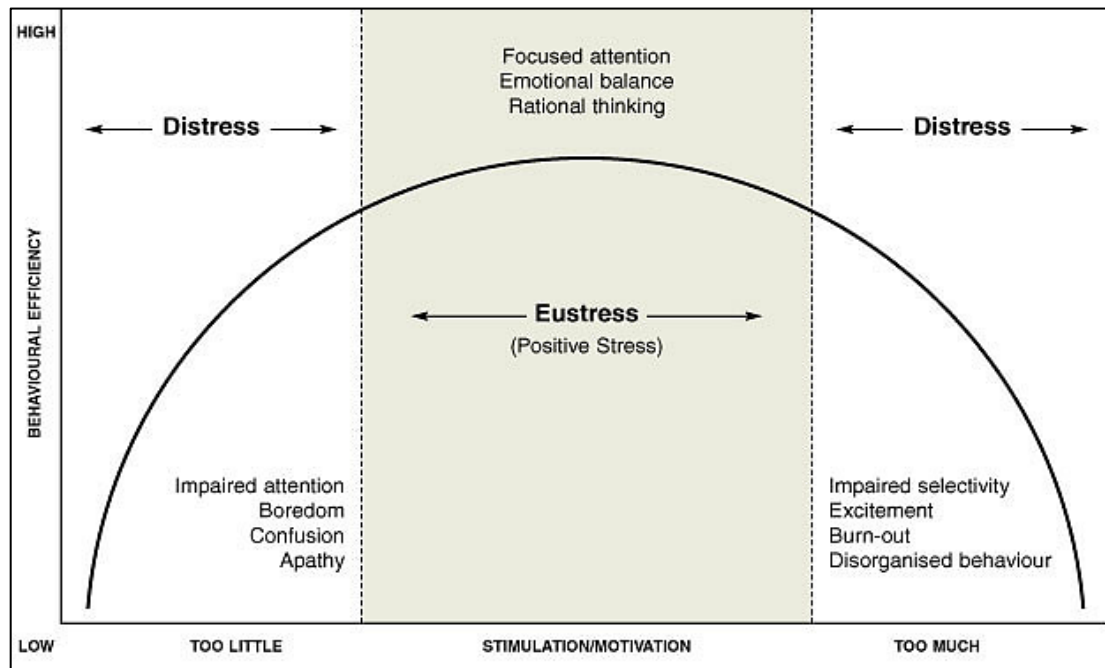


Εικόνα 1 | Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής (General Adaptation Syndrome-GAS) ((τροποποιημένο από (Selye, 1956)).

Στο στάδιο του συναγερμού, ο οργανισμός που δέχεται ένα στρεσογόνο ερέθισμα ενεργοποιείται και ως αποτέλεσμα εμφανίζονται βιοχημικές και φυσιολογικές προσαρμογές που λειτουργούν ως πρώτη γραμμή άμυνας. Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση του καρδιακού παλμού (ταχυκαρδία), την επιτάχυνση της κυκλοφορία του αίματος, την επιτάχυνση της αναπνοής και την παραγωγή κορτιζόλης. Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση του μυϊκού τόνου και μείωση των εκκρίσεων των σιελογόνων αδένων (Selye, 1956; Tsigos et al., 2000) (Εικόνα 1). Στη φάση της αντίστασης, ο οργανισμός προσπαθεί να ανταπεξέλθει στις νέες συνθήκες

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

προσαρμόζοντας τις φυσιολογικές του λειτουργίες έτσι ώστε οι φυσιολογικοί δείκτες να ομαλοποιούνται και αναπροσαρμόζονται. Στην πραγματικότητα, το σώμα επιχειρεί να καταπολεμήσει και να εξουδετερώσει τις αρνητικές επιπτώσεις του παρατεταμένου στρεσογόνου ερεθίσματος (Selye, 1956; Tsigos et al., 2000) (Εικόνα 1). Στη τρίτη φάση και στην περίπτωση που το στρεσογόνο ερέθισμα είναι πολύ έντονο ή έχει παρατεταμένη διάρκεια, οι αμυντικές λειτουργίες του οργανισμού μπορεί να αποτύχουν. Το αποτέλεσμα είναι η συχνή εμφάνιση επεισοδίων εξάντλησης, δηλαδή αδυναμίας προσαρμογής. Η αντίδραση δεν είναι πλέον προσαρμοστική και ως εκ τούτου μετατρέπεται σε αντίδραση παθολογικής φύσης με ψυχοσωματικές συνήθως εκδηλώσεις (Selye, 1956; Tsigos et al., 2000) (Εικόνα 1). Επιπρόσθετα, ο Selye διέκρινε το stress σε δύο υπότυπους: το distress και το eustress (Εικόνα 2). Το αρνητικό stress ή dis-tress εμφανίζεται όταν αγχωτικά ερεθίσματα, τα οποία είναι ικανά να αυξήσουν την ορμονική απόκριση, δημιουργούν μια προοδευτική κόπωση μέχρι να εξαντληθούν οι άμυνες του οργανισμού. Το θετικό stress, ή eustress, εμφανίζεται όταν ένα ή περισσότερα ερεθίσματα, ακόμα και διαφορετικής φύσης, βελτιώνουν την ατομική ψυχοφυσική προσαρμογή. Το eustress είναι μια μορφή ενέργειας που επιστρατεύεται από τον οργανισμό για την επίτευξη ενός στόχου και είναι μία λειτουργική απόκριση η οποία ενεργοποιείται κατά την φάση της προσαρμογής (Chrousos, 2009; Reynolds, 2008; Selye, 1956; *Stress in Health and Disease*, 1976).



Εικόνα 2 | Περιγραφή των δύο υποτύπων του stress (τροποποιημένο από: <https://positivepsychology.com/what-is-eustress/>).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχοντας ως εναρκτήριο έναυσμα τις μελέτες του Selye, ο W. Linford Rees (1976) μελέτησε το stress και τις φυσιολογικές προσαρμογές που διεγείρει και δημιούργησε ένα νέο ψυχοσωματικό μοντέλο άγχους. Ο Rees όρισε το stress ως ένα οποιοδήποτε ερέθισμα ή τροποποίηση του εσωτερικού ή του εξωτερικού περιβάλλοντος, τέτοιας έντασης ή διάρκειας, ώστε δύναται να φθάσει τον οργανισμό στα όρια της ικανότητάς του να προσαρμοστεί. Το stress μπορεί να οδηγήσει, κάτω από ορισμένες συνθήκες, στη συμπεριφορική αποδιοργάνωση και σωματική δυσλειτουργία του οργανισμού. Σε σύγκριση με το μοντέλο του Selye, το μοντέλο του Rees υπογραμμίζει τη σημασία των προσωπικών φυσιολογικών χαρακτηριστικών του εκάστοτε οργανισμού, τα οποία καθορίζουν και προσδιορίζουν τόσο την ένταση της δυσφορίας που βιώνει ο οργανισμός, όσο και το είδος και την ένταση της απάντησης στους στρεσογόνους παράγοντες (Rees, 1976). Σύμφωνα με το ανωτέρω μοντέλο, η αιτιολογία των ψυχοσωματικών διαταραχών μπορεί να κατανοηθεί καλύτερα ως δυναμική αλληλεπίδραση ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Η αλληλεπίδραση αυτή καθορίζει τον τύπο της αντίδρασης στο stress και τον τύπο του οργάνου/στόχου που ανταποκρίνεται σε κάθε περίπτωση (Rees, 1976).

Πληθώρα ερευνητικών δεδομένων συνηγορούν στο ότι η διατήρηση της ομοιόστασης, και κατ' επέκταση της επιβίωσης, εξαρτάται από την ικανότητα του οργανισμού να αποκρίνεται και να προσαρμόζεται στις συνεχείς διαταραχές που υφίσταται από στρεσογόνους παράγοντες του εξωτερικού ή του εσωτερικού περιβάλλοντος (Chrousos, 2009). Για τον λόγο αυτό έχει αναπτυχθεί ένα πολύπλοκο σύστημα αντίδρασης και προσαρμογής σε εξωγενείς και ενδογενείς καταστάσεις stress, η ανάπτυξη του οποίου βασίζεται στην συνεργασία του νευρικού, του ενδοκρινικού και του ανοσολογικού συστήματος. Στόχος είναι μια επαρκής ένταση και χρονικά περιορισμένης διάρκειας αντίδραση στα στρεσογόνα ερεθίσματα μέσω της οποίας αυξάνεται αρχικά η τροφοδότηση του εγκεφάλου, της καρδιάς και των σκελετικών μυών σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, δηλαδή η υποστήριξη βασικών οργάνων τα οποία από κοινού συνδράμουν στην απόκριση "Flight of Fight" η οποία και είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της "απειλής" και κατά επέκταση για την επιβίωση του οργανισμού (Chrousos, 2009). Ανεπαρκής ή υπερβολικής έντασης ή χρονικής διάρκειας αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις οι οποίες εν δυνάμει μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την επιβίωση του οργανισμού (Chrousos and Gold, 1998; Tsigos et al., 2000).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

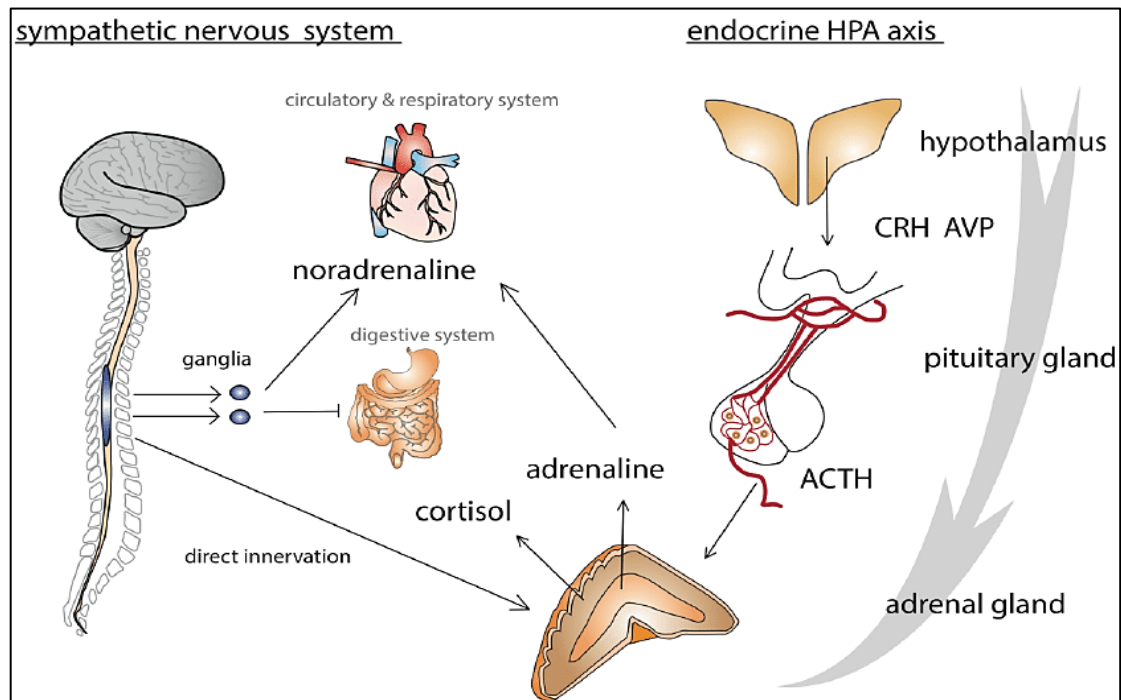
1.2 Η απόκριση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα επιτυγχάνεται μέσω διαμεσολαβητών που εδράζονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα αλλά και στην περιφέρεια

Κάθε ερέθισμα που προκαλεί την εκδήλωση stress γίνεται αντιληπτό από τον εγκέφαλο μέσω πολύπλοκων νευροενδοκρινικών μηχανισμών και η αντίδραση του οργανισμού σε αυτό καθορίζεται κυρίως από καταρράκτες αντιδράσεων που ξεκινούν από τους εν τω βάθι πυρήνες του εγκεφάλου. Διαμεσολαβητές των προσαρμοστικών εκδηλώσεων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είναι το βασικό σύστημα του stress με κύριο εκφραστή την εκλυτική ορμόνη των κορτικοειδών (Corticotropin Releasing Hormone-CRH), το σύστημα αργινίνης-βασοπρεσίνης (Arginine Vasopressin-AVP), η πρόδρομος ένωση της προ-οπιο-μελανο-κορτίνης (Pro-opiomelanocortin-POMC), η διεγερτική ορμόνη των α-μελανοκυττάρων (α-melanocyte-stimulating hormone) και τα ενδογενή οπιοειδή όπως είναι η β-ενδορφίνη. Διαμεσολαβητές των προσαρμοστικών εκδηλώσεων απαντώνται και στο ΑΝΣ με κύριους εκφραστές την επινεφρίνη και την νορεπινεφρίνη οι οποίες και εκκρίνονται από τα A1/A2 κέντρα που εδράζονται στον υπομέλανα τόπο (Locus Ceruleus-LC) (Chrousos and Gold, 1992; Habib et al., 2001) (Εικόνα 3). Επιπρόσθετα, κατά την εκδήλωση της απόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα ενεργοποιούνται και άλλοι εν τω βάθι εγκεφαλικοί πυρήνες όπως είναι οι σερετονεργικοί νευρώνες που εδράζονται στον μεσενγκέφαλο και οι νευρώνες του εμπρόσθιου υποθαλαμικού ισταμινονεργικού συστήματος. Οι νευρώνες αυτοί συνδράμουν στην ενεργοποίηση του LC απελευθερώνοντας 5-υδροξυτρυπταμίνη και ισταμίνη, αντίστοιχα (Chrousos, 2009).

Εκτός από τους διαμεσολαβητές που εδράζονται στο κεντρικό και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, διαμεσολαβητές της απάντησης του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα εδράζονται και στην περιφέρεια. Κύριος εκφραστής είναι τα γλυκοκορτικοειδή, η έκκριση των οποίων ρυθμίζεται κατά βάση από την λειτουργία του άξονα Y-Y-E, και οι κατεχολαμίνες δηλαδή η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη, η έκκριση των οποίων ρυθμίζεται από αυτόνομες νευρικές ίνες οι οποίες εδράζονται τόσο στην περιφέρεια όσο και στον μυελό των επινεφριδίων (Chrousos, 2009). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως οι εμπρόσθιες γαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές ίνες είναι ικανές να εκφράζουν και να εκκρίνουν, μεταξύ των άλλων νευροενδοκρινικών παραγόντων, και CRH μέσω της οποίας, και σε συνέργεια με τις

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

κατεχολαμίνες, επάγεται η έκκριση κυτοκινών όπως της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6) από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων (Chrousos, 2009, 2000; Karalis et al., 1991; Papanicolaou et al., 1998) (Εικόνα 3). Η απελευθέρωση των ανωτέρω περιφερικών διαμεσολαβητών του stress στη συστηματική κυκλοφορία έχει σαν αποτέλεσμα τον επαναπρογραμματισμό της λειτουργία διαφόρων οργάνων-στόχων και φυσιολογικών συστημάτων μεταξύ των οποίων συγκαταλλέγονται το σύστημα ελέγχου του φόβου/θυμού και της ανταμοιβής, τα κέντρα του εγκεφάλου που ελέγχουν την δραστηριότητα του ύπνου, ο θυρεοειδικός και γοναδικός άξονας, το καρδιοαναπνευστικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα και ο μεταβολισμός (Chrousos, 2009). Μέσω της δράσης αυτών των διαμεσολαβητών κάθε στρεσογόνος παράγοντας ή απειλή της σταθερότητας, δηλαδή της ομοιόστασης, αντιμετωπίζεται με ένα σύνολο προσαρμοστικών εκδηλώσεων του οργανισμού οι οποίες έχουν ως στόχο την τροφοδοσία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των μυϊκών ινών με ενέργεια και οξυγόνο έτσι ώστε να υποστηριχτεί η αντίδραση ‘‘Fight or Flight’’, την εξάλειψη του πόνου ή των αρνητικών συναισθημάτων με σκοπό την απόκτηση ανοχής που δίνει τον χρόνο για διαφυγή, την εξάλειψη της αρνητικής επίδρασης των στρεσογόνων ερεθισμάτων μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και την μάθηση με σκοπό την αποφυγή αυτών στο μέλλον.



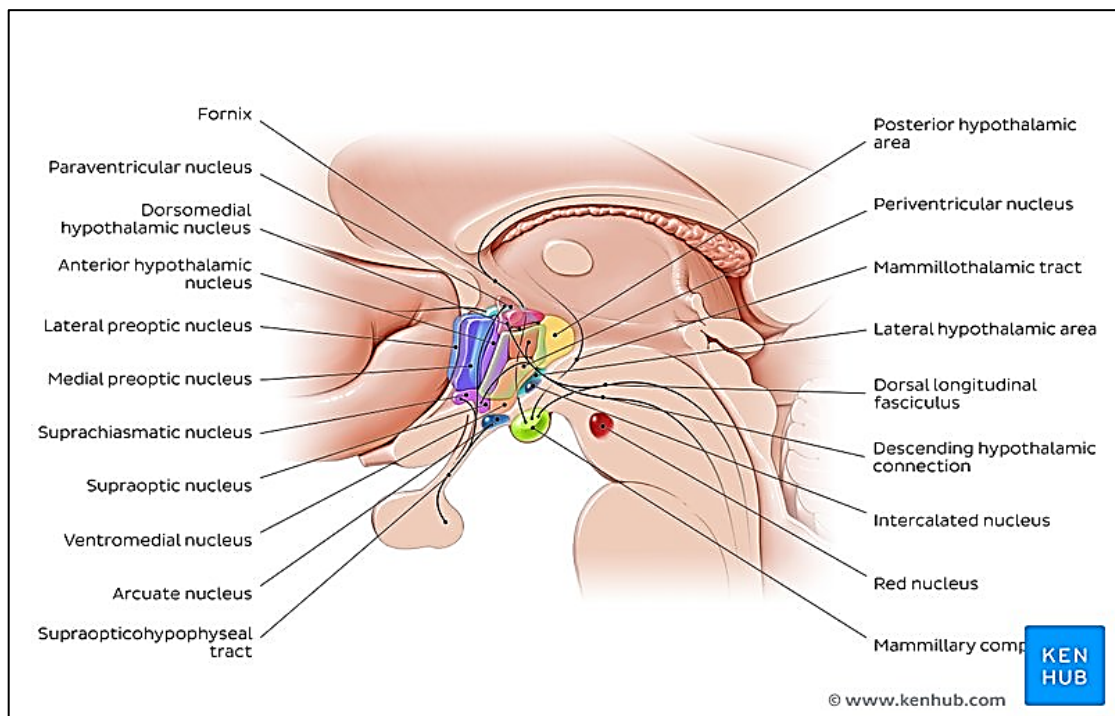
Εικόνα 3 | Μηχανισμοί απόκρισης του οργανισμού στο stress ((τροποποιημένο από (Ulrich-Lai and Herman, 2009)).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.3 Ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια ως ο βασικός ρυθμιστής της απόκρισης του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα

Εξέχουσας σημασίας για την επιτυχή απόκριση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα είναι η λειτουργία του άξονα Υ-Υ-Ε ο οποίος και αποτελεί τον βασικό εντοπιστή των φυσιολογικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα ως απάντηση του οργανισμού στο stress. Ο άξονας, όπως υπαγορεύεται και από την ονομασία του, απαρτίζεται από τρία αλληλορυθμιζόμενα επίπεδα: τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τα επινεφρίδια.

Ο υποθάλαμος αποτελεί μία υποεπιφανειακή περιοχή του εγκεφάλου και εδράζεται στον διεγκέφαλο, ανατομικά κάτω από τον θάλαμο στο έδαφος της τρίτης κοιλίας (Εικόνα 4).

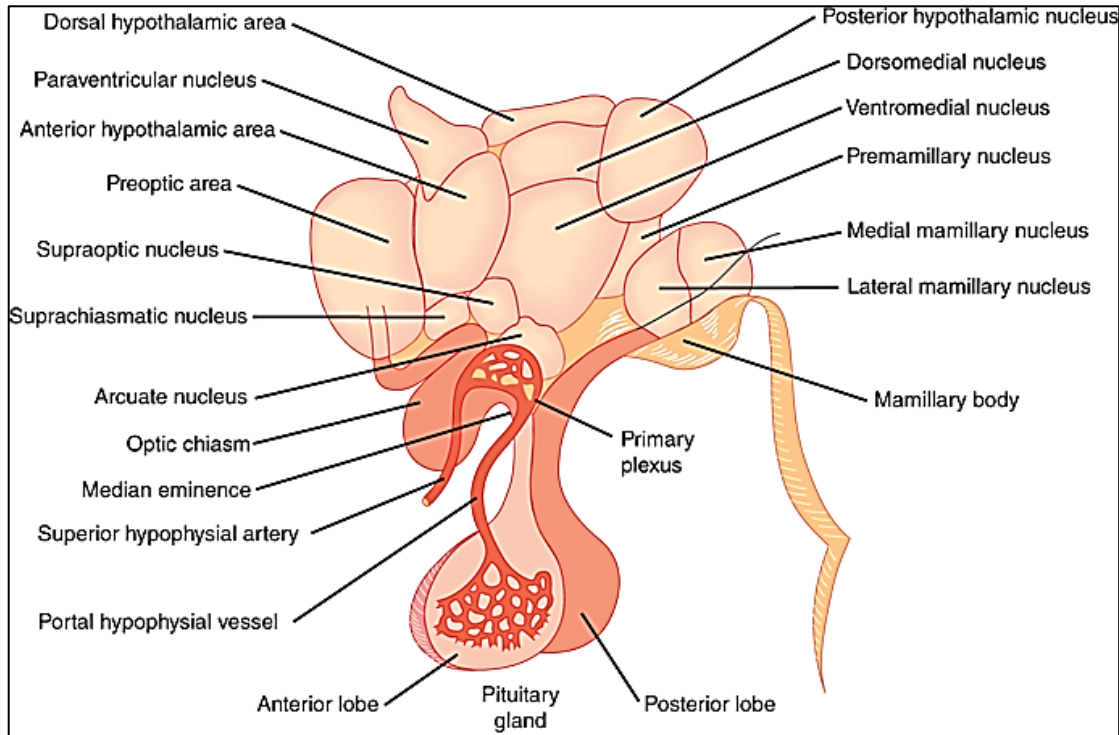


Εικόνα 4 | Γραφική αναπαράσταση της δομής και της οργάνωσης του υποθαλάμου ((τροποποιημένο από: ("Hypothalamus," n.d.)).

Αν και αντιπροσωπεύει μία πολύ μικρή περιοχή του εγκεφαλικού ιστού, αποτελεί το κέντρο ελέγχου του νευρικού και ενδοκρινικού συντονισμού. Απαρτίζεται από έναν μεγάλο αριθμό νευροενδοκρινικών κυττάρων, δηλαδή νευρικών κυττάρων τα οποία έχουν την ικανότητα έκκρισης πεπτιδικών ορμονών. Τα νευροενδοκρινικά αυτά κύτταρα οργανώνονται σε πολυάριθμους πυρήνες οι οποίοι εδράζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Έως σήμερα έχουν εντοπιστεί και χαρακτηριστεί

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

τέσσερεις υποθαλαμικές περιοχές, ωστόσο η έρευνα στο πεδίο παραμένει ενεργή καθώς βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν πως η χαρτογράφηση της περιοχής δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί (Pop et al., 2018). Ανατομικά ο υποθάλαμος βρίσκεται ακριβώς πάνω από την υπόφυση στην οποία και προσκολλάται μέσω ενός μίσχου.

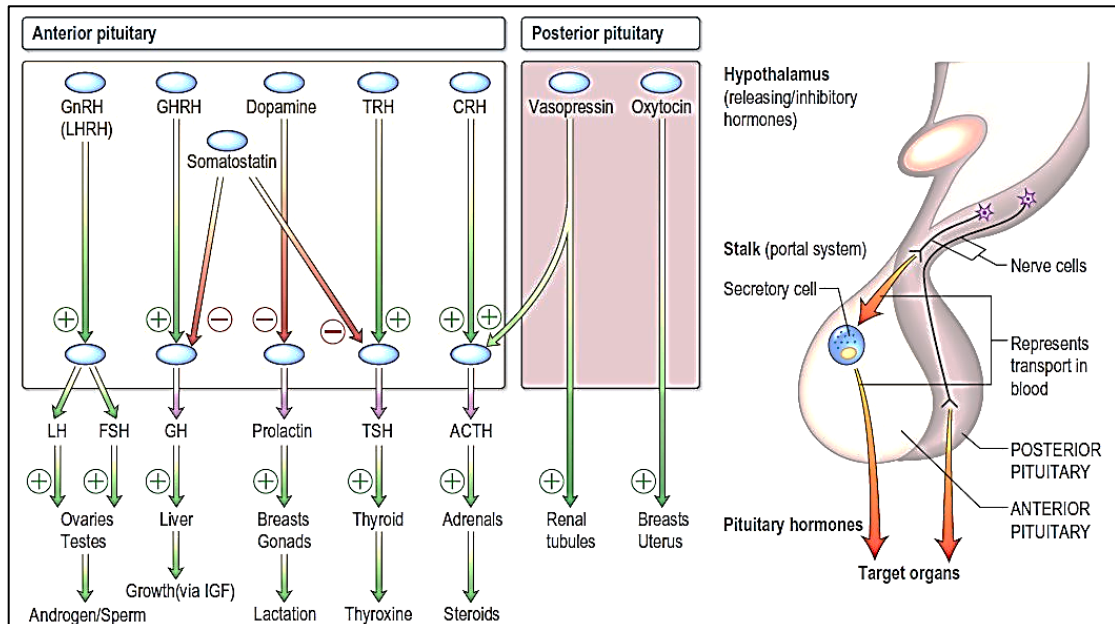


Εικόνα 5 | Γραφική αναπαράσταση της ανατομικής σχέσης μεταξύ του υποθαλάμου και της υπόφυσης και των μεταξύ τους συνδέσεων (τροποποιημένο από: <https://accessmedicine.mhmedical.com/>).

Η υπόφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας ο οποίος εδράζεται στην βάση του εγκεφάλου εντός ενός θύλακα που σχηματίζει το σφηνοειδές οστό το οποίο ονομάζεται τουρκικό εφίπιο, κάτω ακριβώς από την εγκεφαλική περιοχή του υποθαλάμου. Συνδέεται άμεσα με τον υποθάλαμο μέσω του χοανοειδούς δακτυλίου, ενός μίσχου ο οποίος βρίθει αιμοφόρων αγγείων και νευρικών ινών (Εικόνα 5). Απαρτίζεται από δύο γειτνιαζόντες λοβούς, τον πρόσθιο λοβό ή πρόσθια υπόφυση ή αδενούπόφυση και τον οπίσθιο λοβό ή οπίσθια υπόφυση ή νευροϋπόφυση. Η οπίσθια υπόφυση θεωρείται προέκταση του υποθαλάμου και αποτελείται από νευρικό ιστό. Από την οπίσθια υπόφυση απελευθερώνονται δύο ορμόνες, η ωκυτοκίνη και η αντιδιουρητική ορμόνη. Σε αντίθεση με την οπίσθια υπόφυση, η πρόσθια υπόφυση αποτελείται από ενδοκρινικό ιστό (Barkhoudarian and Kelly, 2017). Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη η διαφοροποίηση του πρόσθιου λοβού και των ενδιάμεσων λοβών της υπόφυσης πραγματοποιείται ως ανεξάρτητο φαινόμενο από την αντίστοιχη διαφοροποίηση του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης. Ο πρόσθιος λοβός προέρχεται από

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

μία πρόδρομη δομή, την κύστη του Rathke, η οποία δημιουργείται ως αποτέλεσμα της πάχυνσης και της εγκόλπωσης της στιβάδας του στοματικού εξωδέρματος. Ο οπίσθιος λοβός προέρχεται από το νευρικό εξώδερμα στη βάση του διεγκεφάλου (Tsoumalis and Tsatsoulis, 2007) (Εικόνα 5).



Εικόνα 6 | Γραφική αναπαράσταση των μηχανισμών ρύθμισης της υποθάλαμο-υποφυσιακής λειτουργίας (τροποποιημένο από: <https://www.grepmed.com/>).

Η σύνθεση και η έκκριση των ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης υπόκεινται σε έλεγχο από τον υποθάλαμο με τη διαμεσολάβηση διαφόρων εκλυτικών παραγόντων, οι οποίοι φθάνουν στα κύτταρα της υπόφυσης μέσω ενός πυκνού δικτύου τριχοειδών αγγείων (υποθαλαμοϋποφυσιακά πυλαία αγγεία), το οποίο διασχίζει κατά μήκος τον μίσχο της υπόφυσης, ενώνοντας τον υποθάλαμο με την υπόφυση (Εικόνα 5). Με μία μόνο εξαίρεση, οι εκλυτικοί παράγοντες του υποθαλάμου αποτελούν το πρώτο στάδιο μίας τρισχιδούς ορμονικής αλληλουχίας η οποία περιλαμβάνει, την σύνθεση και έκκριση μίας εκλυτικής ορμόνης από τον υποθάλαμο, η οποία ρυθμίζει την σύνθεση και την έκκριση μιας ορμόνης της πρόσθιας υπόφυσης, η οποία με την σειρά της ρυθμίζει την έκκριση και την σύνθεση μίας τρίτης ορμόνης από έναν περιφερικό ενδοκρινή αδένα. Η πρόσθια υπόφυση εκκρίνει τουλάχιστον οκτώ ορμόνες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η ACTH, η ωχρινοτρόπος ορμόνη (Luteinizing hormone-LH), η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone-FSH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone-TSH), η προλακτίνη (Prolactin-PRL) και η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH). Οι εκλυτικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του υποθαλάμου, οι

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

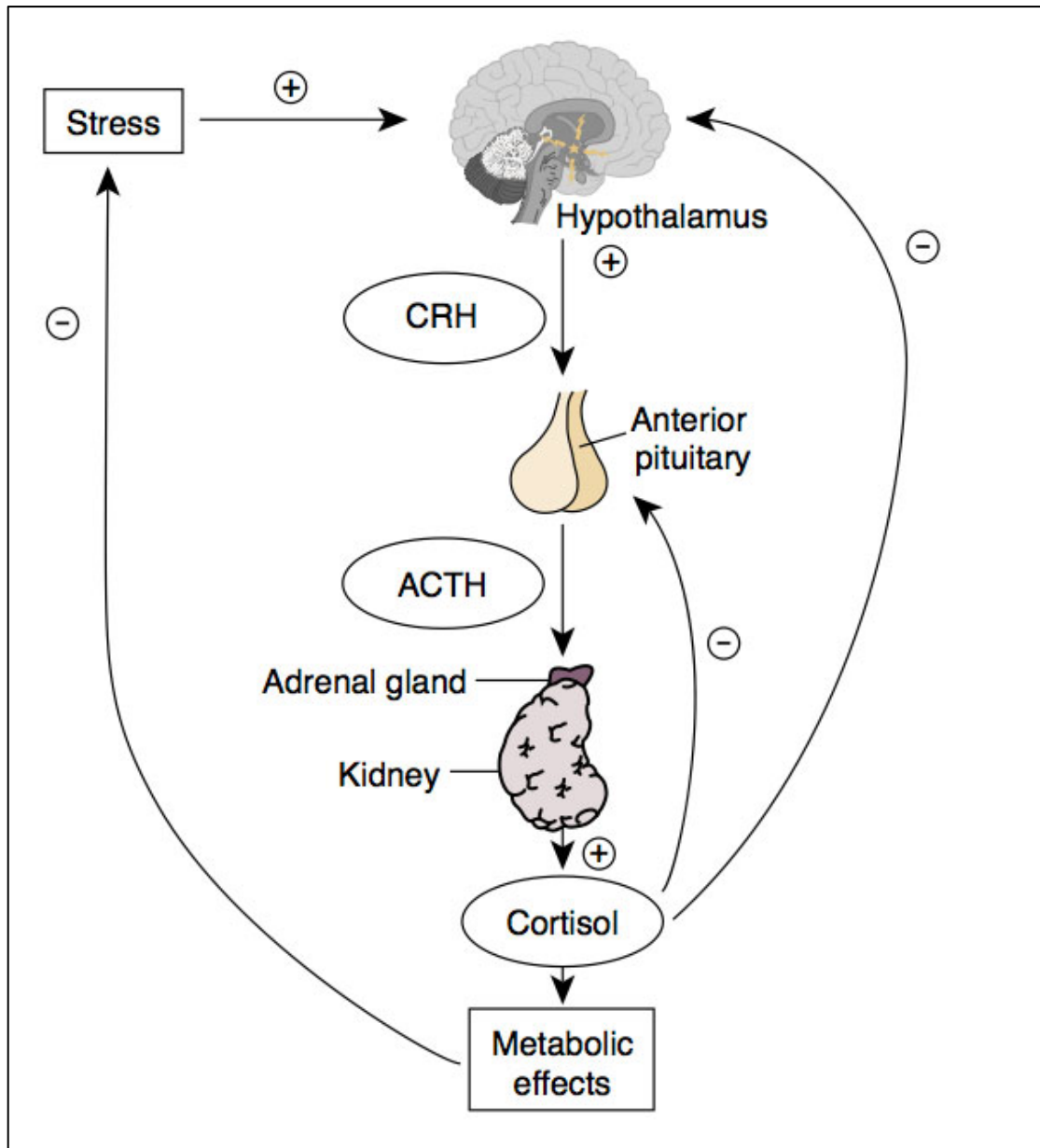
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

οποίοι ρυθμίζουν την έκκριση των ανωτέρω ορμονών κατά σειρά είναι η CRH, ο εκλυτικός παράγοντας των γοναδοτροπινών (Gonadotropin Releasing Hormone-GnRH), ο εκλυτικός παράγοντας της θυρεοτροπίνης (TSH Releasing Hormone-TRH), η ντοπαμίνη, ο εκλυτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης (GH Releasing Hormone-GHRH), η σωματοστατίνη και ο εκλυτικός παράγοντας της ορμόνης που διεγείρει τα μελανοκύτταρα (Barkhoudarian and Kelly, 2017) (Εικόνα 5).

Εστιάζοντας στην λειτουργία του άξονα Y-Y-E, κατά την επίδραση ενός στρεσογόνου ερεθίσματος ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί απόκρισης του οργανισμού στο stress με αποτέλεσμα την άμεση διέγερση του άξονα Y-Y-E και την παράλληλη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η διέγερση του άξονα οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης της CRH από την υποθάλαμο. Μέσω των υποθαλαμοϋποφυσιακών πυλαίων αγγείων η CRH εκκρίνεται στην υπόφυση όπου και διεγείρει την παραγωγή ACTH από την πρόδρομο ένωση POMC, στα κορτικοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Ως αποτέλεσμα η ACTH απελευθερώνεται από την πρόσθια υπόφυση στη συστηματική κυκλοφορία με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής και της έκκρισης της κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων (Musazzi and Marrocco, 2016). Επιπρόσθετα, η CRH ρυθμίζει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω του LC επάγοντας την έκκριση των κατεχολαμινών (Eiden, 2013).

Διερευνώντας την τρισχιδή ορμονική αλληλουχία στο πλαίσιο της λειτουργίας του άξονα Y-Y-E και ενώ η έκκριση της ACTH ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο διά μέσου της CRH, η ACTH με τη σειρά της διεγείρει την σύνθεση και την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών, των αλατοκορτικοειδών και των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια. Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν ανάδρομη αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκκριση της CRH από τον υποθάλαμο και της ACTH από την υπόφυση (Chrousos, 2009). Στο σημείο αυτό αξίζει να τονιστεί πως η ACTH δεν εκκρίνεται μόνο υπό καταστάσεις stress, αλλά εκκρίνεται και σε καταστάσεις ηρεμίας κατά την διάρκεια της ημέρας, εμφανίζοντας κερκάρδιο ρυθμό. Έτσι, η έκκρισή της υπόκειται σε διακυμάνσεις μέσα στο εικοσιτετράωρο, όντας αυξημένη κατά τη διάρκεια της νύκτας ενώ μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Με βάση τον επαγωγικό συλλογισμό, ανάλογες διακυμάνσεις παρατηρούνται και όσον αφορά την έκκριση της κορτιζόλης κατά τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις κορτιζόλης να παρατηρούνται τις πρώτες πρωινές ώρες και τις ελάχιστες τα μεσάνυχτα (Chan and Debono, 2010).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

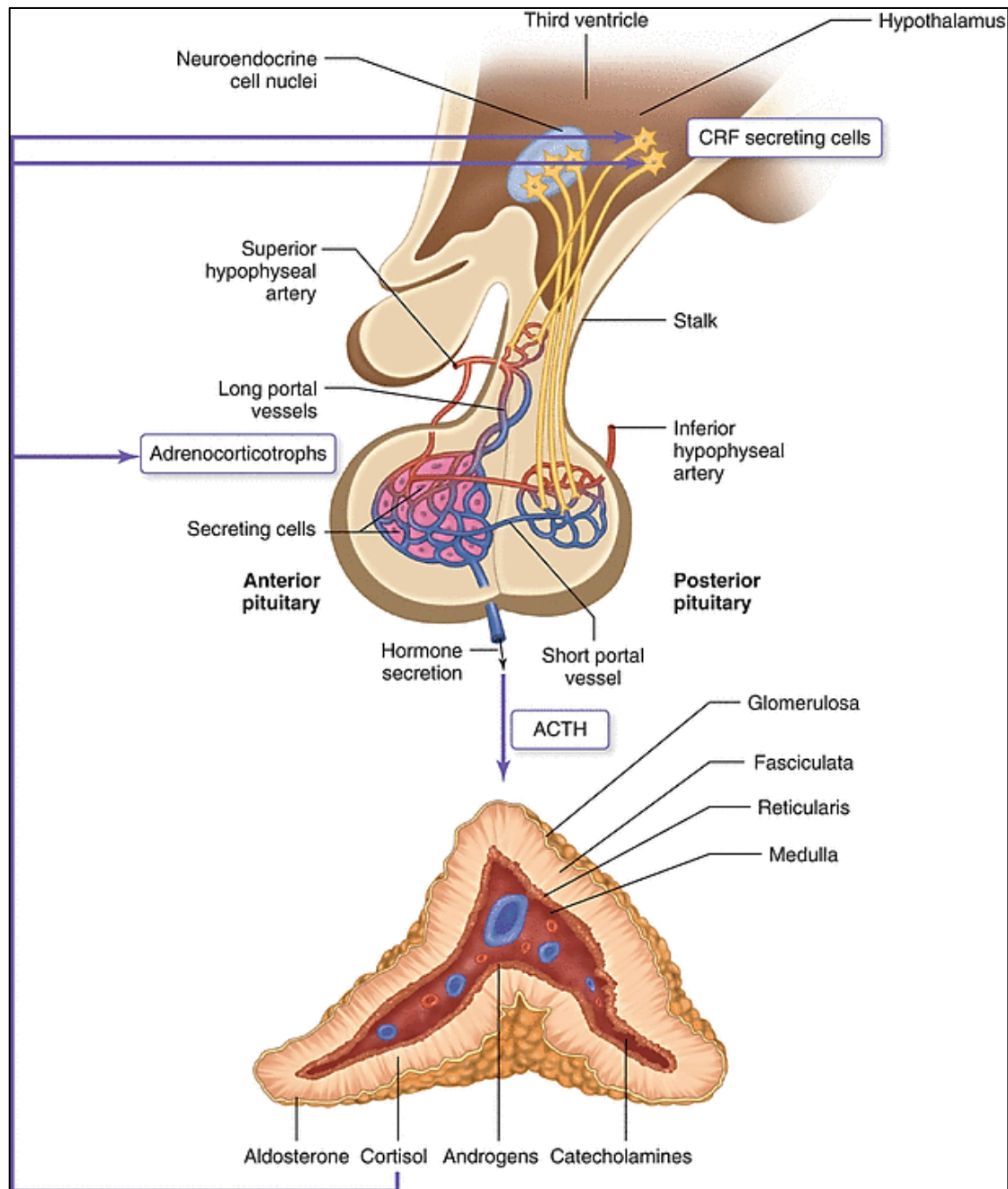


Εικόνα 7 | Γραφική αναπαράσταση του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (τροποποιημένο από: <https://embryology.med.unsw.edu.au/>).

Η δραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε ρυθμίζεται σε όλα τα επίπεδα μέσω οδών αρνητικής παλινδρόμησης ρύθμισης και με αυτό τον τρόπο διασφαλίζεται ο έλεγχος της φυσιολογικής απάντησης του οργανισμού ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος. Η παρατεταμένης διάρκειας ή η υπερβολικής έντασης δραστηριότητα του άξονα μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις. Πρωταρχικό ρόλο στην ρύθμιση της δραστηριότητας του άξονα διαδραματίζει η έκκριση των γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια, καθώς τα τελευταία μέσω της συστημικής κυκλοφορίας και συνδεδεμένα στους ειδικούς υποδοχείς τους στα κύτταρα του υποθαλάμου και της υπόφυσης αναστέλλουν την έκκριση της CRH και της ACTH,

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

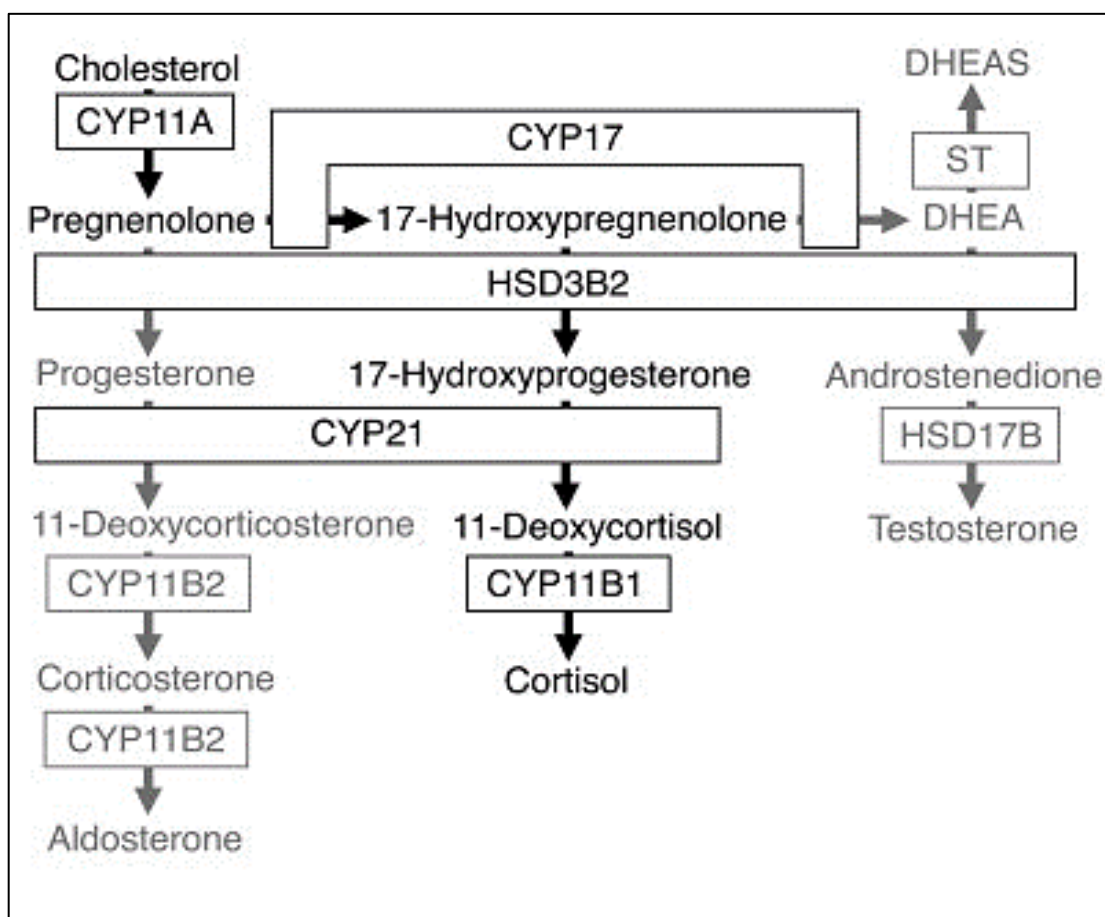
διακόπτοντας τη λειτουργία του άξονα (Εικόνα 7). Ωστόσο, υπάρχουν και εναλλακτικές οδοί ρύθμισης της παραγωγής των γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια, μη εξαρτώμενες από την ACTH, οι οποίες αποσκοπούν στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού (Bornstein and Chrousos, 1999). Εκτός από τον άξονα Υ-Υ-Ε, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, μέσω σπλαγγικών νευρικών συνδέσεων ασκεί διεγερτική δράση στα κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων (Ehrhart-Bornstein et al., 1998) (Εικόνα 8).



Εικόνα 8 | Γραφική αναπαράσταση της λειτουργίας του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια και της λειτουργικής και ανατομικής οργάνωσης των επινεφριδίων ((τροποποιημένο από:(Styne, 2016)).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο βασικότερος περιφερικός διαμεσολαβητής του stress είναι η κορτιζόλη. Η κορτιζόλη συντίθεται στο φλοιό των επινεφριδίων μέσω ενός καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων, έχοντας ως πρόδρομη ουσία την χοληστερόλη. Είναι ο σπουδαιότερος αντιπρόσωπος των γλυκοκορτικοειδών και είναι το τελικό εκκριτικό προϊόν της βιοσυνθετικής δραστηριότητας που πραγματοποιείται στη στηλιδωτή ζώνη (zona fasciculata) του φλοιού των επινεφριδίων. Είναι μια ορμόνη απαραίτητη για τη διατήρηση της ζωής και την προστασία από στρεσογόνους παράγοντες. Το μεγαλύτερο μέρος της χοληστερόλης που απαιτείται για την παραγωγή κορτιζόλης σε κανονικές συνθήκες προέρχεται από το αίμα. Σε στρεσογόνες καταστάσεις όμως τα ίδια τα επινεφρίδια συνθέτουν επιπλέον χοληστερόλη από το ακετυλοσυνένζυμο-A (Thau and Sharma, 2019).



Εικόνα 9 | Γραφική αναπαράσταση της βιοσυνθετικής οδού σύνθεσης της κορτιζόλης ((τροποποιημένο από: (Goto et al., 2006)).

Το ερέθισμα για την έκκρισή της κορτιζόλης δίνεται από την ACTH (Heaney, 2013). Η ACTH δεν ενεργοποιεί μόνο το μηχανισμό σύνθεσης της κορτιζόλης από χοληστερόλη, αλλά επιπλέον αυξάνει την συγκέντρωση της χοληστερόλης στα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

κύτταρα της στηλιδωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Στη συνέχεια, η κορτιζόλη ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feedback) στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και στον υποθάλαμο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αναστέλλεται η έκκριση της ACTH μέσα σε λίγα λεπτά και μετά από μερικές ώρες να αναστέλλεται και η σύνθεσή της. Συγχρόνως, η κορτιζόλη επιδρά και στον υποθάλαμο αναστέλλοντας την έκκριση και σύνθεση της CRH. Υπάρχει και ένας μικρότερος άξονας (υπερβραχύς) όπου η ACTH αναστέλλει την έκκριση CRH άμεσα. Η κορτιζόλη δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό παρά μόνο σε μικρές ποσότητες στα επινεφριδιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα κάθε ανάγκη του οργανισμού σε κορτιζόλη να ενεργοποιεί πολύπλοκες βιοχημικές διαδικασίες με σκοπό τη σύνθεσή της (Gjerstad et al., 2018).

Η μεταφορά της κορτιζόλης στα όργανα-στόχους πραγματοποιείται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσης του μορίου της κορτιζόλης με πρωτεΐνες του αίματος όπως η αλβουμίνη (15-30%) και η τρανσκορτίνη (55-75%). Η τρανσκορτίνη είναι αυξημένη στην εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η ολική συγκέντρωση κορτιζόλης. Το 10-15% της κορτιζόλης στο αίμα είναι ελεύθερη και αυτό είναι το βιολογικά ενεργό μέρος της. Κατά τη διάρκεια της ημέρας η κορτιζόλη παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό απελευθέρωσης, ο οποίος ρυθμίζεται από τον αυτόματο μηχανισμό έκκρισης της CRH από τον υποθάλαμο (Koeppen and Stanton, 2010).

Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα παρουσιάζουν διακυμάνσεις οι οποίες οφείλονται αφενός μεν στην αλλαγή του ρυθμού εκκρίσεως της κατά τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου και αφετέρου δε σε περιπτώσεις επεισοδιακής έκκρισης υπό την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων. Παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζωής ενενήντα λεπτά. Ο τρόπος δράσεως της κορτιζόλης στα κύτταρα-στόχους της εκδηλώνεται κυρίως μέσω των ειδικών υποδοχέων της που υπάρχουν σε αυτά. Το φάσμα δράσεως της κορτιζόλης περιλαμβάνει επιδράσεις στον μεταβολισμό των υδαταθράκων, των πρωτεϊνών, των λιπών και των νουκλεϊκών οξέων. Πιο αναλυτικά, αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος προωθώντας τη γλυκονογέννεση στο ήπαρ, ενώ παράλληλα ελαττώνει τη χρήση της γλυκόζης στο μυϊκό, στο λιπώδη και στο λεμφικό ιστό. Επιπρόσθετα, η κορτιζόλη έχει και ανοσορυθμιστικές δράσεις οι οποίες κυρίως άπτονται στον περιορισμό των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Η κορτιζόλη ασκεί επίσης και ασθενή δράση στην ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και του ισοζυγίου του ύδατος (Thau and Sharma, 2019).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως ο επινεφριδιακός αδένας έχει την ικανότητα να προσαρμόζεται σε διάφορες μορφές οξέος αλλά και χρόνιου stress, όχι μόνο λειτουργικά, αλλά και δομικά (Bornstein and Chrousos, 1999; Ehrhart-Bornstein et al., 1998). Η ενεργοποίηση των επινεφριδίων μέσω του άξονα Υ-Υ-Ε οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των επινεφριδιακών κυττάρων, καθώς και της αγγειώσής τους. Χρόνια υπερλειτουργία του άξονα οδηγεί σε υπερπλασία των επινεφριδίων. Αλλαγές ωστόσο λαμβάνουν χώρα και στον ενδοκυττάριο χώρο των επινεφριδιακών κυττάρων με σκοπό την αύξηση της παραγωγής των γλυκοκορτικοειδών. Τα οργανίδια του κυττάρου και ο ρυθμός παραγωγής του mRNA των γλυκοκορτικοειδών αυξάνονται. Επιπλέον, η δράση της ACTH στα επινεφριδιακά κύτταρα προκαλεί αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein-HDL) με σκοπό την αύξηση του ρυθμού εισόδου της χοληστερόλης που αποτελεί την πρόδρομη ουσία στην σύνθεση όλων των γλυκοκορτικοειδών. Επιπρόσθετα, σε καταστάσεις stress παρατηρείται στροφή προς μία εκλεκτική αύξηση της παραγωγής κορτιζόλης εις βάρος των άλλων επινεφριδιακών ορμονών (Marik, 2007).

1.4 Ο ρόλος των κυτταροκινών κατά την απόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα

Οι κυτταροκίνες (cytokines) συνιστούν μια μεγάλη κατηγορία βιομορίων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην επικοινωνία των κυττάρων. Είναι πρωτεΐνες, πεπτίδια και γλυκοπρωτεΐνες. Ο όρος κυτταροκίνες αναφέρεται σε μια μεγάλη οικογένεια πολυπεπτιδίων που παράγονται εκτεταμένα στον οργανισμό από κύτταρα διαφορετικής εμβρυϊκής προέλευσης (Ferreira et al., 2018). Ανάλογα με τη χημική τους δομή και τη δράση τους οι κυτταροκίνες διακρίνονται σε ιντερφερόνες όπου περιλαμβάνονται οι ιντερφερόνες α, β, γ και ω, σε κυτταροκίνες-μεταβιβαστές λεμφοκυτταρικής και μακροφαγικής προέλευσης στις οποίες περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες (Interleukin-IL) 2, 5, 12 και 15, σε αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες στις οποίες περιλαμβάνονται οι ILs 4, 6, 10, 13 και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, σε χυμοκίνες οι οποίες διακρίνονται στις χυμοκίνες α με κύριο εκπρόσωπο την IL-8, στις χυμοκίνες b και τις χυμοκίνες c που εκπροσωπούνται από την λεμφοτακτίνη, σε αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες με κύριους εκπροσώπους τις ILs 7, 11 και 13, την ερυθροποιητίνη και τους παράγοντες ενεργοποίησης των κοκκιοκυττάρων και των

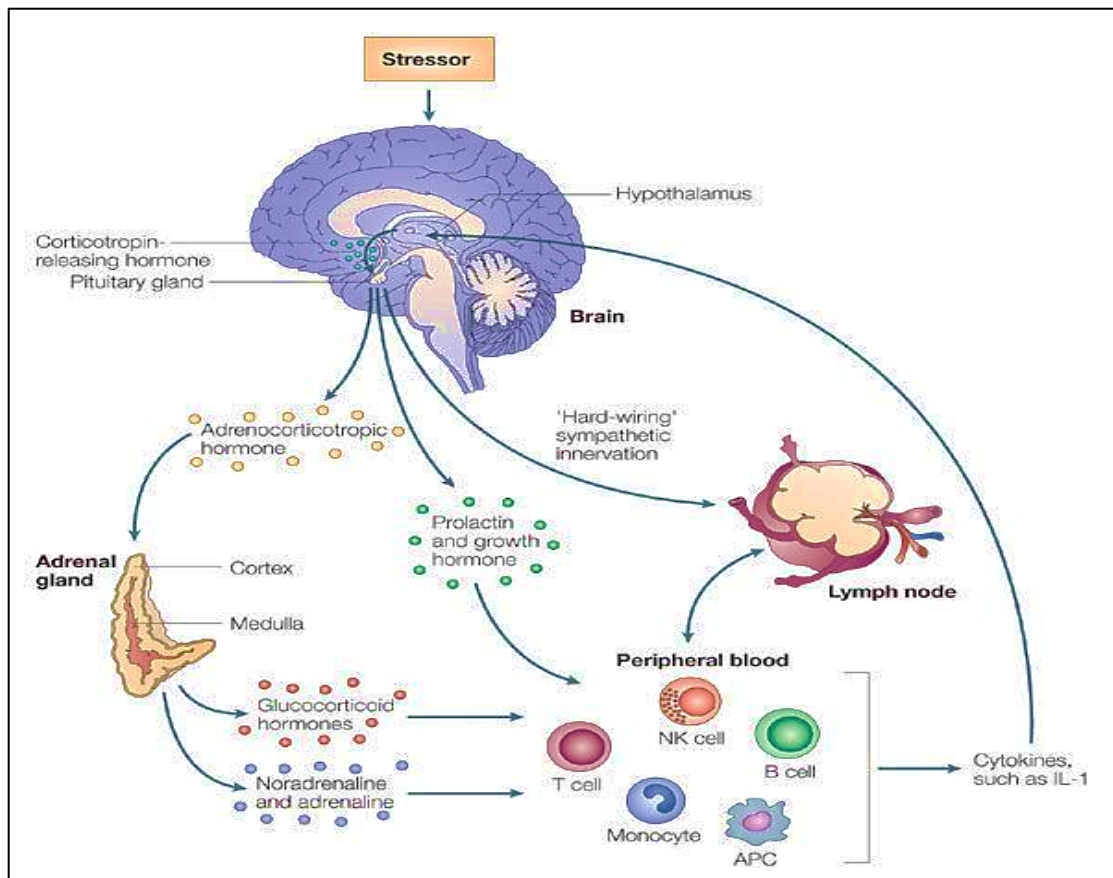
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

μακροφάγων, σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που περιλαμβάνουν τον παράγοντα αναστολής της μετανάστευσης, τους παράγοντες νέκρωσης των όγκων α και β (Tumor Necrosis Factor-TNF) και την IL-1. Ωστόσο, υπάρχουν κυτταροκίνες οι οποίες εμπλέκονται στο μηχανισμό της ανοσολογικής απάντησης αλλά δεν μπορούν να ενταχθούν σε καμία από τις προηγούμενες κατηγορίες όπως είναι ο παράγοντας μετασχηματισμού της άυξηςης (Transforming growth factor beta 1-TGF- β) (Ferreira et al., 2018). Ανάλογα με την ανοσολογική τους δράση οι κυτταροκίνες διακρίνονται, στις Th 1 κυτταροκίνες όπως η IL-2, η ιντερφερόνη- γ και ο TNF που επάγουν ισχυρές κυτταροτοξικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, ελέγχοντας την κυτταρική ανοσία και στις Th 2 κυτταροκίνες όπως η IL-4, η IL-5, η IL-6 και η IL-10 που ασκούν βοηθητική δράση στην χυμική ανοσία (Berger, 2000; Ferreira et al., 2018; Mosmann and Coffman, 1989; O'Garra and Arai, 2000).

Μεταξύ των πολυάριθμων ρόλων που διαδραματίζουν οι κυτοκίνες στην διατήρηση της ομοιόστασης και της φυσιολογικής λειτουργίας όλων των συστημάτων του οργανισμού, εξέχουσας σημασίας ρόλο διαδραματίζουν και κατά την απόκριση του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν πως οι κύριοι περιφερικοί διαμεσολαβητές του stress, δηλαδή τα γλυκοκορτικοειδή και οι κατεχολαμίνες, αναστέλλουν την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-12, του TNF- α και της ιντερφερόνης γ , και επάγουν την έκφραση και την έκκριση κυτοκινών με αντιφλεγμονώδη δράση όπως της IL-10, της IL-4, της IL-6 και του TGF- β . Φαίνεται πως κατά την απόκριση του οργανισμού στο stress επάγονται συστηματικά Th 2 ανοσολογικά φαινόμενα, ενώ ταυτόχρονα καταστέλλονται τα Th 1. Διαμέσου των μηχανισμών επαγωγής της Th 2 ανοσολογικής αντίδρασης παρεμποδίζεται η παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών και κατά επέκταση η ιστική καταστροφή από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Μάλιστα, το ανωτέρω περιγραφόμενο σύστημα παρουσιάζει ιδιαίτερη δυναμική, καθώς μέσω φαινομένων αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης περιορίζεται καθολικά η απάντηση του οργανισμού στο stress. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η σύνθεση και η έκκριση των κυτοκινών επάγεται ύστερα από την επίδραση πλειάδας στρεσογόνων παραγόντων μεταξύ των οποίων συγκαταλλέγονται και οι ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες (Εικόνα 10). Ωστόσο, κάτω υπό συγκεκριμένες συνθήκες και στις περιπτώσεις όπου το ερέθισμα πρόκλησης stress είναι εντοπισμένο, όπως σε περιπτώσεις τραύματος, οι περιφερικοί διαμεσολαβητές του stress ενεργοποιούν τοπικά ανοσολογικές

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

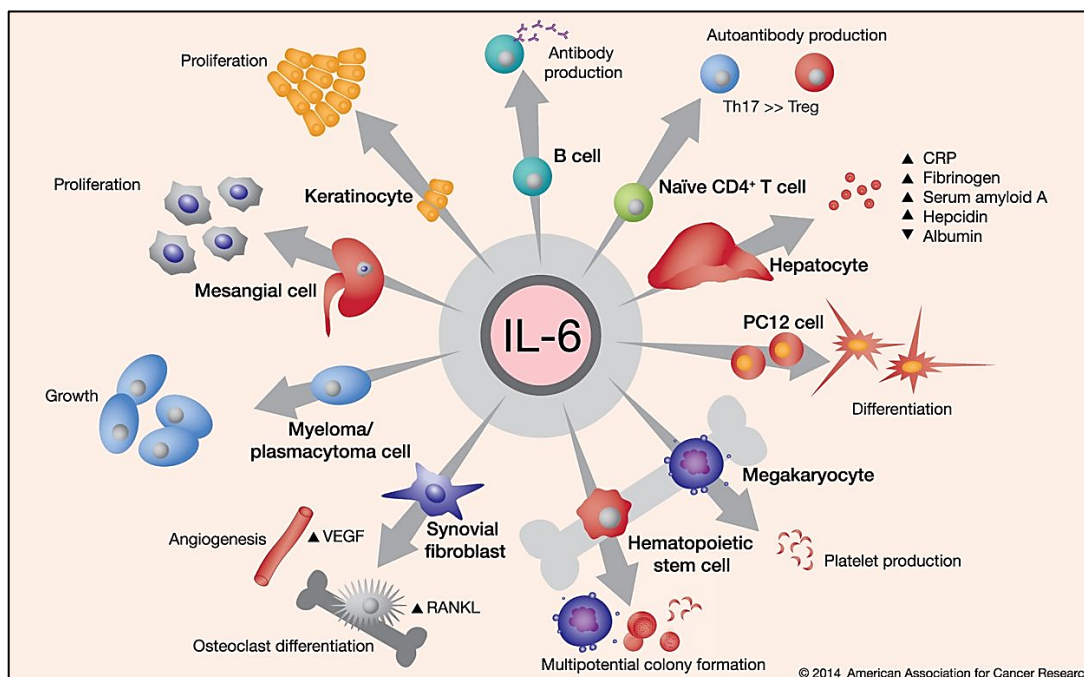
αντιδράσεις, επάγοντας την έκκριση του TNF- α , της IL-1 και της IL-8 μέσω της αναστολής της έκφρασης του TGF- β . Σε κάθε περίπτωση και ανάλογα με το είδος και την διάρκεια του στρεσογόνου ερεθίσματος, φαίνεται πως η ρύθμιση της ισορροπίας των Th 1/Th 2 ανοσολογικών φαινομένων είναι εξέχουσα σημασίας προκειμένου ο οργανισμός να ανταπεξέλθει στις συνθήκες που τείνουν να διαταράξουν την ομοιοστατική του ισορροπία, χωρίς ωστόσο να προκληθούν φαινόμενα τα οποία δύναται να προκαλέσουν παθολογικές καταστάσεις. Η αδυναμία ρύθμισης της ισορροπίας των Th 1/Th 2 ανοσολογικών φαινομένων κατά την απόκριση του οργανισμού στο stress, αποτελεί την γενεσιουργό αιτία πρόκλησης παθοφυσιολογικών καταστάσεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλλέγονται οι αυτοάνοσες διαταραχές. Η βιολογική βάση της πρόκλησης της αυτοανοσίας φαίνεται πως εντοπίζεται στην διαταραχή της ισορροπίας των Th 1/Th 2 ανοσολογικών φαινομένων, καθώς υπό την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων και σε αντίθεση με την φυσιολογική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, επάγεται συστηματική ιστική καταστροφή (Elenkov and Chrousos, 2002; Koelsch et al., 2016; Maydych et al., 2018).



Εικόνα 10 | Διαγραμματική απεικόνιση του μηχανισμού απόκρισης στο stress: ο ρόλος των κυτοκινών (τροποποιημένο από: (Glaser and Kiecolt-Glaser, 2005)).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην απόκριση του οργανισμού στο stress διαδραματίζει η IL-6, καθώς είναι μία από τις κυρίαρχες κυτοκίνες που εκκρίνονται έπειτα από την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων. Η IL-6 είναι μία γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από 185 αμινοξέα. Παράγεται από διάφορα είδη κυττάρων κυρίως από τα μακροφάγα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συντίθεται και εκκρίνεται επίσης από τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τους οστεοβλάστες, τα τροφοβλαστικά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, καθώς και από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού (Mohamed-Ali et al., 1997). Η IL-6 ασκεί δράσεις τόσο σε τοπικό, όσο και σε συστηματικό επίπεδο με στόχο τον περιορισμό του τραύματος και της λοίμωξης και την παροχή ενός κατάλληλου περιβάλλοντος για την ιστική επούλωση και επανόρθωση (Sheeran and Hall, 1997). Κατά την ανοσολογική απάντηση οξείας φάσης η IL-6 θεωρείται ως ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C Reactive Protein-CRP) από το ήπαρ στο περιφερικό αίμα (Weinhold et al., 1997).



Εικόνα 11 | Γραφική αναπαράσταση των βιολογικών ρόλων και δράσεων της κυτοκίνης Ιντερλευκίνης 6 ((τροποποιημένο από: (Tanaka and Kishimoto, 2014)).

Η IL-6 ρυθμίζει ποικιλία κυτταρικών διεργασιών όπως την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την επιβίωση αλλά και την απόπτωση, επιδρώντας σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Ο πλειοτροπισμός της δράσης της IL-6 έχει ως αποτέλεσμα η αυξημένη παραγωγή της να συνδέεται άμεσα με μεγάλο αριθμό παθολογικών καταστάσεων, όπως με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη συστηματική

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn, αλλά και διάφορα κακοήθη νεοπλασμάτα όπως το πολλαπλούν μυέλωμα (Atreya et al., 2000; Barut et al., 1992; Keul et al., 1998; Robak et al., 1998). Η κυκλοφορούσα IL-6 μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό του αίματος κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες σε τιμές περίπου 1 pg/ml. Η τιμή αυτή αυξάνεται φυσιολογικά κατά την διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, ενώ πολύ έντονη αύξηση παρατηρείται μετά από χειρουργική επέμβαση (Angstwurm et al., 1997; Sakamoto et al., 1994). Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μορίου είναι μικρός, όμως υπάρχει συνεχής παραγωγή του και οι τιμές αυξάνουν μετά από την έναρξη προγραμματισμένου χειρουργείου ή αιφνίδιου τραύματος. Τα επίπεδα της IL-6 φτάνουν στη μεγαλύτερη τιμή τους 6 με 12 ώρες μετά το τραύμα και η μέγιστη τιμή είναι ανάλογη του βαθμού του τραύματος (Cruickshank et al., 1990). Η IL-6 χαρακτηρίζεται τόσο ως προφλεγμονώδης, όσο και ως αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, ενώ παρουσιάζει δράση επαγωγέα της ανάπτυξης των πλασματοκυττάρων. Αυξημένα επίπεδά της παρατηρούνται στο πλάσμα κατά τη διάρκεια οξέων και χρόνιων λοιμώξεων, νεοπλασιών και αυτοάνοσων νόσων. Ωστόσο, αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6 ανιχνεύθηκαν και στον ορό του αίματος ατόμων οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κάποια εμφανή παθολογία μετά από επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων ή μετά από άσκηση. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η IL-6 ασκεί σημαντικές δράσεις σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την απόκριση του οργανισμού στο stress (Rothwell, 1991; Weinhold et al., 1997).

1.5 Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης και του αυξητικού ινσουλινομιμητικού παράγοντα 1 τροποποιείται κατά την φάση της απόκρισης του οργανισμού στο stress

Η GH είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη απαραίτητη για την ανάπτυξη και την αύξηση. Εκκρίνεται κατά ώσεις από τα σωματοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 50% των κυττάρων της υπόφυσης, σε όλη τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου αλλά κυρίως κατά τις νυχτερινές ώρες. Το πεπτίδιο της GH περιλαμβάνει 191 αμινοξέα και το γονίδιο από το οποίο κωδικοποιείται εδράζεται στο 17 χρωμόσωμα. Η έκκριση της GH ρυθμίζεται μέσω ενός πολύπλοκου νευροενδοκρινικού συστήματος ελέγχου, επί του οποίου κυριαρχούν δυο υποθαλαμικοί παράγοντες, η GHRH που διεγείρει την έκκριση της και η σωματοστατίνη που την αναστέλλει. Η γκρελίνη διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της έκκρισης της GH. Διάφοροι άλλοι παράγοντες δύνανται να επηρεάσουν την έκκριση

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

της GH μεταξύ των οποίων συγκαταλλέγονται διάφοροι νευροδιαβιβαστές, οι κατεκολαμίνες, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, η ισταμίνη, διάφορα αμινοξέα, διάφορες περιφερικές ορμόνες, τα στεροειδή των γονάδων, οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα νευροπεπτίδια όπως η TRH, η GnRH και η CRH (Kato et al., 2002; Ranabir and Reetu, 2011; Thau and Sharma, 2019).

Η GH κυκλοφορεί στο αίμα προσδεδεμένη σε ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες και δρα μέσω ειδικών διαμεμβρανικών υποδοχέων που εδράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων. Είναι η ορμόνη της ανάπτυξης και της αύξησης, κυρίως της καθ' ύψος ανάπτυξης και η ανεπάρκειά της οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα ενώ η υπερέκκρισή της σε γιγαντισμό (Kato et al., 2002; Ranabir and Reetu, 2011; Thau and Sharma, 2019). Η δράση της μπορεί να είναι είτε άμεση, είτε διαμεσολαβείτε μέσω πεπτιδίων που ονομάζονται σωματομεδίνες ή αυξητικοί ινσουλινομιμητικοί παράγοντες (insulin-like growth factor-IGF). Διακρίνονται δυο είδη σωματομεδινών, ο IGF-1 και ο IGF-2. Ο πρώτος είναι πιο σημαντικός για την ανάπτυξη μετά τον τοκετό και ο δεύτερος έχει πιο σημαντικό ρόλο κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης. Οι περισσότερες από τις αναβολικές δράσεις της GH διαμεσολαβούνται μέσω των προαναφερθέντων παραγόντων (Nicholls and Holt, 2016). Πιο αναλυτικά, η GH και ο IGF-1 ασκούν από κοινού αναβολική δράση αυξάνοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών και μειώνοντας τη λιπώδη μάζα. Αν και η κυρία δράση της GH στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι διαβητογόνος, η ίδια προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διευκολύνει την πρωτεϊνοσύνθεση διεγείροντας την δραστηριότητα των ριβοσωμάτων, την σύνθεση του RNA, ενώ παράλληλα αυξάνει τη μεταφορά των αμινοξέων διαμέσου των κυτταρικών μεμβράνων. Η έκκρισή της ρυθμίζεται μέσω μίας πλειάδας διαφορετικών μηχανισμών, μεταξύ των οποίων κυριαρχεί το σύστημα της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης που ασκεί, τόσο η GH, όσο και οι IGF-1 και IGF-2 στο επίπεδο του υποθαλάμου και της υπόφυσης (Kato et al., 2002; Ranabir and Reetu, 2011; Thau and Sharma, 2019).

Ο IGF-1 είναι ένα πολυπεπίδιο που δρα ως πρωτεϊνική ορμόνη με μοριακή δομή παρόμοια με εκείνη της ινσουλίνης και διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αύξηση και στην ανάπτυξη. Είναι ένα βασικό πεπτίδιο 70 αμινοξέων, που παρουσιάζει πολύ μεγάλη ομολογία με τον IGF-2 και περισσότερο από 50% ομολογία με την ινσουλίνη. Το γονίδιο του IGF-1 βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 12 και περιέχει τουλάχιστον 6 εξόνια. Η βιοδιαθεσιμότητα του IGF-1 ρυθμίζεται κυρίως από έξι

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

πρωτεΐνες πρόσδεσης υψηλής συγγένειας με τον IGF-1 (insulin-like growth factor binding proteins-IGFBP). Οι ινσουλινοδραστικοί παράγοντες κυκλοφορούν στο πλάσμα συνδεδεμένοι με τις δεσμευτικές τους πρωτεΐνες, οι οποίες από την μία παρατείνουν το χρόνο ημίσειας ζωής των μορίων προστατεύοντάς τα από την αποδόμηση και από την άλλη διευκολύνουν την μεταφορά τους στα κύτταρα-στόχους, επηρεάζοντας την αλληλεπίδραση τους με τους υποδοχείς. Ο IGF-1 παράγεται κυρίως από το ήπαρ υπό την επίδραση της GH (Clemmons, 2012; Forbes, 2011; Nicholls and Holt, 2016).

Ο IGF-1 έχει αναβολικές δράσεις ανάλογες των δράσεων της ινσουλίνης. Πρόκειται για μία ορμόνη με πολλαπλές λειτουργίες που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων. Παράλληλα, παράγεται τοπικά ασκώντας παρακρινική δράση σε πολλούς ιστούς όπως οι χονδροβλάστες, οι ινοβλάστες και οι οστεοκλάστες (16). Δρώντας μέσω των ειδικών διαμεμβρανικών υποδοχέων του, ο IGF-1 διεγείρει άμεσα την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών κυττάρων, επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και άρα επηρεάζει την ανάπτυξη και την αύξηση. Επιπρόσθετα, ο IGF-1 ασκεί αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της GH. Όταν τα επίπεδα του IGF-1 είναι χαμηλά στον ορό, επάγεται η έκκριση GHRH στον υποθάλαμο και ως εκ τούτου αυξάνεται η έκκριση της GH. Τα επίπεδα του IGF-1 στον ορό ρυθμίζονται τόσο από τα επίπεδα της GH όσο και από τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού.

Στο πλαίσιο της διερεύνησης του ρόλου της GH και του IGF-1 στην απόκριση του οργανισμού στο stress αξίζει να σημειωθεί πως επάγεται, τόσο η έκκριση της GH και της προλακτίνης από το ΚΝΣ, όσο και του IGF-1 από το ήπαρ. Το οξύ φυσικό stress, στο οποίο συγκαταλλέγονται η άσκηση, ο τραυματισμός και οι χειρουργικές επεμβάσεις, είναι δυνατόν να προκαλέσει διπλασιασμό των κυκλοφορούντων επιπέδων της GH στο περιφερικό αίμα (Εικόνα 10). Η έκκρισή της κατά την φάση απόκρισης στο stress θεωρείται υψίστης σημασίας, καθώς η GH παρουσιάζει διαβητογόνο δράση. Εμφανίζεται έτσι αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, επιτρέποντας διαμέσου του μηχανισμού αυτού την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και την διαθεσιμότητα αυτής στα όργανα και τους ιστούς, οι οποίοι βρίσκονται σε υπερλειτουργία προκειμένου να υποστηρίξουν την απόκριση “fight or flight”. Επιπρόσθετα, η GH επάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, ενώ παράλληλα μέσω της υπερπλαστικής της δράσης ευνοεί την

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ιστική ανάπλαση και επιδιόρθωση. Παρόμοιες δράσεις με την GH στο πλαίσιο της ιστικής ανάπλασης φαίνεται πως ασκεί και ο IGF-1. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τα επίπεδα της GH φαίνεται να μην επηρεάζονται υπό την επίδραση ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων. Εν αντιθέσει με το οξύ φυσικό stress, το χρόνιο ψυχοκοινωνικό stress φαίνεται πως όχι μόνο δεν επάγει την έκκριση την GH αλλά επί της ουσίας την αναστέλλει (Cadegiani and Kater, 2018; Chrousos, 2009; Ranabir and Reetu, 2011; Tamai et al., 1986).

1.6 Η λειτουργία του άξονα του stress παρουσιάζει σημαντικές προσαρμογές κατά την περίοδο της κύησης και κατά τον τοκετό

Ιδιαίτερο ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι προσαρμογές που παρατηρούνται όσον αφορά την φυσιολογία απόκρισης στο stress κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρείται μία εντυπωσιακή αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας CRH στο περιφερικό αίμα της εγκυμονούσας σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρατηρούνται φυσιολογικά, πριν την εγκυμοσύνη (Goland et al., 1988; Nolten et al., 1980). Η άνοδος αυτή είναι της τάξεως των χιλίων φορές και άρχεται περί της όγδοης μεδέκατης εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Η αύξηση αυτή ωστόσο, δεν είναι αποτέλεσμα της υπερδραστηριότητας του υποθαλάμου της μητέρας αλλά οφείλεται στην παραγωγή CRH κυρίως από τον πλακούντα και δευτερευόντως από φθαυτό και τις εμβρυϊκές μεμβράνες (Goland et al., 1988; Grino et al., 1987; Riley and Challis, 1991; Sasaki et al., 1987). Μάλιστα στις πολυδίδυμες κύσεις η άνοδος αυτή στα επίπεδα της κυκλοφορούσας CRH είναι ακόμα πιο έντονη (Warren et al., 1990). Σε αντίθεση με την υποθαλαμική CRH, η πλακουντιακή CRH δεν παρουσιάζει κερκάρδιο ρυθμό παραγωγής (Magiakou et al., 1996; Wadhwa et al., 1997). Παράλληλα με την πλακουντιακή CRH συντίθεται και εκκρίνεται, τόσο στο περιφερικό αίμα της μητέρας, όσο και στο αμνιακό υγρό, μία πρωτεΐνη η οποία παρουσιάζει ικανότητα δέσμευσης της CRH και η οποία καλείται δεσμευτική πρωτεΐνη της CRH (CRH binding protein-CRHbp). Η CRHbp παρουσιάζει εντυπωσιακή ικανότητα δέσμευσης της CRH και δια της συνδέσεως των δύο μορίων επέρχεται μείωση της βιοδραστικότητας της πλακουντιακής CRH (Orth and Mount, 1987; Suda et al., 1991, 1988). Έως και το τρίτο τρίμηνο της κύησης τα επίπεδα της CRHbp στο περιφερικό αίμα της εγκυμονούσας παραμένουν σταθερά και παρόμοια με τα επίπεδα που καταγράφονται φυσιολογικά, σε κατάσταση μη εγκυμοσύνης (Linton

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

et al., 1993). Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης παρατηρείται πτώση των επιπέδων της CRHbp, τόσο στο περιφερικό αίμα της εγκυμονούσας, όσο και στο αμνιακό υγρό (Orth and Mount, 1987). Η πτώση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα της αύξηση των επιπέδων της βιοδραστικής, αδέσμευτης πλακουντιακής CRH. Η αδέσμευτη πλακουντιακή CRH επάγει την έκκριση της ACTH από την μητρική υπόφυση, η οποία με την σειρά της επάγει την έκκριση της κορτιζόλης από τα μητρικά επινεφρίδια. Ως τελικό αποτέλεσμα προκαλείται υπερκορτιζολαιμία. Η παρατηρούμενη υπερκορτιζολαιμία της κύησης είναι απόλυτα φυσιολογική και είναι απαραίτητη, καθώς προάγει την διατήρηση της κύησης και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι η CRH αποτελεί έναν από τους κεντρικούς ρυθμιστές της αιματικής κυκλοφορίας στον πλακούντα, καθώς επάγει την διαστολή των μητριαίων αρτηριών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τόσο η δραστηριότητα, όσο και οι συσχετίσεις που παρατηρούνται μεταξύ των επιπέδων της πλακουντιακής CRH, της μητρικής ACTH και της παραγωγής κορτιζόλης από τα μητρικά επινεφρίδια, δεν παρουσιάζουν κirkάδιο ρυθμό κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, όπως συμβαίνει με την λειτουργία του άξονα Y-Y-E σε καταστάσεις εκτός εγκυμοσύνης. Επιπρόσθετα, λόγω της υπερκορτιζολαιμίας, παρατηρείται σχεδόν πλήρης καταστολή του άξονα Y-Y-E της μητέρας και ως εκ τούτου η πλακουντιακή CRH αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή των φυσιολογικών διεργασιών που εκτός της κύησης επιτελούνται από την υποθαλαμική CRH (Clifton et al., 1994; Jeske et al., 1989; Mastorakos and Ilias, 2003; Schulte et al., 1990).

Ειδικότερα και όσον αφορά την λειτουργία της πρόσθιας υπόφυσης της εγκυμονούσας, φαίνεται πως μετά την εμφύτευση, η συνολική της επίδραση στην κύηση είναι περιορισμένη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ο αδένας της υπόφυσης μεγεθύνεται, κατά το 1/3 του αρχικού του μεγέθους, κυρίως λόγω της υπερτροφίας των λακτοτρόφων κυττάρων και η νευροενδοκρινική δραστηριότητα στο σύνολό της παραμένει ως έχει σε σχέση με την προ της κύησης κατάσταση. Όσον αφορά την δραστηριότητα της υπόφυσης στο πλαίσιο της λειτουργίας του μητρικού άξονα Y-Y-E, κατά τη διάρκεια της κύησης η έκκριση της ACTH από την υπόφυση ακολουθεί κirkάδια ρυθμό. Ωστόσο, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ACTH ανεβαίνουν σταδιακά με συνακόλουθη άνοδο των επιπέδων της κυκλοφορούσας κορτιζόλης, ως αποτέλεσμα της επίδρασης των ολοένα αυξανόμενων επιπέδων της μη δεσμευμένης πλακουντιακής CRH. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως αν και η έκκριση της

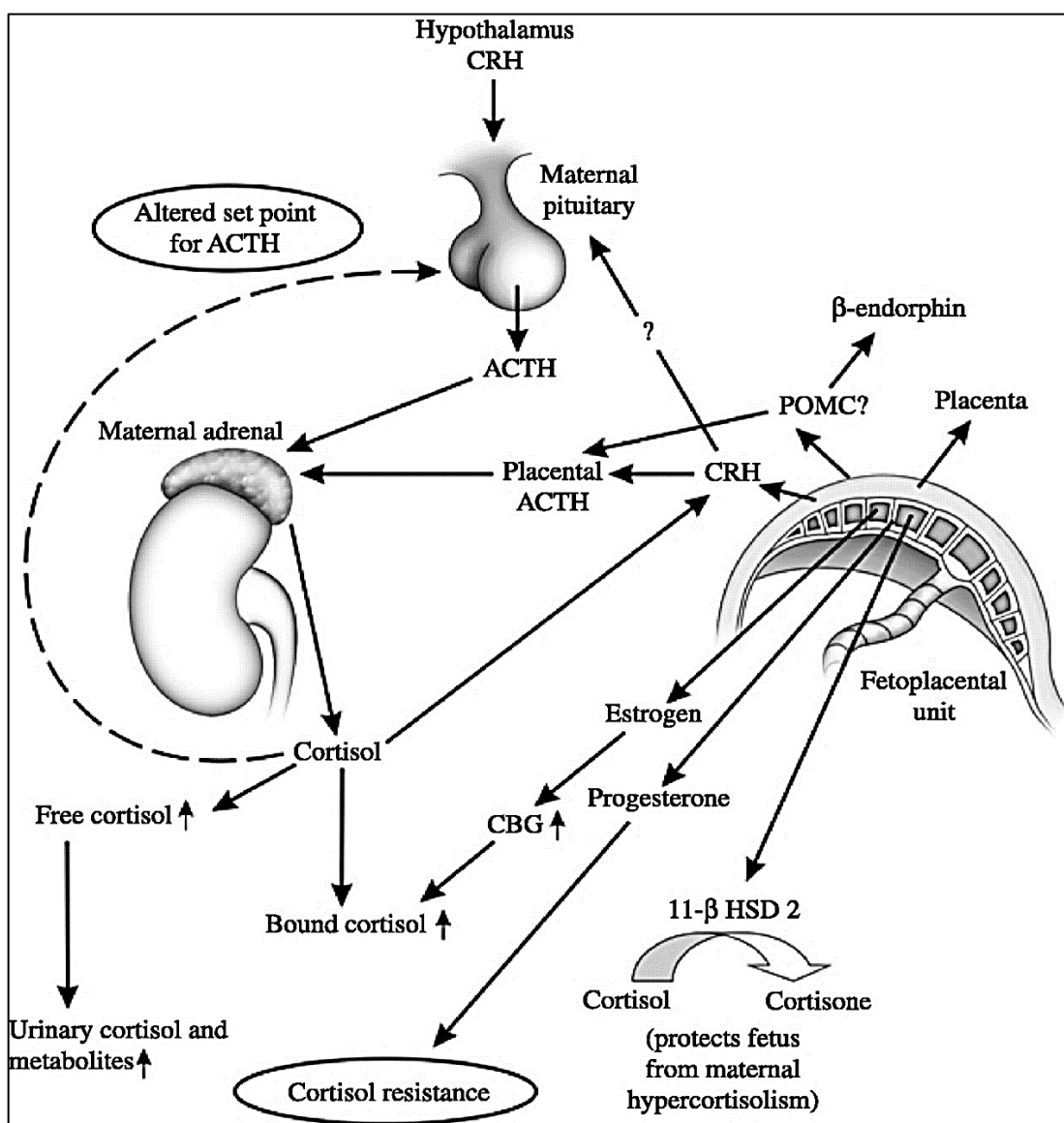
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

πλακουντιακής CRH δεν ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό, η δραστηριότητα του μητρικού Y-Y-E άξονα από το επίπεδο της υπόφυσης και κάτω ακολουθεί και αυτό είναι ένα βιολογικό παράδοξο. Ιδιαίτερο ρόλο όσον αφορά την διατήρηση του κερκάρδιου ρυθμού έκκρισης της ACTH από την μητρική υπόφυση φαίνεται πως κατέχει η επίδραση της AVP η οποία εκκρίνεται κατά ώσεις από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (Laatikainen et al., 1987; Mastorakos and Ilias, 2003; Tal et al., 2000; Tuimala et al., 1976).

Ιδιαίτερες προσαρμογές κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρούνται και όσον αφορά την λειτουργία των επινεφριδίων της μητέρας. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ειδικά στο τρίτο τρίμηνο, λόγω της αύξησης των κυκλοφορόντων επιπέδων της πλακουντιακής CRH και της ACTH από την μητρική υπόφυση, παρατηρείται σταδιακή υπερτροφία των επινεφριδίων της μητέρας. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως οι διεγερτικοί παράγοντες της υπόφυσης ασκούν αυξητικές και τροφικές δράσεις στα όργανα-στόχους τους. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, η υπερτροφία των μητρικών επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να θεωρείται ως φυσιολογική προσαρμογή. Τα επίπεδα της παραγόμενης από τα μητρικά επινεφρίδια κορτιζόλης παρουσιάζουν σταδιακή άνοδο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η έκκριση της κορτιζόλης παρουσιάζει μέγιστο κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όπου τα επίπεδα της κορτιζόλης φθάνουν να είναι δύο με τρεις φορές υψηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρούνται φυσιολογικά στο περιφερικό αίμα σε καταστάσεις προ εγκυμοσύνης. Δημιουργείται λοιπόν μία φυσιολογικής υπόστασης υπερκορτιζολαιμία. Η υπερκορτιζολαιμία της κύησης έχει σαν αποτέλεσμα τα κυκλοφορόντα επίπεδα κορτιζόλης να προσομοιάζουν τα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρούνται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι το σύνδρομο Cushing, η βαριά κατάθλιψη, η νευρική ανορεξία και η τριάδα της αθλήτριας. Στον μηχανισμό πρόκλησης της υπερκορτιζολαιμίας της κύησης, εκτός από την σταδιακή άνοδο των επιπέδων της μη δεσμευμένης πλακουντιακής CRH, συνδράμει και η αύξηση της παραγωγής της δεσμευτικής πρωτεΐνης των κορτικοστεροειδών (corticosteroid-binding globulin-CBG) από το ήπαρ. Η άνοδος των επιπέδων της CBG οφείλεται ως επί των πλείστον στην προοδευτική αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ως αποτέλεσμα η ηπατική δραστηριότητα επάγεται εντόνως. Η αύξηση των επιπέδων της CBG και η σύνδεση των μορίων της με τα κορτικοστεροειδή έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

κλασμάτων της κορτιζόλης που υφίστανται καταβολισμό από το ήπαρ. Ως αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής της κορτιζόλης στον οργανισμό σχεδόν διπλασιάζεται. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μία υπερτροφία των κυττάρων της στηλιδωτής ζώνης των επινεφριδίων ως αποτέλεσμα της τροφικής δράσης των ολοένα αυξανόμενων επιπέδων της ACTH στα επινεφρίδια. Επιπρόσθετα και λόγω της υπερτροφίας, η ευαισθησία των κυττάρων της στηλιδωτής ζώνης στην ACTH αυξάνεται και ως εκ τούτου ακόμα και υπό την επίδραση μικρών ποσοτήτων της ACTH, η έκκριση της κορτιζόλης επάγεται εντόνως. Ανάλογη αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης παρατηρείται και στο αμνιακό υγρό (Abou-Samra et al., 1984; Lindholm and Schultz-Möller, 1973; Mastorakos and Plias, 2003; Ohana et al., 1996; Paaby et al., 1990; Tal et al., 2000).



Εικόνα 12 | Σχηματική αναπαράσταση των προσαρμογών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της κύησης όσον αφορά την δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια ((τροποποιημένο από: (Karaca et al., 2010)).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γεγονός πως τόσο η έκκριση της πλακουντιακή CRH, όσο και η έκκριση της ACTH από την μητρική υπόφυση και της κορτιζόλης από τα μητρικά επινεφρίδια παρουσιάζουν μέγιστο κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου δεν είναι τυχαίο. Λαμβάνοντας υπόψιν τα όσο περιγράφηκαν ανωτέρω σχετικά με την φυσιολογία της απόκρισης του οργανισμού στο stress, είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς πως οι προσαρμογές που παρατηρούνται, ειδικά κατά το τρίτο και τελευταίο τρίμηνο της κύησης, όσον αφορά τους βασικούς ρυθμιστές της απόκρισης του οργανισμού στο stress, αποτελούν επί της ουσίας προσαρμογές του οργανισμού ώστε να ανταπεξέλθει στην κορύφωση των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δηλαδή στον τοκετό. Είναι γνωστό πως ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί έντονο στρεσογόνο ερέθισμα τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο και μάλιστα φαίνεται πως το ενδομήτριο stress που βιώνει το έμβρυο αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που πυροδοτούν την έναρξη του τοκετού (McEvoy and Tetrokalashvili, 2019). Στα τελικά στάδια της εγκυμοσύνης και καθώς η εμβρυϊκή ανάπτυξη προάγεται με έντονους ρυθμούς, το ενδομήτριο περιβάλλον αδυνατεί να υποστηρίξει πλήρως την επιβίωση του εμβρύου. Ο περιορισμός της ενδομήτριας υποστήριξης της ανάπτυξης, σε συνδυασμό με την δυσφορία της ακινησίας που υφίσταται το έμβρυο λόγω του περιορισμένου πλέον χώρου στην μήτρα, δημιουργούν ένα έντονο στρεσογόνο ενδομήτριο περιβάλλον. Η κορτιζόλη που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια του εμβρύου, ως αποτέλεσμα της απόκρισης στο stress, επάγει εντόνως την έκκριση της CRH από τον πλακούντα μέσω ενός μοναδικού φαινομένου θετικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης (positive-feedback loop) (Sandman and Glynn, 2009). Καθώς η κύηση ολοκληρώνεται και η ώρα του τοκετού πλησιάζει, η δραστηριότητα του εμβρυϊκού Y-Y-E άξονα γίνεται ολοένα και πιο έντονη με αποτέλεσμα την έντονη έκκριση κορτιζόλης και θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (Dehydroepiandrosterone Sulfate-DHEAS) από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια (Kota et al., 2013). Μέσω της αρωματάσης του πλακούντα η DHEAS μετατρέπεται σε οιστρογόνα και έτσι κατά τη διάρκεια του κοιλιακού φυσιολογικού τοκετού τα επίπεδα των οιστρογόνων ανεβαίνουν σημαντικά. Η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων σε συνδυασμό με την αύξηση της έκκρισης της προγεστερόνης οδηγεί στην έναρξη των συσπάσεων της μήτρας και την τροποποίηση της μορφολογίας του συνδετικού ιστού, με τελικό αποτέλεσμα την διαστολή και διάνοιξη του τραχήλου της μήτρας. Αμέσως μετά τον τοκετό τα επίπεδα της CRH μειώνονται δραματικά στα βασικά, προ του τοκετού, επίπεδα. Παρόμοια

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

κινητικότητα με αυτή των επιπέδων της CRH παρατηρείται και όσον αφορά τα επίπεδα της ACTH αλλά και της κορτιζόλης (Buckley, 2015).

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ**

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

Στο Κεφάλαιο 1 της παρούσας διδακτορικής διατριβής παρουσιάστηκαν οι βασικές αρχές της φυσιολογίας της απόκρισης του οργανισμού στο stress, ενώ στην τελευταία ενότητα του εν λόγω κεφαλαίου παρουσιάστηκαν οι βασικές προσαρμογές που παρατηρούνται όσον αφορά την λειτουργία του μητρικού άξονα Υ-Υ-Ε κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως τα ανωτέρω περιγραφόμενα αναφέρονται στην φυσιολογία του φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού. Ωστόσο, στις μέρες μας περίπου το ένα τρίτο των τοκετών πραγματοποιούνται δια καισαρικής τομής στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Ανάλογες τάσεις παρατηρούνται και όσον αφορά τις περισσότερες χώρες του κόσμου που παρουσιάζουν υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο διαβίωσης. Σε πολλές χώρες μάλιστα το ποσοστό των τοκετών που πραγματοποιούνται δια καισαρικής τομής υπερβαίνει το 15% το οποίο είναι το όριο που έχει θέσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (“WHO | WHO statement on caesarean section rates,” n.d.). Τα δημογραφικά στοιχεία καταδεικνύουν, πως μεταξύ των χωρών που υπάγονται στον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), το ποσοστό των γεννήσεων ζώντων νεογνών δια καισαρικής τομής έχει αυξηθεί σημαντικά, από το 14,4% το 1990 στο 25,8% το 2009, ενώ η αύξηση αυτή σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν μπορεί να αποδοθεί σε μία αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού εμφάνισης γυναικολογικών και μαιευτικών επιπλοκών, φαινόμενα τα οποία θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν το φαινόμενο της αύξησης των τοκετών δια καισαρικής τομής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Ινστιτούτου για την Υγεία και την Αριστεία στην Κλινική Πράξη (National Institute for Health and Care Excellence-NICE), η μαίευση δια καισαρικής τομής θα πρέπει να εφαρμόζεται ως μέθοδος εκλογής (gold standard) κάτω υπό συγκεκριμένες καταστάσεις, στις οποίες συγκαταλλέγονται συγκαταλέγονται οι πολυδίδυμες κυήσεις, οι περιπτώσεις ισχιακής προβολής, οι περιπτώσεις πρόδρομου και επιπωματικού πλακούντα, οι περιπτώσεις εμβρυϊκής δυσχέρειας, οι περιπτώσεις ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης, καθώς οι περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης μητρικών λοιμώξεων στο νεογνό. Ωστόσο, οι κλινικοί ιατροί αντιμετωπίζουν συχνά σοβαρά διλήμματα σχετικά με την κατάλληλη διαχείριση επιτόκων οι οποίες ενώ δεν πληρούν κάποια από τα κριτήρια στα οποία απαιτείται η μαίευση μέσω καισαρικής τομής, επιθυμούν την επιλεκτική καισαρική τομή στα πλαίσια της αποφυγής του πόνου και του άγχους που σχετίζεται με τον φυσιολογικό κοιλιακό τοκετό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως οι κατευθυντήριες

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

οδηγίες υποστηρίζουν πως σε περίπτωση επιθυμίας της επιτόκου συνίσταται η διενέργεια επιλεκτικής καισαρικής τομής, αφού πρώτα η ενδιαφερόμενη έχει δεχθεί συμβουλευτική και ψυχολογική υποστήριξη (“Overview | Caesarean section | Guidance | NICE,” n.d.). Ωστόσο και παρά την θέσπιση συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν πως παγκοσμίως υπάρχει μία έντονη τάση προς φαινόμενα αλόγιστης εφαρμογής του τοκετού δια επιλεκτικής καισαρικής τομής. Οι μελέτες τονίζουν πως η τάση αυτή υποστηρίζεται τόσο από τις πρακτικές των μαιευτηρίων, όσο και από του κλινικούς ιατρούς, αλλά και από τις ίδιες τις επιτόκους. Έχει δε αποδοθεί ως επί των πλείστων στην επιθυμία των επιτόκων να αποφύγουν τον φυσιολογικό κολπικό τοκετό, καθώς φοβούνται τον πόνο που σχετίζεται με αυτόν, αλλά και τις μετέπειτα επιδράσεις του σε διάφορες καταστάσεις, όπως είναι η ποιότητα της σεξουαλικής ζωής (Panda et al., 2018; White VanGompel et al., 2018).

Παρά το γεγονός πως στις μέρες μας ο τοκετός δια επιλεκτικής καισαρικής τομής αποτελεί αδιαμφισβήτητα ρουτίνα στην καθ’ ημέρα κλινική πράξη, οι γνώσεις μας σχετικά με τις προσαρμογές που παρατηρούνται στην φυσιολογία του τοκετού όταν αυτός διενεργείται δια καισαρικής τομής, σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κολπικό τοκετό, είναι περιορισμένες. Ιδιαίτερα ελλειπείς είναι δε όσων αφορά την απόκριση του οργανισμού στο stress του τοκετού (Buckley, 2015).

Μελέτες καταδεικνύουν πως κατά τη διενέργεια επιλεκτικής καισαρικής τομής παρατηρούνται σημαντικές τροποποιήσεις όσων αφορά την λειτουργία του άξονα Υ-Υ-Ε, τόσο της μητέρας, όσο και του νεογνού. Από την πλευρά της μητέρας, οι σημαντικές βελτιώσεις που έχουν λάβει χώρα τα τελευταία χρόνια όσον αφορά την χορήγηση αναλγησίας κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής, έχουν περιορίσει σημαντικά την εκδήλωση φαινομένων stress κατά τον τοκετό, όπως διαγράφεται από τα χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης που έχουν καταγραφεί στο περιφερικό αίμα επιτόκων που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού (Vogl et al., 2006). Όσον αφορά τα νεογνά, τα δεδομένα που παρέχονται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία καταδεικνύουν πως η απόκριση στο stress του τοκετού είναι μειωμένη στα βρέφη που γεννιούνται δια καισαρικής τομής, όπως καταδεικνύεται από τα μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα που συλλέχθηκε από αυτά, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρήθηκαν στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού (Mears et al., 2004).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

Επιπρόσθετα, βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία παρουσιάζονται από μελέτες, τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και στον άνθρωπο, συνηγορούν στην άποψη ότι το stress το οποίο βιώνουν τα βρέφη κατά τη διάρκεια του τοκετού σχετίζεται άμεσα με την μακροπρόθεσμη ωρίμανση και λειτουργία του άξονα Y-Y-E (Xiong and Zhang, 2013). Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, καθίσταται εμφανείς οι λόγοι για τους οποίους είναι ιδιαίτερα σημαντικές οι μελέτες που έχουν ως στόχο την διερεύνηση της απόκρισης στο stress του τοκετού, τόσο από την πλευρά της μητέρας, όσο και από την πλευρά του νεογνού. Οι μελέτες αυτές δεν παρέχουν μόνο πληροφορίες που αφορούν πτυχές της φυσιολογίας του τοκετού και το πως αυτή τροποποιείται μεταξύ φυσιολογικού κολπικού τοκετού και καισαρικής τομής, αλλά είναι σε θέση να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες εν δυνάμει θα αποτελέσουν την βάση σχετικά με την θέσπιση οδηγιών όσον αφορά την βέλτιστη διαχείριση επιτόκων που πάσχουν από ενδοκρινικές διαταραχές στην λειτουργία του άξονα Y-Y-E, όπως των ασθενών που πάσχουν από επινεφριδιακή ανεπάρκεια (Stjernholm et al., 2016).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω καθορίστηκε ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ο οποίος είναι η διερεύνηση του αν και κατά πόσον η απόκριση του οργανισμού στο stress του τοκετού διαφέρει μεταξύ επιτόκων που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή σε σύγκριση με αυτές που ολοκληρώνουν την κύησή τους μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού, δια της μελέτης της κινητικότητας και των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων της κορτιζόλης, της GH, της IL-6 και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων και στο ομφάλιο αίμα των νεογνών.

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ**

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 Γενικά χαρακτηριστικά της μελέτης

Στα πλαίσια της εν λόγω διδακτορικής διατριβής και προκειμένου να επιτευχθεί ο σκοπός αυτής, δηλαδή η διερεύνηση της ορμονικής απόκρισης που σχετίζεται με το stress του τοκετού σε γυναίκες που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή (elective caesarean section) σε σύγκριση με αυτές που υποβάλλονται σε κοιλιακό φυσιολογικό τοκετό (vaginal delivery), πραγματοποιήθηκε μία Προοπτική Μελέτη Παρατήρησης (Prospective Observational Study).

Η προοπτική φύση της μελέτης επιτρέπει τον καθορισμό συγκεκριμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου στο οποίο ορίζονται αυστηρώς ο πληθυσμός της μελέτης, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στην εκάστοτε μελέτη και η ερευνητική μεθοδολογία που ακολουθείται σε κάθε περίπτωση. Μέσω του αυστηρού πλαισίου μεθοδολογίας της έρευνας που επιβάλλει ο προοπτικός σχεδιασμός μίας μελέτης εξασφαλίζεται η ελαχιστοποίηση της επίδρασης των τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων και κατά επέκταση η εγκυρότητα των εξαγόμενων αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Επιπρόσθετα, εξασφαλίζεται η ελαχιστοποίηση της επίδρασης των διαφόρων συγχυτικών παραγόντων (confounders), δηλαδή επιδημιολογικών και κλινικών, απροσδιόριστων, χαρακτηριστικών του υπό μελέτη πληθυσμού, η ύπαρξη των οποίων είναι συνυφασμένη με την αλλοίωση των αποτελεσμάτων και την εμφάνιση ψευδών συσχετίσεων. Μέσω των αυστηρών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού που καθορίζονται στο πρωτόκολλο μίας προοπτικής μελέτης εξασφαλίζεται η ομοιογένεια του πληθυσμού και η εξάλειψη της επίδρασης των διαφόρων συγχυτικών παραγόντων. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, επιλέχθηκε η παρούσα μελέτη παρατήρησης να λάβει προοπτικό χαρακτήρα διότι η αναδρομική φύση σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σφαλμάτων (bias). Η παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης αποτελεί μία από τις μοναδικές μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία με αυτό τον συγκεκριμένο ερευνητικό σκοπό, καθώς η μεγάλη πλειονότητα των μελετών στις οποίες διερευνάται η φυσιολογία του stress στον τοκετό είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης. Η προοπτική της φύση την καθιστά πρωτότυπη και την θέτει στην κορυφή της κατηγορίας των μελετών παρατήρησης σύμφωνα με τα πρότυπα που θέτει η Ιατρική Βασισμένη σε Στοιχεία (Evidence Based Medicine-EBM). Επιπρόσθετα, εξ όσων γνωρίζουμε είναι η πρώτη μελέτη που επιχειρείται μία τόσο εκτενής παρουσίαση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

της ορμονικής απόκρισης στο stress του τοκετού με την διερεύνηση της κινητικότητας τεσσάρων ορμονών που έχουν άμεση ή/και έμμεση σχέση με την φυσιολογία του stress.

Η παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης διενεργήθηκε από την 1^η Μαΐου του 2016 έως και την 31^η Σεπτεμβρίου του 2018 στο τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Γενικού “Ιπποκράτειου” Νοσοκομείου της Κω, σε συνεργασία με το Τμήμα Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η επιτροπή Ηθικής του εν λόγω νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο μελέτης και την φόρμα συγκατάθεσης σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλες οι επίτοκες που πληρούσαν τα απαραίτητα κριτήρια για να συμμετέχουν στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν κατόπιν προφορικής και γραπτής συναίνεσης. Επιπρόσθετα, το ερευνητικό πρωτόκολλο έλαβε έγκριση και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

3.2 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη

Τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Υγιείς γυναίκες ηλικίας 20-43 ετών, με μονήρεις κήσεις και ελεύθερο μαιευτικό ιστορικό, που οδηγήθηκαν σε φυσιολογικό τοκετό ή επέλεξαν καισαρική τομή πριν από την έναρξη του τοκετού, σε ηλικία κύησης 37-40 εβδομάδων.
- Στην ομάδα επιλεκτικής καισαρικής τομής συμπεριλήφθηκαν μόνο επίτοκες για τις οποίες οι μοναδικές ενδείξεις για την διενέργεια τοκετού μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής ήταν η επιθυμία τους να αποφύγουν τυχόν δυσφορία ή άγχος λόγω του πόνου που μπορεί να συσχετιστεί με τον φυσιολογικό τοκετό ή υπό το πλαίσιο μαιευτικού ιστορικού που περιλαμβάνει την γέννηση προηγούμενου τέκνου μέσω καισαρικής τομής.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 20 ετών ή γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 43 ετών
- Περιστατικά με δίδυμες ή πολυδίδυμες κήσεις,
- Διεξαγωγή τοκετού πριν τις 37 ή μετά τις 40 εβδομάδες κύησης
- Μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό που περιλαμβάνει παθολογίες της κύησης όπως υπέρταση, διαταραχές γαστρεντερικού (υπερέμεση κύησης), προεκλαμψία,

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

ανώμαλες κυματοφορφές ομφαλικών αγγείων στο Doppler, γνωστό ολιγουδρίμνιο ή υδράμνιο, διαπιστωμένος ενδομήτριος περιορισμός της αύξησης (intrauterine growth restriction-IUGR).

- Παθολογικό μαιευτικό ιστορικό παλαιότερων κυήσεων.
- Παθολογικές καταστάσεις που αφορούν την υγεία της μητέρας και ενδέχεται να απειλήσουν την εμβρυική ανάπτυξη και την βιωσιμότητα της κύησης όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης ή ο Διαβήτης Κύησης, διαταραχές του υποθάλαμο-υποφυσιακού επινεφριδικού άξονα της μητέρας, θεραπεία σε εξέλιξη με κορτικοστεροειδή και μητρικές συνοσυρότητες όπως αυτοάνοσες διαταραχές και ηπατική ανεπάρκεια.
- Κυήσεις που επιτεύχθηκαν μέσω Τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

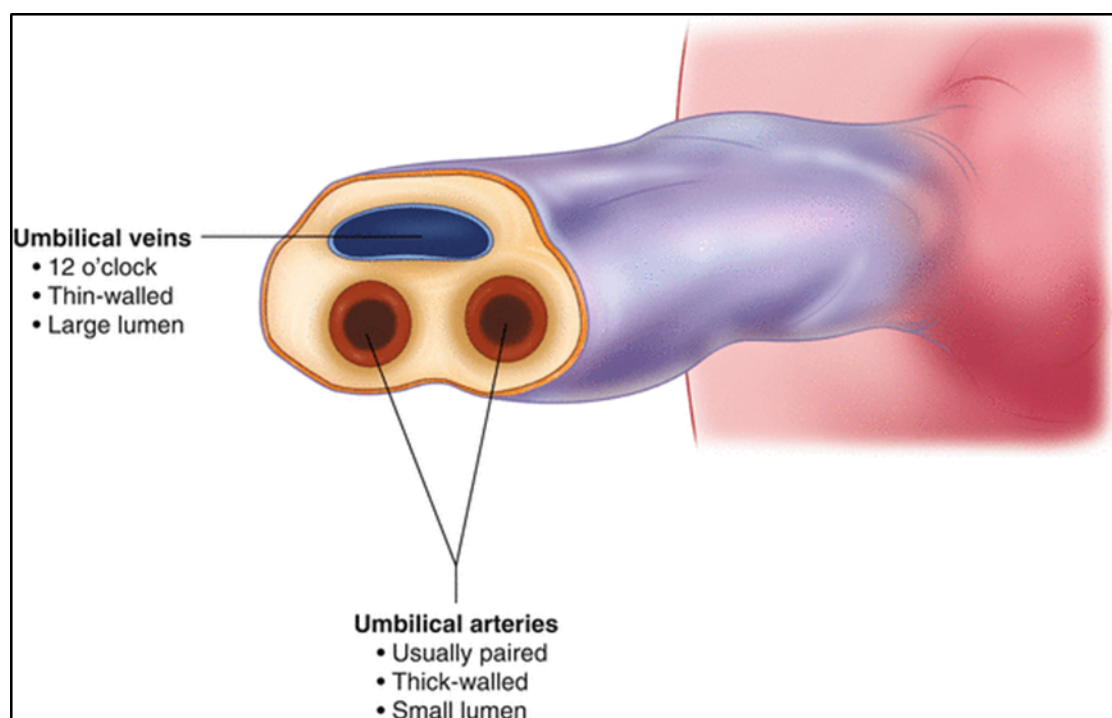
Συνολικά 50 επίτοκες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη και εντάχθηκαν σε αυτή κατά το χρονικό διάστημα που είχε τεθεί ως η χρονική περίοδος ένταξης ασθενών στην μελέτη. Είκοσι έξι (26) εκ αυτών ολοκλήρωσαν την εγκυμοσύνη τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού και εντάχθηκαν στην Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού (ΦΤ) και 24 υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καισαρική τομή και εντάχθηκαν στην Ομάδα Καισαρικής Τομής (ΚΤ). Δε παρατηρήθηκαν επιπλοκές όπως κεχρωσμένο αμνιακό υγρό, διαταραχές καρδιοτοκογραφήματος, παθολογική διάρκεια τοκετού σε καμία από τις δύο ομάδες των συμμετεχόντων. Τόσο οι καισαρικές τομές όσο και οι φυσιολογικοί τοκετοί διενεργήθηκαν υπό επισκληρίδιο αναλγησία του νωτιαίου μυελού (epidural analgesia).

3.3 Πρωτόκολλο συλλογής δειγμάτων περιφερικού αίματος και αίματος ομφαλίου λώρου

Στα πλαίσια διερεύνησης της απόκρισης, τόσο των επιτόκων όσο και του νεογνών, στο stress του τοκετού θεωρήθηκε απαραίτητη η συλλογή δείγματος περιφερικού αίματος από τις επιτόκους και αίματος ομφαλίου λώρου. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο περιφερικό αίμα των επιτόκων αντικατοπτρίζει τις προσαρμογές που λαμβάνουν χώρα ανάλογα με το είδος του τοκετού στις επιτόκους και ο προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο ομφάλιο αίμα αντικατοπτρίζει τις ανάλογες προσαρμογές που υφίστανται τα νεογνά κατά τη διάρκεια του τοκετού. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε συλλογή δειγμάτων περιφερικού αίματος όγκου 10 cc από όλες τις συμμετέχουσες. Οι επίτοκες υποβλήθηκαν σε αιμοληψία από τη μέση φλέβα του αντιβραχίου σε τρεις διακριτές χρονικές φάσεις.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρονική Φάση 1 (Φ1): τα δείγματα περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν στο πρώτο στάδιο του τοκετού (διαστολή τραχήλου μικρότερη των 6 εκατοστών) για την Ομάδα ΦΤ ή 30 λεπτά μετά τη προσέλευση στο νοσοκομείο για την Ομάδα ΚΤ. Χρονική Φάση 2 (Φ2): τα δείγματα περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν 120 λεπτά μετά την εξαγωγή του πλακούντα. Χρονική Φάση 3 (Φ3): τα δείγματα περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν 48 ώρες μετά την εξαγωγή του πλακούντα. Οι τιμές των υπό εξέταση ορμονών στην Φ1 θεωρήθηκαν ως οι τιμές αναφοράς με βάση τις οποίες πραγματοποιήθηκε η στατιστική σύγκριση και ανάλυση. Τα δείγματα αίματος ομφαλίου λώρου ελήφθησαν αμέσως μετά την εξαγωγή του πλακούντα με αιμοληψία από την ομφαλική φλέβα (Εικόνα 13).



Εικόνα 13 | Γραφική αναπαράσταση της αγγείωσης του ομφαλίου λώρου. Ο ομφάλιος λώρος διατρέχεται από δύο ομφαλικές αρτηρίες (umbilical arteries) οι οποίες συνήθως είναι εμφανώς διαχωρισμένες και χαρακτηρίζονται από λεπτά τοιχώματα και μικρό αυλό και από μία μεγάλη ομφαλική φλέβα (umbilical vein) η οποία χαρακτηρίζεται από λεπτά τοιχώματα και μεγάλο αυλό ((τροποποιημένο από: (Lucas, 2016)).

Τόσο τα δείγματα περιφερικού αίματος όσο και τα δείγματα αίματος ομφαλίου λώρου συλλέχθηκαν σε κεκαλυμμένους δοκιμαστικούς σωλήνες αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (Ethylenediaminetetraacetic acid-EDTA). Μετά τη λήψη, τα δείγματα αίματος αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά για να πήξουν. Στη συνέχεια, τα πήγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 4000 στροφές/ανά λεπτό (rounds per minute) για 10 λεπτά σε ψυχόμενη φυγόκεντρο. Μετά τη φυγοκέντρηση, 0.5 μl από το υπερκείμενο

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

υγρό (ορός αίματος) μεταφέρθηκαν σε σωληνάρια erpendorf και φυλάχθηκαν στους -80°C για περαιτέρω ανάλυση.

3.4 Προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών με τη μέθοδο Προσδιορισμού Ανοσοπροσρόφησης Δεσμευμένου Ενζύμου (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-ELISA)

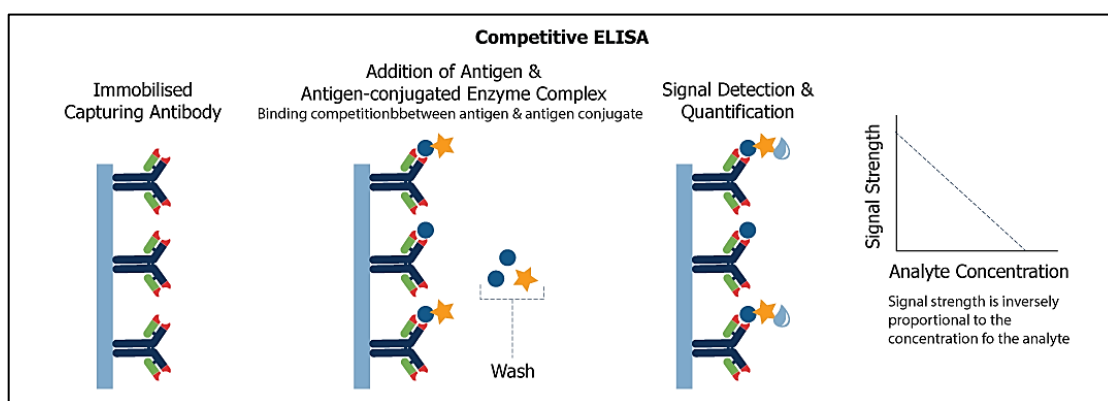
Ο προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο Προσδιορισμού Ανοσοπροσρόφησης Δεσμευμένου Ενζύμου (Enzyme Linked Immunosorbent Assay-ELISA). Η μέθοδος ELISA αποτελεί μία ετερογενή ανοσοδοκιμασία. Βασίζεται στην αρχή της ειδικής πρόσδεσης αντιγόνου-αντισώματος και για το λόγο αυτό χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, καθιστώντας την μέθοδο εκλογής για τον προσδιορισμό των επιπέδων ποικίλων ορμονών και πρωτεϊνικών ορμονών σχεδόν σε όλα τα βιολογικά υγρά. Η ποσότητα του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος προσδιορίζεται έμμεσα με την προσθήκη κατάλληλου χημικού υποστρώματος το οποίο αντιδρά με ειδικό ένζυμο. Το προϊόν της αντίδρασης ενζύμου-υποστρώματος, το οποίο είναι είτε ένα έγχρωμο χημικό μόριο είτε φως, προσδιορίζεται ποσοτικά σε ειδικά φωτόμετρα ή λουμινόμετρα. Η μέτρηση της έντασης του σήματος δίνει πληροφορίες για τον αριθμό των σημασμένων συμπλόκων αντιγόνου-αντισώματος και κατά επέκταση για τη συγκέντρωση του μορίου που υπήρχε στο αρχικό δείγμα. Η ποσοτικοποίηση είναι έμμεση και γίνεται με την βοήθεια πρότυπης καμπύλης αναφοράς η οποία σχεδιάζεται μέσω προσδιορισμού της συγκέντρωσης του επιθυμητού μορίου σε ένα δείγμα γνωστής συγκέντρωσης το οποίο λειτουργεί ως δείγμα ελέγχου (control). Η μέθοδος ELISA, εκτός του ότι είναι μέθοδος υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, συνδυάζει απλή οργανολογία, χαμηλό κόστος και χαμηλή επικινδυνότητα των ιχνηθετών. Τα πλέον ευρέως διαθέσιμα ένζυμα που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο ELISA είναι η αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase) και η υπεροξειδάση (horseradish peroxidase). Στη μέθοδο ELISA, ανάλογα με τη πρωτεϊνική φύση του μορίου που θέλουμε να ανιχνεύσουμε στο αρχικό δείγμα, δίνεται η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί σημασμένο αντιγόνο ή αντίσωμα. Καθολικώς το ένα από τα δύο συστατικά του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος βρίσκεται καθηλωμένο ή ακινητοποιημένο σε στερεά επιφάνεια. Η επιφάνεια αυτή είναι τα τοιχώματα ειδικά κατασκευασμένων “κελιών” τα οποία είναι εμπορικά διαθέσιμα σε συσκευασίες οι οποίες εμπεριέχουν όλα τα απαραίτητα αντιδραστήρια

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

και μία πλάκα 96 κελιών (96-well microtiter plates). Η ακινητοποίηση ή καθήλωση πραγματοποιείται με τη διαδικασία της φυσικής προσρόφησης βιομορίων σε επιφάνειες από πλαστικό οι οποίες συνήθως είναι επιφάνειες πολυστερενίου, πολυβινυλίου ή πολυπροπυλενίου.

Η μέθοδος ELISA διακρίνεται σε συναγωνιστική (competitive) και μη συναγωνιστική (non-competitive). Στην περίπτωση της συναγωνιστικής ή ανταγωνιστικής ELISA, το καθηλωμένο στη στερεά επιφάνεια αντιγόνο ή αντίσωμα αφήνεται να αντιδράσει με μείγμα αποτελούμενο από σταθερής ποσότητας συνδεδεμένο με ένζυμο αντιγόνο ή αντίσωμα το οποίο εμπεριέχεται σε δείγμα ελέγχου γνωστής συγκέντρωσης και από το εξέταση αντιγόνο ή αντίσωμα (το επιθυμητό μόριο του οποίου τη συγκέντρωση θέλουμε να προσδιορίσουμε) το οποίο εμπεριέχεται στο υπό εξέταση δείγμα. Το σημασμένο με ένζυμο αντιγόνο ή αντίσωμα έχει την ίδια μοριακή φύση με την ένωση της οποίας τη συγκέντρωση θέλουμε να προσδιορίσουμε στο υπό εξέταση δείγμα. Δεδομένου το ότι τα σημασμένα μόρια του δείγματος ελέγχου με τα μη σημασμένα μόρια του υπό εξέταση δείγματος έχουν την ίδια μοριακή φύση “ανταγωνίζονται” για τις διαθέσιμες θέσεις πρόσδεσης επί των καθηλωμένων στην πλαστική επιφάνεια αντιγόνων ή αντισωμάτων. Μετά την επώαση, γίνεται έκπλυση και προστίθεται το υπόστρωμα του ενζύμου το οποίο είναι συνδεδεμένο με τα μόρια του δείγματος ελέγχου. Το ένζυμο καταλύει την ειδική αντίδραση παραγωγής σήματος. Δεδομένου της ανταγωνιστικής φύσης της μεθόδου η ενζυμική ενεργότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του υπό εξέταση μορίου. Οι αρχές της συναγωνιστικής ELISA παρουσιάζονται στην Εικόνα 14.



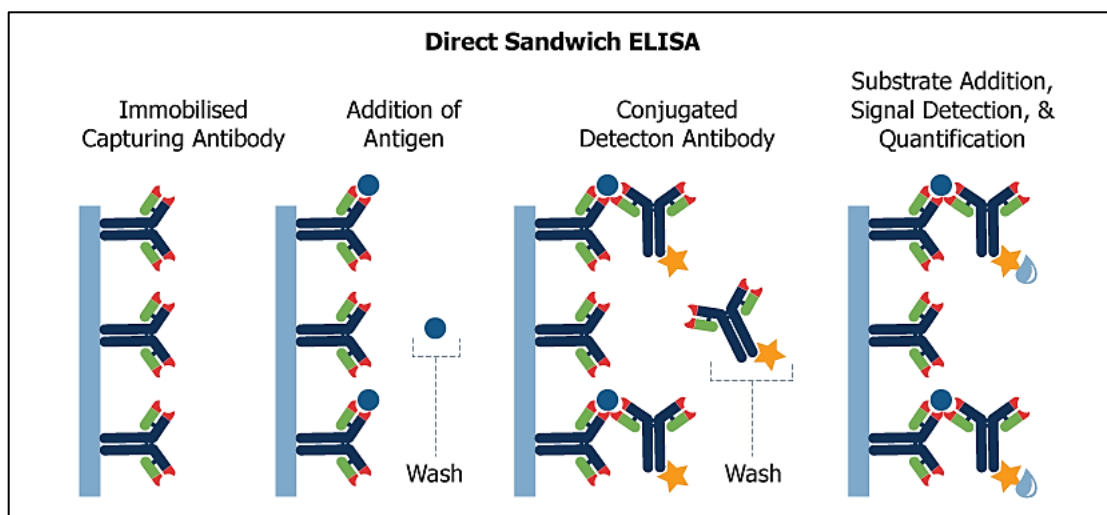
Εικόνα 14 | ELISA συναγωνιστικού τύπου (τροποποιημένο από: <https://rockland-inc.com/elisa.aspx>).

Στη μέθοδο ELISA μη-συναγωνιστικού τύπου, το υπό εξέταση αντιγόνο ή αντίσωμα αφήνεται να αντιδράσει με περίσσεια αντισώματος ή αντιγόνου το οποίο είναι

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

συνδεδεμένο με ένζυμο το οποίο καταλύει την αντίδραση παραγωγής σήματος. Το προϊόν της αντίδρασης καταβυθίζεται στη στερεά επιφάνεια συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος. Στην περίπτωση της ELISA μη-συναγωνιστικού τύπου η συγκέντρωση του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος και κατά επέκταση η αρχική συγκέντρωση της υπό εξέταση ουσίας είναι ανάλογες της ενζυμικής δραστηριότητας. Για τον προσδιορισμό μορίων τα οποία είναι δισθενή ή πολυσθενή αντιγόνα χρησιμοποιείται η διπλή (two-site) ELISA ή ELISA τύπου sandwich. Η εν λόγω μέθοδος προϋποθέτει την καθήλωση του ειδικού έναντι του αντιγόνου αντισώματος (αντίσωμα κάλυψης) στη στερεά επιφάνεια. Ακολουθεί η επώαση με το δείγμα το οποίο εμπεριέχει το υπό εξέταση αντιγόνο. Μετά την απομάκρυνση με έκλυση του αντιγόνου το οποίο δεν έχει αντιδράσει με το ειδικό αντίσωμα κάλυψης, προστίθεται δεύτερο αντίσωμα (αντίσωμα προσδιορισμού) το οποίο αναγνωρίζει διαφορετικό αντιγονικό επίτοπο της προ εξέταση ουσίας και το οποίο είναι σημασμένο με ένζυμο. Ακολουθεί η επώαση με το ειδικό υπόστρωμα του ενζύμου και λαμβάνει χώρα η ειδική αντίδραση. Στη συνέχεια προσδιορίζεται η ενζυμική ενεργότητα με την μέτρηση του σήματος που παράγεται από την ενζυμική αντίδραση. Οι αρχές της ELISA τύπου sandwich παρουσιάζονται στην Εικόνα 15) (“Αρχές κλινικής χημείας και μοριακής διαγνωστικής, Εκδόσεις Συμμετρία”).



Εικόνα 15 | Μη συναγωνιστική διπλή (two-site) ELISA τύπου sandwich (τροποποιημένο από: <https://rockland-inc.com/elisa.aspx>).

Στην παρούσα μελέτη ο προσδιορισμός των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στον ορό, τόσο του περιφερικού αίματος των επιτόκων, όσο και του ομφάλιου αίματος, πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή της μεθόδου ELISA συναγωνιστικού τύπου για

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

την κορτιζόλη και με την εφαρμογή της μεθόδου ELISA τύπου sandwich για τον IGF-1, την GH και την IL-6. Ο προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία των δειγμάτων ορού με σκοπό την απομάκρυνση των εν λόγω ορμονών από τις δεσμευτικές του πρωτεΐνες, με την χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Πιο αναλυτικά χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια: Human Growth Hormone Quantikine ELISA Kit για τον προσδιορισμό των επιπέδων της GH, Human IGF-1 Quantikine ELISA Kit για τον προσδιορισμό των επιπέδων του IGF-1, Human IL-6 Quantikine ELISA Kit για τον προσδιορισμό των επιπέδων της IL-6 and Cortisol Parameter Assay Kit for Cortisol για τον προσδιορισμό των επιπέδων της κορτιζόλης, η προμήθεια των οποίων πραγματοποιήθηκε από την εταιρεία R&D Systems Inc., Minneapolis, USA. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση πλακιδίου 96-κελιών (96-well microtiter) και η μετρήσεις της φωταύγειας σε ειδικό επεξεργαστή κατάλληλο για την ενσωμάτωση του πλακιδίου 96-κελιών (Varsamax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα 450 nm. Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού τύπου SoftMax Pro software (Molecular Devices). Η ανάλυση όλων των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε εις τριπλούν και οι τιμές ανά δείγμα που καταχωρήθηκαν στην βάση αντιπροσωπεύουν τον μέσο όρο των τριών μετρήσεων ανά δείγμα.

3.5 Στατιστικές Αναλύσεις

Η στατική ανάλυση για την εξαγωγή των απαραίτητων δεδομένων προκειμένου να εξυπηρετηθεί ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής περιελάμβανε την συγκριτική ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της κορτιζόλης, της IL-6, της GH και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης, τη συγκριτική ανάλυση των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των ομάδων ΦΤ και ΚΤ ανά χρονική φάση της μελέτης, τη συγκριτική ανάλυση των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο αίμα ομφαλίου λώρου μεταξύ των ομάδων ΦΤ και ΚΤ και τη διερεύνηση της ύπαρξης πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών και των μητρικών και νεογνικών χαρακτηριστικών. Επιπρόσθετα, στατιστική σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης πραγματοποιήθηκε και σε σχέση με τα κλινικά δεδομένα που εξήχθησαν από το ατομικό ιατρικό ιστορικό όπως σε σχέση με την ηλικία

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

της μητέρας, την διάρκεια της κύησης σε εβδομάδες, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), το σκορ των νεογνών στην κλίμακα Apgar των 5 λεπτών, το βάρος των νεογνών και το φύλο τους. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση της ειδικής γλώσσας στατιστικού προγραμματισμού R. Τα δεδομένα παρουσιάστηκαν υπό τη μορφή του μέσου όρου και τυπικής απόκλισης (Mean and Standard Deviation) για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή τα δεδομένα παρουσιάστηκαν υπό την μορφή του εύρους και της διαμέσου. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος κανονικότητας Shapiro-Wilk για να αξιολογηθεί εάν τα δεδομένα προέρχονται από έναν κανονικά κατανεμημένο πληθυσμό. Οι στατιστικές αναλύσεις σύγκρισης μέσων όρων πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή της παραμετρικής δοκιμασίας Student's T-Test για κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και την μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney για τις μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές. Για να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση του τύπου τοκετού στη διακύμανση των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών τόσο στην ομάδα ΦΤ όσο και στην ομάδα ΚΤ χρησιμοποιήθηκε το Mixed-model ANOVA και το HSD του Tukey. Επιπρόσθετα, εφαρμόστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (r) ώστε να διερευνηθούν όλες οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων των εξεταζόμενων ορμονών και στις δύο ομάδες της μελέτης. Για κάθε μεταβλητή σε κάθε στατιστική δοκιμασία υπολογίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης στο 95% και η τιμή *P-value* <0.05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν 50 επίτοκες γυναίκες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Οι 24 εξ αυτών γέννησαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής και οι 26 εξ αυτών ολοκλήρωσαν την εγκυμοσύνη τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης όσον αφορά την ηλικία της επιτόκου, τον Δ.Μ.Σ της επιτόκου, το βάρος των νεογνών, το Apgar score 5 λεπτών, και τον λόγο θηλέων προς αρρένων νεογνών. Η διάρκεια της κύησης ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη στην Ομάδα ΚΤ σε σχέση με την Ομάδα ΦΤ (37.46 ± 1.08 vs 38.54 ± 0.93 , P-value = 0.06). Τα δεδομένα σχετικά με τα γενικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 | Γενικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με την μορφή Μέσου όρου \pm Τυπικής Απόκλισης (Mean \pm SD).

Χαρακτηριστικά Πληθυσμού	Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού (Mean \pm SD)	Ομάδα Καισαρικής Τομής (Mean \pm SD)	P-value
Ηλικία Επιτόκου	29.69 \pm 5.28	31.17 \pm 5.28	0.34
Δείκτης Μάζας Σώματος Επιτόκου	26.77 \pm 2.05	26.38 \pm 2.32	0.53
Εβδομάδες Κύησης	38.54 \pm 0.93	37.46 \pm 1.08	0.001*
Βάρος Νεογνών	3267.69 \pm 354.65	3027.92 \pm 511.69	0.06
Apgar Score (5 λεπτών)	9.35 \pm 1.07	8.88 \pm 1.09	0.13
Λόγος Αρρένων/Θηλέων νεογνών	13/13	8/16	0.26
*: Στατιστικώς σημαντική διαφορά θεωρείται το P-value <0.05			

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται με τη μορφή συγκριτικής ανάλυσης της διακύμανσης των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο περιφερικό αίμα των επιτόκων τόσο στις τρεις φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης, όσο και μεταξύ των ομάδων μελέτης ανά χρονική φάση. Η στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την συγκριτική ανάλυση ήταν η “mixed methods ANOVA” και για την σύγκριση ανάλυση κατά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος “Tukey HSD test”. Για την συγκριτική ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με γνώμονα τις χρονικές φάσεις, ενώ στην περίπτωση της συγκριτικής ανάλυσης των επιπέδων των ορμονών μεταξύ των ομάδων μελέτης ανά χρονική φάση η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με γνώμονα το είδος του τοκετού. Τα επίπεδα της κορτιζόλης, της

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

IL-6 και του IGF-1 παρουσίασαν μεταβλητότητα τόσο στο επίπεδο της συγκριτικής ανάλυσης μεταξύ των διαφορετικών χρονικών φάσεων ανά ομάδα μελέτης, όσο και μεταξύ των ομάδων μελέτης ανά χρονική φάση. Τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης ανά χρονική φάση της μελέτης αλλά παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μεταβλητότητα στο επίπεδο της συγκριτικής ανάλυσης μεταξύ των διαφορετικών χρονικών φάσεων ανά ομάδα μελέτης. Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των τιμών των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο περιφερικό αίμα των επιτόκων ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 | Μέσος Όρος και η Τυπική Απόκλιση των τιμών των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση της μελέτης (Χρονική Φάση 1: πριν τον τοκετό, Χρονική Φάση 2: 120 λεπτά μετά τον τοκετό, Χρονική Φάση 3: 48 ώρες μετά τον τοκετό).

	Χρονική Φάση 1		Χρονική Φάση 2		Χρονική Φάση 3	
	Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού	Ομάδα Καισαρικής Τομής	Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού	Ομάδα Καισαρικής Τομής	Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού	Ομάδα Καισαρικής Τομής
Κορτιζόλη (ng/ml)	228.54 ± 58.71	226.68 ± 65.89	299.58 ± 74	129.93 ± 63.1	93.8 ± 22.2	105.44 ± 21.15
IL-6 (pg/ml)	7.19 ± 2.39	3.11 ± 0.43	48.7 ± 7.45	20.16 ± 7.25	6.86 ± 5.86	21.85 ± 6.35
IGF-1 (ng/ml)	234.79 ± 50.86	270.25 ± 73.4	173.51 ± 38.12	230 ± 80.63	88.19 ± 18.89	101.38 ± 21.07
GH (ng/ml)	8 ± 1.33	8.28 ± 1.49	1.35 ± 0.51	1.95 ± 0.93	0.58 ± 0.87	0.59 ± 0.31

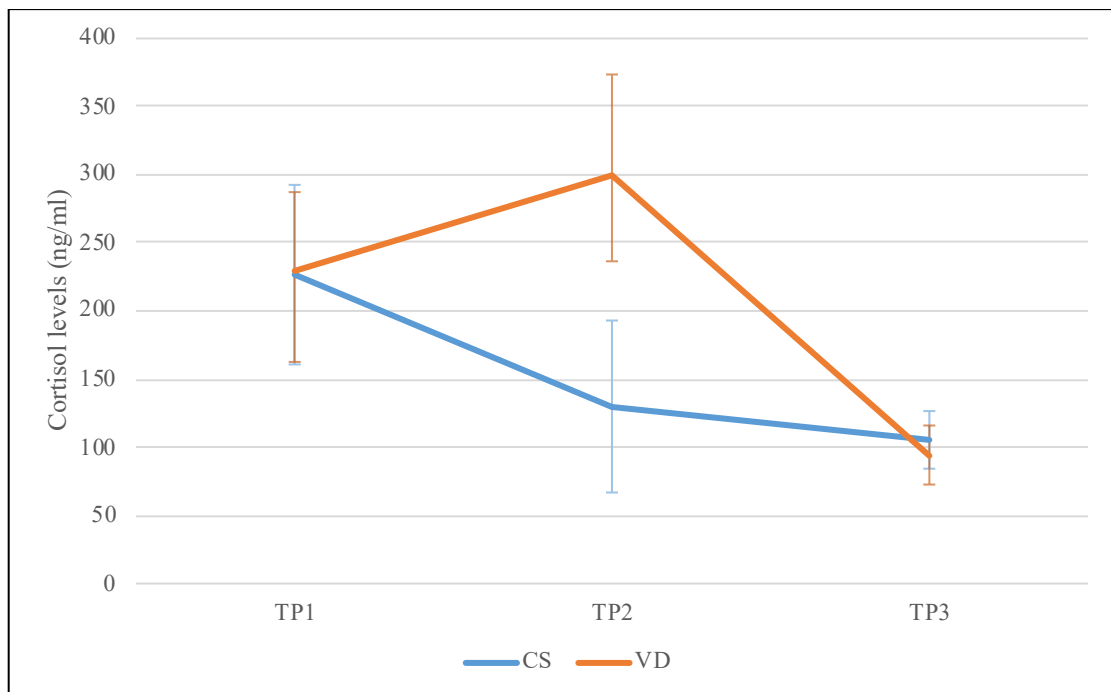
Τα δεδομένα παρουσιάζονται με την μορφή του **Μέσου όρου ± Τυπικής Απόκλισης**

4.1 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης

Στην Ομάδα ΦΤ τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: 71.04, κατώτερη: 25.99, ανώτερη: 116.09, P-value <0.001). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της κορτιζόλης ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (ΜΔ: -205.77, κατώτερη: -250.82, ανώτερη: -160.73, P-value <0.001). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της κορτιζόλης παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -134.73, κατώτερη: -179.78, χαμηλότερη: -89.69, *P-value* <0.001). Στην Ομάδα ΚΤ τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: -96.75, κατώτερη: -143.64, χαμηλότερη: -49.87, *P-value* <0.001). Παρά το γεγονός πως 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της κορτιζόλης παρουσιάστηκαν μειωμένα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό, η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς μη σημαντική (ΜΔ: -24.49, κατώτερη: -71.37, υψηλότερη: 22.39, *P-value* =0.66). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της κορτιζόλης παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -121.25, κατώτερη: -168.13, υψηλότερη: -74.16, *P-value* <0.001). Η διακύμανση των επιπέδων της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων, τόσο στην Ομάδα ΦΤ, όσο και στην Ομάδα ΚΤ, στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης παρουσιάζεται γραφικά στην Εικόνα 16.



Εικόνα 16 | Γραφική αναπαράσταση της διακύμανσης των επιπέδων της κορτιζόλης στην Ομάδα ΚΤ (CS) και στην Ομάδα ΦΤ (VD), αντίστοιχα, σε κάθε μία από τις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης (Χρονική Φάση 1: πριν τον τοκετό, Χρονική Φάση 2: 120 λεπτά μετά τον τοκετό, Χρονική Φάση 3: 48 ώρες μετά τον τοκετό).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.2 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης

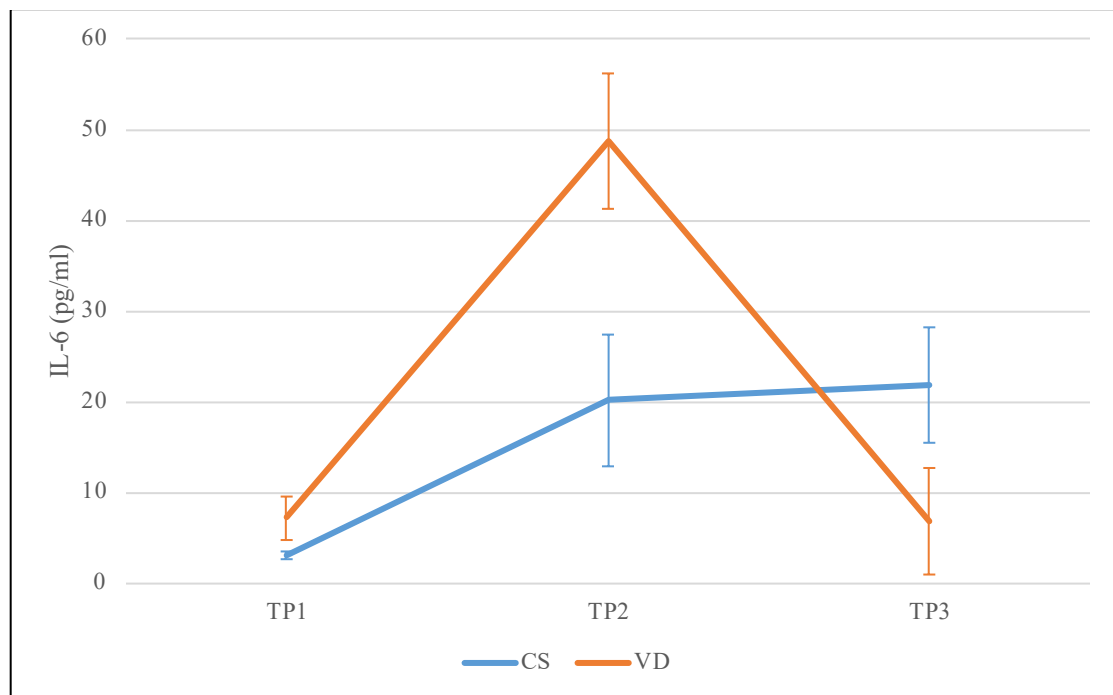
Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στην Φ1 (πριν τον τοκετό). Η Ομάδα ΦΤ παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρουσίασε η Ομάδα ΚΤ (129.93 ± 63.10 vs 299.58 ± 74.00 , $P\text{-value} < 0.001$). Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στην Φ3 (48 ώρες μετά τον τοκετό). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των επιπέδων της κορτιζόλης ανά ομάδα μελέτης, ανά χρονική φάση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Τα επίπεδα της κορτιζόλης ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση αναπαρίστανται γραφικά στην Εικόνα 16.

4.3 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης

Στην Ομάδα ΦΤ τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα της IL-6 που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: 41.52, κατώτερη: 36.93, ανώτερη: 46.10, $P\text{-value} < 0.001$). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της IL-6 ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (ΜΔ: -41.84, κατώτερη: -46.43, ανώτερη: -37.25, $P\text{-value} < 0.001$). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάστηκαν μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική (ΜΔ: -0.33, κατώτερη: -4.91, ανώτερη: 4.26, $P\text{-value} = 0.99$). Στην Ομάδα ΚΤ τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα IL-6 που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: 17.05, κατώτερη: 12.27, ανώτερη: 21.82, $P\text{-value} < 0.001$). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάστηκαν αυξημένα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό, ωστόσο η διαφορά

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

αυτή ήταν στατιστικώς μη σημαντική (ΜΔ: 1.70, κατώτερη: -3.08, ανώτερη: 6.47, P-value =0.91). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: 18.74, κατώτερη: 13.97, ανώτερη: 23.52, P-value <0.001). Η διακύμανση των επιπέδων της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων, τόσο στην Ομάδα ΦΤ, όσο και στην Ομάδα ΚΤ, στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης παρουσιάζεται γραφικά στην Εικόνα 17.



Εικόνα 17 | Γραφική αναπαράσταση της διακύμανσης των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στην Ομάδα ΚΤ (CS) και στην Ομάδα ΦΤ (VG), αντίστοιχα, σε κάθε μία από τις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης (Χρονική Φάση 1: πριν τον τοκετό, Χρονική Φάση 2: 120 λεπτά μετά τον τοκετό, Χρονική Φάση 3: 48 ώρες μετά τον τοκετό).

4.4 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6-IL-6) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης

Τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στην Φ1 (πριν τον τοκετό). Η Ομάδα ΦΤ παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρουσίασε η Ομάδα ΚΤ (20.15 ± 7.25 vs 48.70 ± 7.45 , P-value <0.001). Τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στην Ομάδα ΚΤ σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρουσίασε η Ομάδα ΦΤ (21.85 ± 6.35 vs

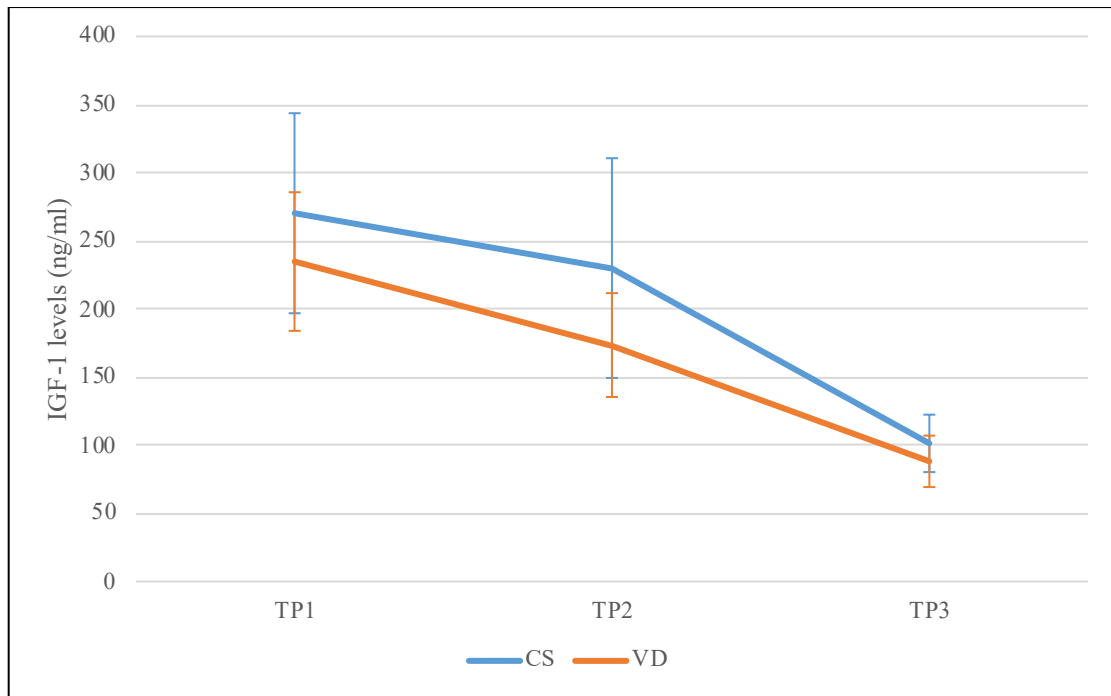
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.86±5.86, P-value <0.001) στην Φ3 (48 ώρες μετά τον τοκετό). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των επιπέδων της IL-6 ανά ομάδα μελέτης, ανά χρονική φάση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Τα επίπεδα της IL-6 ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση αναπαρίστανται γραφικά στην Εικόνα 17.

4.5 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1-IGF-1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης

Στην Ομάδα ΦΤ τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα του IGF-1 που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: -61.28, κατώτερη: -103.51, ανώτερη: -19.05, P-value =0.006). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα του IGF-1 ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (ΜΔ: -85.31, κατώτερη: -127.55, ανώτερη: -43.09, P-value <0.001). Συγκρίνοντας τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα του IGF-1 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -146.60, κατώτερη: -188.83, ανώτερη: -104.37, P-value <0.001). Στην Ομάδα ΚΤ τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν μειωμένα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα του IGF-1 που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1), με τη διαφορά να μην παρουσιάζει οριακά στατιστική σημαντικότητα (ΜΔ: -42.00, κατώτερη: -85.95, ανώτερη: 1.95, P-value =0.07). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα του IGF-1 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (ΜΔ: -126.87, κατώτερη: -170.82, ανώτερη: -82.91, P-value <0.001). Συγκρίνοντας τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα του IGF-1 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -168.87, κατώτερη: -212.82, ανώτερη: -124.92, P-value <0.001). Η διακύμανση των επιπέδων του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων, τόσο στην Ομάδα ΦΤ, όσο και στην Ομάδα ΚΤ, στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης παρουσιάζεται γραφικά στην Εικόνα 18.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 18 | Γραφική αναπαράσταση της διακύμανσης των επιπέδων της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στην Ομάδα ΚΤ (CS) και στην Ομάδα ΦΤ (VD), αντίστοιχα, σε κάθε μία από τις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης (Χρονική Φάση 1: πριν τον τοκετό, Χρονική Φάση 2: 120 λεπτά μετά τον τοκετό, Χρονική Φάση 3: 48 ώρες μετά τον τοκετό).

4.6 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1-IGF-1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης

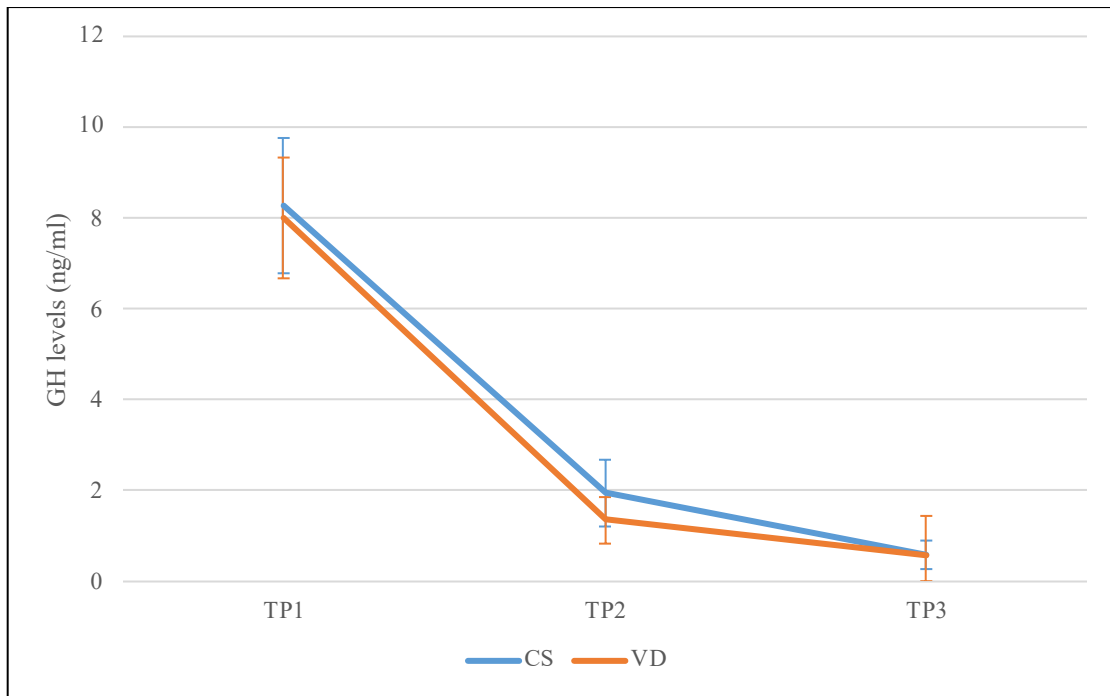
Τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στην Φ1 (πριν τον τοκετό). Η Ομάδα ΚΤ παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του IGF-1 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που παρουσίασε η Ομάδα ΦΤ (230 ± 80.63 vs 173.15 ± 38.12 , $P\text{-value} = 0.004$). Τα επίπεδα του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (101.38 ± 80.63 vs 88.19 ± 18.89 , $P\text{-value} = 0.94$) στην Φ3 (48 ώρες μετά τον τοκετό). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των επιπέδων του IGF-1 ανά ομάδα μελέτης, ανά χρονική φάση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Τα επίπεδα του IGF-1 ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση αναπαρίστανται γραφικά στην Εικόνα 18.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.7 Συγκριτική Ανάλυση της διακύμανσης των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης ανά ομάδα μελέτης

Στην Ομάδα ΦΤ τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα της GH που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: -6.66, κατώτερη: -7.45, ανώτερη: -5.87, P-value <0.001). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της GH παρουσιάστηκαν χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2), ωστόσο η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς μη σημαντική (ΜΔ: -0.77, κατώτερη: -1.56, ανώτερη: 0.02, P-value =0.62). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της GH παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -7.43, κατώτερη: -8.22, ανώτερη: -6.63, P-value <0.001). Στην Ομάδα ΚΤ τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα της GH που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (ΜΔ: -6.33, κατώτερη: -7.15, ανώτερη: -5.50, P-value <0.001). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της GH παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (ΜΔ: -1.36, κατώτερη: -2.18, ανώτερη: -0.53, P-value <0.001). Συγκρίνοντας τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (Φ1), τα επίπεδα της GH παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) (ΜΔ: -7.69, κατώτερη: -8.51, ανώτερη: -6.86, P-value <0.001). Η διακύμανση των επιπέδων της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων, τόσο στην Ομάδα ΦΤ, όσο και στην Ομάδα ΚΤ, στις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης παρουσιάζεται γραφικά στην Εικόνα 19.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 19 | Γραφική αναπαράσταση της διακύμανσης των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) στην Ομάδα ΚΤ (CS) και στην Ομάδα ΦΤ (VD), αντίστοιχα, σε κάθε μία από τις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης (Χρονική Φάση 1: πριν τον τοκετό, Χρονική Φάση 2: 120 λεπτά μετά τον τοκετό, Χρονική Φάση 3: 48 ώρες μετά τον τοκετό).

4.8 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone-GH) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής ανά Χρονική Φάση μελέτης

Τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης σε καμία από τις τρεις χρονικές φάσεις της μελέτης. Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των επιπέδων της GH ανά ομάδα μελέτης, ανά χρονική φάση παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Τα επίπεδα της GH ανά ομάδα μελέτης και ανά χρονική φάση αναπαρίστανται γραφικά στην Εικόνα 19.

4.9 Συγκριτική Ανάλυση των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο αίμα ομφάλιου λώρου μεταξύ των Ομάδων Φυσιολογικού Τοκετού και Επιλεκτικής Καισαρικής Τομής

Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα των νεογνών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού τοκετού παρουσιάστηκαν υψηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφηκαν στο ομφάλιο αίμα των νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική (Πίνακας 3, Εικόνα 20Α). Παρομοίως, τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα στο ομφάλιο αίμα των νεογνών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού τοκετού σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα IL-6 που καταγράφηκαν στην Ομάδα ΚΤ

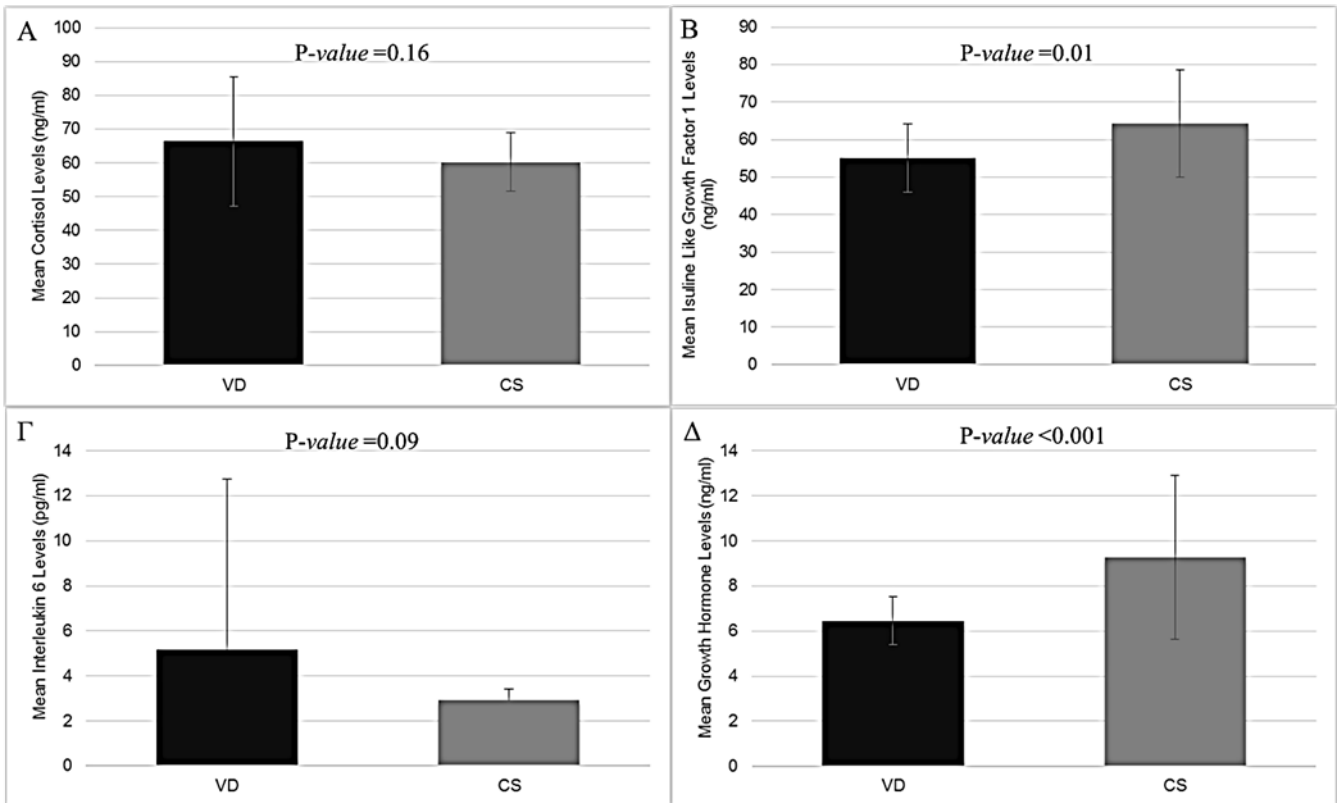
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

(Πίνακας 3, Εικόνα 20Γ), με τη διαφορά να μην φτάνει οριακά το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Τα επίπεδα της GH και του IGF-1 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στο ομφάλιο αίμα των νεογνών που γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα των εν λόγω ορμονών που καταγράφηκαν στην Ομάδα ΦΤ (Πίνακας 3, Εικόνα 20Β και 20Δ). Τα επίπεδα της GH και του IGF-1 στο ομφάλιο αίμα παρουσίασαν θετική συσχέτιση μεταξύ τους (*P-value* =0.03), ενώ τα επίπεδα της κορτιζόλης και της GH παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση (*P-value* =0.01). Ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση των τιμών των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο ομφάλιο αίμα των νεογνών ανά ομάδα μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Τα επίπεδα των υπό εξέταση ορμονών στο ομφάλιο αίμα ανά ομάδα μελέτης αναπαρίστανται γραφικά στην Εικόνα 20.

Πίνακας 3 | Μέσος Όρος και η Τυπική Απόκλιση των τιμών των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών στο ομφάλιο αίμα των νεογνών ανά ομάδα μελέτης.

	Ομάδα Φυσιολογικού Τοκετού	Ομάδα Καισαρικής Τομής	P-value
Κορτιζόλη (ng/ml)	66.34 ± 19.22	60.25 ± 8.7	0.16
IL-6 (pg/ml)	5.15 ± 7.6	2.93 ± 0.49	0.09
IGF-1 (ng/ml)	54.98 ± 9.11	64.3 ± 14.27	0.01*
GH (ng/ml)	6.45 ± 1.06	9.27 ± 3.63	0.001*
*: Στατιστικώς σημαντική διαφορά θεωρείται το <i>P-value</i> <0.05			
Τα δεδομένα παρουσιάζονται με την μορφή του Μέσου όρου ± Τυπικής Απόκλισης			

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 20 | Γραφική αναπαράσταση του Μέσου Όρου και της Τυπικής Απόκλισης των επιπέδων στο ομφάλιο αίμα των νεογνών της Κορτιζόλης (Α), του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα Τύπου 1 (Insulin-like Growth Factor 1) (Β), της Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6) (Γ) και της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone) στην Ομάδα ΚΤ (CS) και στην Ομάδα ΦΤ (VG), αντίστοιχα. Στατιστικώς σημαντική διαφορά θεωρείται το P-value <0.05.

4.10 Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών και των μητρικών και νεογνικών χαρακτηριστικών

Στον γενικό πληθυσμό της μελέτης, το Apgar score των 5 λεπτών συσχετίστηκε θετικά με την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εβδομάδες κύησης ((P-value <0.001), με το βάρος γέννησης (P-value <0.001) και τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (P-value =0.02). Το Apgar score των 5 λεπτών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της GH στο ομφάλιο αίμα των νεογνών (P-value =0.03). Το βάρος γέννησης συσχετίστηκε θετικά με την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εβδομάδες κύησης (P-value <0.001) και τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (Φ1) (P-value =0.007). Αρνητική συσχέτιση παρουσιάστηκε μεταξύ της διάρκειας της εγκυμοσύνης σε εβδομάδες κύησης και των επιπέδων της GH ορμόνης στο ομφάλιο αίμα (P-value =0.03). Όσον αφορά την ανάλυση για την εύρεση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών ανά χρονική φάση της μελέτης και ανά ομάδα μελέτης, η μοναδική συσχέτιση που βρέθηκε ήταν η θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

GH και του IGF-1 στην Ομάδα ΦΤ, 48 ώρες μετά τον τοκετό (*P-value* =0.04). Η ανάλυση για την εύρεση συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των υπό εξέταση ορμονών και των μητρικών και νεογνικών χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή της μεθόδου Spearman's Correlation Coefficient.

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Γενικά χαρακτηριστικά της μελέτης

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν η διερεύνηση του αν και κατά πόσον η απόκριση του οργανισμού στο stress του τοκετού διαφέρει μεταξύ επιτόκων που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή σε σύγκριση με αυτές που ολοκληρώνουν την κύησή τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού. Για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία πραγματοποιήθηκε μία εκτεταμένη διερεύνηση της συσχέτισης του είδους του τοκετού με τα επίπεδα ορμονών, κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων η έκκριση των οποίων σχετίζεται άμεσα ή/και έμμεσα με την απόκριση του οργανισμού στο stress. Για την επίτευξη του σκοπού της μελέτης, 24 επίτοκες που υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καισαρική τομή και 26 επίτοκες που ολοκλήρωσαν την κύησή τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού, υποβλήθηκαν σε αιμοληψία σε τρεις διαφορετικές χρονικές φάσεις, ακριβώς πριν τον τοκετό, 120 λεπτά μετά τον τοκετό και 48 ώρες μετά τον τοκετό, αντίστοιχα. Μετά την επεξεργασία των δειγμάτων περιφερικού αίματος, πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης, της IL-6, της GH και του IGF-1 στον ορό του αίματος, πρωτεϊνικών μορίων η έκκριση των οποίων τροποποιείται κατά τη διάρκεια της απόκρισης του οργανισμού στο stress. Προκειμένου να διασφαλιστεί η εγκυρότητα των εξαγόμενων αποτελεσμάτων εφαρμόστηκαν αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στην μελέτη και για τον λόγο αυτό ο πληθυσμός της μελέτης στο σύνολό του περιελάμβανε 50 επίτοκες με μονήρεις τελειόμηνες κυήσεις και εξαιρετικό ιατρικό ιστορικό, οι οποίες δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή κατά την διάρκεια τόσο της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια του τοκετού. Επιπρόσθετα, με σκοπό να πραγματοποιηθεί αντίστοιχη διερεύνηση και όσον αφορά την απόκριση των νεογνών στο stress του τοκετού, τα επίπεδα των εν λόγω ορμονών προσδιορίστηκαν και στο αίμα του ομφαλίου λώρου, του οποίου η λήψη πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά την έξοδο του πλακούντα. Όλα τα νεογνά παρουσίασαν φυσιολογική ανάπτυξη κατά την διάρκεια της ενδομήτριας περιόδου και φυσιολογικό νεογνικό ιστορικό. Τα περιστατικά στα οποία παρατηρήθηκε ανώμαλη εμβρυϊκή ανάπτυξη, εμβρυϊκή δυσχέρεια ή παθολογικό νεογνικό ιστορικό αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε πως οι ομάδες ΦΤ και ΚΤ δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά τα επίπεδα όλων των υπό εξέταση ορμονών στα δείγματα περιφερικού αίματος που ελήφθησαν ακριβώς πριν τον τοκετό (τιμή αναφοράς),

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

παράμετρος η οποία εξασφαλίζει σε σημαντικό βαθμό την ομοιογένεια του υπό εξέταση πληθυσμού και άρα την εγκυρότητα των εξαγόμενων αποτελεσμάτων. Με δεδομένη την ομοιογένεια του πληθυσμού, η οποία είναι απόρροια της ορθής εφαρμογής των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η βάση της διαφοροποίησης των δύο ομάδων στο stress του τοκετού είναι το είδος του τοκετού και όχι οι συγχυτικοί παράγοντες η παρουσία των οποίων οφείλεται στην εξέταση ενός αρχικά ετερογενούς πληθυσμού.

5.2 Ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί εντονότερο στρεσογόνο ερέθισμα για την επίτοκο σε σύγκριση με την επιλεκτική καισαρική τομή

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης κατέδειξαν πως τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων που γεννούν μέσω φυσιολογικού τοκετού αυξάνονται σημαντικά 2 ώρες μετά τον τοκετό σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν τον τοκετό (299.58 ± 74.00 ng/ml vs 228.54 ± 58.71 ng/ml), ενώ μετά την πάροδο 48 ωρών από τον τοκετό μειώνονται σημαντικά σε επίπεδα πολύ χαμηλότερα τόσο σε σχέση με αυτά που καταγράφονται 2 ώρες μετά τον τοκετό όσο και πριν από την κορύφωση αυτού (93.80 ± 22.20 ng/ml vs 299.58 ± 74.00 ng/ml vs 228.54 ± 58.71 ng/ml). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως σε αντίθεση με το πρότυπο διακύμανσης των επιπέδων της κορτιζόλης που παρατηρήθηκε στο περιφερικό αίμα των επιτόκων που γέννησαν μέσω φυσιολογικού τοκετού, στην ομάδα επιλεκτικής καισαρικής τομής όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε αύξηση της κορτιζόλης μετά τον τοκετό αλλά σταδιακή μείωση αυτής σε σχέση με τα επίπεδα που καταγράφηκαν πριν τον τοκετό (226.68 ± 65.89 ng/ml vs 129.93 ± 63.1 vs 105.44 ± 21.15 ng/ml). Ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 2 ώρες μετά τον τοκετό παρουσιάστηκαν σημαντικώς υψηλότερα στην ομάδα ΦΤ σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφηκαν στην ομάδα ΚΤ, καταδεικνύοντας μία έντονη έκκριση κορτιζόλης κατά τη διάρκεια ή/και μετά το πέρας του φυσιολογικού τοκετού. Τα επίπεδα της κορτιζόλης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης πριν τον τοκετό, όπου και παρουσιάστηκαν αυξημένα σε σχέση με τα επίπεδα κορτιζόλης που καταγράφονται στο περιφερικό αίμα στο γενικό πληθυσμό. Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό τα επίπεδα της κορτιζόλης παρουσιάστηκαν υψηλότερα στην ομάδα ΚΤ (105.44 ± 21.15 ng/ml vs 93.80 ± 22.20 ng/ml) χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ερμηνεία των ανωτέρω δεδομένων μπορεί να βασιστεί λαμβάνοντας υπόψιν την φυσιολογία της κύησης και του τοκετού. Κατά τη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα την κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα της εγκυμονούσας αυξάνονται σταδιακά από την εγκαθίδρυση της κύησης έως τον τοκετό. Τα επίπεδα της κορτιζόλης παρουσιάζονται κατά δύο φορές αυξημένα στο περιφερικό αίμα την 38^η εβδομάδα της κύησης (810 nmol/L ή 293.63 ng/ml) σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα κορτιζόλης τα οποία καταγράφονται την 16^η εβδομάδα της κύησης (336 nmol/L ή 121.8 ng/ml) (Ho et al., 2007). Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, η κορτιζόλη φθάνει στα ανώτερα επίπεδά της τα οποία είναι κατά τρεις φορές υψηλότερα από αυτά τα οποία καταγράφονται στον γενικό πληθυσμό, σε κατάσταση ηρεμίας εκτός εγκυμοσύνης (Jung et al., 2011; Mastorakos and Ilias, 2003). Ακόμα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχουν καταγραφεί κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κολπικού τοκετού. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη εργασία από τον Stjernholm και τους συνεργάτες του (2016) κατέδειξε πως τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας του φυσιολογικού τοκετού σε σχέση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί εντονότερο ερέθισμα πρόκλησης stress σε σχέση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής (Stjernholm et al., 2016). Ανάλογες αναφορές έχουν πραγματοποιηθεί και στο παρελθόν από άλλους ερευνητές (Goldkrand et al., 1976). Λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη και στην υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται πως ο φυσιολογικός τοκετός αποτελεί εντονότερο ερέθισμα stress για την επίτοκο σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής όπως διαγράφεται από την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης μετά το πέρας ή/και κατά την διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού. Αν και οι προαναφερόμενες δημοσιευμένες μελέτες είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης με ετερογενείς πληθυσμούς και άρα υψηλού ρίσκου σφαλμάτων (high risk of bias), τα αποτελέσματά τους ενισχύονται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η οποία είναι προοπτική και παρουσιάζει ομοιογένεια αναφορικά με τον υπό εξέταση πληθυσμό. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την διάρκεια της κύησης. Η μέση διάρκεια κύησης για την ομάδα ΦΤ ήταν 38.54 εβδομάδες ενώ η αντίστοιχη μέση διάρκεια κύησης για την ομάδα ΚΤ ήταν 37.46 εβδομάδες. Λαμβάνοντας υπόψιν το δεδομένο πως τα επίπεδα της κορτιζόλης αυξάνονται συνεχώς, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, και όσο

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

η κύηση συνεχίζεται, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως αυτή η διαφορά της μίας περίπου εβδομάδας κύησης επιδρά ως συγχυτικός παράγοντας και πως τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης που ανιχνεύθηκαν στην ομάδα ΦΤ οφείλονται στην μεγαλύτερη διάρκεια κύησης που καταγράφηκε στην εν λόγω ομάδα και όχι στο είδος του τοκετού. Ωστόσο, η ανωτέρω θεώρηση, όπως παρουσιάζεται, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως δυνατή καθώς τα επίπεδα της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσιάζονται στα ίδια επίπεδα μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης στην Φ1, δηλαδή στην χρονική φάση πριν τον τοκετό όπου και οι τιμές που καταγράφηκαν σε αυτή την φάση θεωρήθηκαν ως τιμές αναφοράς για την μελέτη. Σε περίπτωση που πράγματι η διάρκεια της κύησης επιδρούσε ως συγχυτικός παράγοντας θα έπρεπε να παρατηρηθεί διαφορά στα επίπεδα της κορτιζόλης μεταξύ των δύο ομάδων στις βασικές τιμές στην Φ1.

Διερευνώντας τη φυσιολογική βάση του φαινομένου, φαίνεται πως η αναλγησία η οποία χορηγείται κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής είναι η σημαντικότερη παράμετρος η οποία συσχετίζεται με την μειωμένη επίδραση της καισαρικής τομής στον άξονα του stress της επιτόκου. Ειδικά τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικά βήματα για την βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων και των μεθόδων χορήγησης αναλγησίας κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής (Anim-Somuah et al., 2018; Stjernholm et al., 2016). Το αποτέλεσμα είναι πως ο φυσιολογικός τοκετός εκ της φυσιολογίας του σχετίζεται με σημαντικώς υψηλότερα επίπεδα πόνου και άγχους για την επίτοκο σε σχέση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής. Τόσο ο πόνος, όσο και η συναισθηματική πίεση και ο φόβος που βιώνουν οι επίτοκες κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, είναι έντονα στρεσογόνοι παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε έντονη διέγερση του μητρικού άξονα Y-Y-E της επιτόκου με αποτέλεσμα την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια η οποία μάλιστα είναι τόσο έντονη έτσι ώστε 2 ώρες μετά το πέρας του τοκετού οι τιμές της κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα της μητέρας να βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα ακόμα και από αυτά που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Η διερεύνηση της επίδρασης του είδους του τοκετού στην λειτουργικότητα του άξονα του stress δεν παρουσιάζει μόνο ερευνητικό ενδιαφέρον αλλά και κλινικό. Η παρατήρηση πως ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με εντονότερη απόκριση του οργανισμού της επιτόκου στο stress του τοκετού όπως αυτή διαγράφεται από τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρήθηκαν 2 ώρες μετά τον τοκετό στην ομάδα ΦΤ έχει και ιδιαίτερη κλινική σημασία όσον αφορά την ομάδα εγκύων ασθενών

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

που πάσχουν από επινεφριδιακή ανεπάρκεια (E.A). Οι εγκυμονούσες ασθενείς με E.A υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης κορτικοειδών τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και πριν ή/και κατά την διάρκεια του τοκετού όταν κρίνεται απαραίτητο (Lebbe and Arlt, 2013; Lekarev and New, 2011; Oliveira et al., 2018). Στόχος της αγωγής υποκατάστασης είναι η επίτευξη επιπέδων κορτικοειδών τέτοιων ώστε να προσομοιάζεται η φυσιολογική συγκέντρωση αυτών στο περιφερικό αίμα. Λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, αλλά και της παρούσας μελέτης, που καταδεικνύουν πως η έκκριση κορτιζόλης είναι εντονότερη κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κολπικού τοκετού σε σχέση με την επιλεκτική καισαρική τομή, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως το πρωτόκολλο υποκατάστασης κορτικοειδών ίσως θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε περίπτωση ανάλογα με την κλινική εικόνα των ασθενών και το είδος του τοκετού. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως τα ανωτέρω περιγραφόμενα αποτελούν μία απλή παρατήρηση και πως απαιτούνται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης με μεγάλες σειρές ασθενών προκειμένου να διαπιστωθεί το αν και κατά πόσον θα πρέπει να τροποποιείται το πρωτόκολλο υποκατάστασης κορτικοειδών σε ασθενείς που πάσχουν από E.A ανάλογα με το είδος του τοκετού.

5.3 Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα του ομφαλίου λώρου δεν σχετίζονται με το είδος του τοκετού

Προσδιορίζοντας τα επίπεδα της κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής και φυσιολογικού τοκετού, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, αν και τα επίπεδα της κορτιζόλης βρέθηκαν ελαφρώς υψηλότερα στην ομάδα ΦΤ. Λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη, το είδος του τοκετού, μεταξύ επιλεκτικής καισαρικής τομής και φυσιολογικού κολπικού τοκετού, δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα. Ωστόσο, η παρατήρηση αυτή βρίσκεται σε αντίθεση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν πως ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα σε σχέση με την επιλεκτική καισαρική τομή. Πιο αναλυτικά, υπάρχει ένας μικρός αριθμός δημοσιευμένων εργασιών, ως επί των πλείστων αναδρομικής φύσης και μικρού δείγματος, στις οποίες διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των επιπέδων της κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα με

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

το είδος του τοκετού. Οι ερευνητές συμπέραναν πως τόσο το είδος του τοκετού όσο και το πρωτόκολλο αναλγησίας που χορηγείται κατά τον τοκετό σχετίζεται σημαντικά με την απόκριση του νεογνού στο stress του τοκετού όπως διαγράφεται από τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και κατεχολαμινών που ανιχνεύθηκαν στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα που ανιχνεύθηκαν στον ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής (Mears et al., 2004; Miller et al., 2005; Vogl et al., 2006). Στην πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη εξ αυτών η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Schuller και τους συνεργάτες του (2012), διερευνήθηκε η επίδραση των διαφορετικών μεθόδων μείωσης στην απόκριση των νεογνών στο stress του τοκετού και στην έκφραση του πόνου που αυτά βιώνουν κατά την μείωση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η μείωση μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού σχετίζεται με εντονότερη απόκριση των νεογνών στο stress καθώς και με υψηλότερα επίπεδα πόνου και δυσφορίας σε σύγκριση με την επιλεκτική καισαρική τομή (Schuller et al., 2012). Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως εφόσον ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής είναι λιγότερο στρεσογόνος για το νεογνό είναι και πιο ευεργετικός. Ωστόσο, βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν πως το stress που βιώνουν τα νεογνά κατά την διάρκεια του τοκετού επιδρά θετικά στην ωρίμανση και την λειτουργικότητα του άξονα Y-Y-E των νεογνών κατά την νεογνική και βρεφική περίοδο (Gitau et al., 2001; Miller et al., 2005). Παρά το γεγονός πως η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, θα πρέπει να τονιστεί πως η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά τόσο με την επίδραση του τοκετού στην απόκριση των νεογνών στο stress, όσο και με την μακροχρόνια επίδραση του stress του τοκετού στην ωρίμανση του άξονα Y-Y-E των νεογνών, δεν είναι ακόμα δυνατή λόγω του περιορισμένου αριθμού βιβλιογραφικών δεδομένων που να την υποστηρίζουν. Για τον λόγο αυτό είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες προοπτικής φύσης και μεγαλύτερης εμβέλειας ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα υψηλού παιδιατρικού ενδιαφέροντος για το αν πράγματι το είδος του τοκετού σχετίζεται με την ωρίμανση του άξονα Y-Y-E των νεογνών, καθώς και με την μακροχρόνια επίδραση του είδους του τοκετού στην απόκριση του ενήλικου οργανισμού πλέον στο stress. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν περιστατικά τοκετών στα οποία δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια του τοκετού ή ενδείξεις εμβρυϊκής δυσχέρειας όπως κεχρωσμένο αμνιακό υγρό σε καμία από τις δύο ομάδες της μελέτης. Επιπρόσθετα, όλα τα νεογνά και στις δύο ομάδες παρουσίασαν

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

φυσιολογικό Apgar score 5 λεπτών μεγαλύτερο του 7. Η αξιολόγηση των επιπέδων της εμβρυϊκής δυσχέρειας είναι μείζονος σημασίας για την διεξαγωγή μελετών των οποίων στόχος είναι η διερεύνηση της επίδρασης του είδους του τοκετού στο stress που βιώνει το νεογνό. Επί ενδείξεων εμβρυϊκής δυσχέρειας ο προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης δεν είναι αξιόπιστος καθώς η επίδραση της δυσχέρειας στα επίπεδα της κορτιζόλης την καθιστά σημαντικό συγχυτικό παράγοντα.

5.4 Ο φυσιολογικός τοκετός σχετίζεται με εντονότερη αλλά μικρότερης διάρκειας φλεγμονώδη απόκριση σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής

Εκτός από την διερεύνηση της κινητικότητας των επιπέδων της κορτιζόλης, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διερεύνηση της κινητικότητας των επιπέδων της IL-6 η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια των προφλεγμονωδών κυτοκινών και της οποίας η έκκριση συνδέεται στενά τόσο με την απόκριση του οργανισμού στο stress όσο και με τον τοκετό. Βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι το φυσικό stress που βιώνουν οι επίτοκες κατά τη διάρκεια του τοκετού, το οποίο συνδέεται άμεσα με τον πόνο, την μυομητρική σύσπαση και την επικείμενη αποκόλληση του πλακούντα, προκαλεί ενεργοποίηση του μονοπατιού έκκρισης κυτοκινών με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τους στο περιφερικό αίμα των επιτόκων. Μέρος των κυτοκινών αυτών φαίνεται να διαπερνά τον πλακούντα και να εισέρχεται στην νεογνική κυκλοφορία αποτελώντας ουσιαστικά την πρώτη γραμμή άμυνας για το νεοσύστατο ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού στην πρώιμη νεογνική περίοδο και μέχρι την όψιμη όπου ουσιαστικά συντελείται η ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος (Winkler et al., 2001).

Είναι γνωστό πως κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού λαμβάνουν χώρα φαινόμενα που σχετίζονται με την εμφάνιση έντονης φλεγμονής. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό πως η φλεγμονή αυτή καθαυτή αποτελεί ένα έντονο στρεσογόνο ερέθισμα για τον οργανισμό καθώς οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μεταξύ αυτών και η IL-6, διεγείρουν την απόκριση του οργανισμού στο stress μέσω της σύνδεσής τους στους ειδικούς υποδοχείς στους στο Κ.Ν.Σ. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω θεωρήθηκε σημαντικό να διερευνηθεί το αν και κατά πόσον η κινητικότητα των επιπέδων της IL-6, τόσο στο περιφερικό αίμα των επιτόκων όσο και στο αίμα του ομφαλίου λώρου, διαφέρει μεταξύ φυσιολογικού κολπικού τοκετού και επιλεκτικής καισαρικής τομής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην ομάδα ΦΤ παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 120 λεπτά (Φ2) μετά τον τοκετό σε σύγκριση με τα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη του τοκετού (Φ1) (48.70 ± 7.45 pg/ml vs 7.19 ± 2.39 pg/ml). Σαράντα οκτώ (48) ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) τα επίπεδα της IL-6 παρουσίασαν σημαντική πτώση σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2), φθάνοντας τις τιμές που καταγράφηκαν κατά την έναρξη του τοκετού (Φ1: 7.19 ± 2.39 pg/ml vs Φ2: 48.70 ± 7.45 pg/ml vs Φ3: 6.86 ± 5.86 pg/ml). Στην ομάδα ΚΤ η κινητικότητα των επιπέδων της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσίασε ένα σημαντικώς διαφορετικό πρότυπο σε σύγκριση με την ομάδα ΦΤ. Παρόμοια με την ομάδα ΦΤ παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-6 120 λεπτά (Φ2) μετά τον τοκετό σε σύγκριση με τα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη του τοκετού (Φ1) (20.15 ± 7.25 pg/ml vs 3.11 ± 0.43). Ωστόσο, η αύξηση αυτή ήταν αναλογικά μικρότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΦΤ, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της IL-6 να παρουσιάζονται σημαντικώς υψηλότερα στην ομάδα ΦΤ σε σύγκριση με την ομάδα ΚΤ 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2) (48.70 ± 7.45 pg/ml vs 20.15 ± 7.25 pg/ml). Σε αντίθεση με την ομάδα ΦΤ, στην ομάδα ΚΤ δεν παρατηρήθηκε πτώση των επιπέδων της IL-6 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3), και οι τιμές της IL-6 παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα (Φ2: 20.15 ± 7.25 pg/ml vs Φ3: 21.85 ± 6.35 pg/ml). Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες της μελέτης όσον αφορά τα επίπεδα της IL-6 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων 48 ώρες μετά τον τοκετό, τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάστηκαν σημαντικώς υψηλότερα στην ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με την ομάδα ΦΤ.

Σύμφωνα με την διερεύνηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, μόνο σε έναν μικρό αριθμό δημοσιευμένων μελετών έχει διερευνηθεί το αν και τα πόσον τα επίπεδα της IL-6 διαφέρουν μεταξύ επιτόκων που έχουν υποβληθεί σε επιλεκτική καισαρική τιμή και επιτόκων που έχουν ολοκληρώσει την εγκυμοσύνη τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού. Στην εργασία των Mojaveri et al. (2014) τα επίπεδα της IL-6 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στο περιφερικό αίμα των επιτόκων που γέννησαν μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού σε σύγκριση με τα επίπεδα της IL-6 που παρουσιάστηκαν στο περιφερικό αίμα επιτόκων που γέννησαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής (Haghshenas Mojaveri et al., 2014). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε άλλες δημοσιευμένες εργασίες που έχουν κατά καιρούς διερευνήσει το φαινόμενο της παραγωγής κυτοκινών σε διαφορετικές

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

μεθόδους μείωσης (Berner et al., 1998; Malamitsi-Puchner et al., 2005; Zanardo et al., 2006). Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας βρίσκονται σε συμφωνία με τα έως τώρα δημοσιευμένα δεδομένα καταδεικνύοντας πως τόσο ο φυσιολογικός τοκετός όσο και ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της IL-6. Ωστόσο, η σχεδόν διπλάσια αύξηση που παρατηρήθηκε στα επίπεδα της IL-6 στην ομάδα ΦΤ σε σύγκριση με την ομάδα ΚΤ 120 λεπτά μετά τον τοκετό καταδεικνύει μία πιο έντονη φλεγμονώδη απόκριση κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού σε σύγκριση με την επιλεκτική καισαρική τομή. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως 48 ώρες μετά τον τοκετό τα επίπεδα της IL-6 παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα, παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν 120 λεπτά μετά τον τοκετό, στην ομάδα ΚΤ, ενώ στην ομάδα ΦΤ παρουσίασαν σημαντική πτώση φθάνοντας στα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη του τοκετού. Συνοπτολογίζοντας τα ανωτέρω, φαίνεται πως ο φυσιολογικός κοιλιακός τοκετός σχετίζεται με την εμφάνιση εντονότερης φλεγμονώδους απόκρισης αλλά μικρότερης διάρκειας σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω καισαρικής τομής, όπου η ένταση της φλεγμονής μετεγχειρητικά φαίνεται πως είναι ηπιότερη σε σχέση με τον φυσιολογικό κοιλιακό τοκετό αλλά εμμένουσα για πάνω από δύο εικοσιτετράωρα. Επιπρόσθετα, η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε πως τόσο το Apgar score 5 λεπτών όσο και το βάρος γέννησης συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της IL-6 κατά την έναρξη του τοκετού, καταδεικνύοντας πως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αποτελούν σημαντικό μέρος του φυσιολογικού μηχανισμού του τοκετού, καθώς η παρουσία τους συσχετίζεται θετικά με δείκτες καλού περιγεννητικού αποτελέσματος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τα υψηλά επίπεδα IL-6 κατά το πρώτο μετεγχειρητικό εικοσιτετράωρο έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση επιπλοκών (Rettig et al., 2016). Συνοψίζοντας, τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη σε συνδυασμό με αυτά που έχουν παρουσιαστεί στην διεθνή βιβλιογραφία συνηγορούν στο ότι κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού λαμβάνουν χώρα φαινόμενα τα οποία επάγουν μία έντονη φλεγμονώδη απόκριση η οποία είναι σχεδόν δύο φορές πιο έντονη από την αντίστοιχη απόκριση που παρατηρείται μετά από καισαρική τομή, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως μείζονα χειρουργική επέμβαση, ταυτοχρόνως όμως η φλεγμονή υποστρέφει ταχύτητα υποδηλώνοντας μία ταχύτατη επούλωση, σε αντίθεση με την καισαρική τομή όπου η φλεγμονή είναι εμμένουσα για πάνω από δύο εικοσιτετράωρα. Η παρατήρηση αυτή πιθανώς να αποτελεί μέρος της φυσιολογικής βάσης του φαινομένου της μεγαλύτερης παραμονής των λεχώνων που γεννούν με καισαρική τομή

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

στο νοσοκομείο και της μεγαλύτερης διάρκειας της περιόδου ανάρρωσης που απαιτείται για αυτές, σε σύγκριση με τις λεχώνες που περατώνουν την εγκυμοσύνη τους μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού. Δεδομένου πως η γνώση στο πεδίο σχετικά με τα ανωτέρω αναγραφόμενα είναι πολύ περιορισμένη, απαιτούνται επιπρόσθετες προοπτικές μελέτες παρατήρησης μεγάλου δείγματος προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι παρατηρήσεις αυτές που παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον.

5.5 Ο φυσιολογικός τοκετός πιθανώς σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Ιντερλευκίνης 6 (Interleukin 6) στο αίμα του ομφαλίου λώρου σε σύγκριση με τον τοκετό μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής

Προσδιορίζοντας τα επίπεδα της IL-6 στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής και φυσιολογικού τοκετού, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, αν και τα επίπεδα της IL-6 βρέθηκαν υψηλότερα στην ομάδα ΦΤ, σε τιμές σχεδόν διπλάσιες από τις αντίστοιχες που καταγράφηκαν στην ομάδα ΚΤ. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς των μέσων τιμών της IL-6 μεταξύ των δύο ομάδων προσδιορίστηκε στο 0.09 καταδεικνύοντας μία τάση προς μία υπάρχουσα διαφορά. Πιθανώς το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος είναι ο μείζον παράγοντας λόγω του οποίου η διαφορά δεν έφθασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας το οποίο τέθηκε στο 0.05. Λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη, ο φυσιολογικός τοκετός πιθανώς σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα IL-6 στο αίμα του ομφαλίου λώρου σε σχέση με την καισαρική τομή. Σύμφωνα με την διερεύνηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, μόνο σε έναν μικρό αριθμό δημοσιευμένων μελετών έχει διερευνηθεί το αν και τα πόσον τα επίπεδα της IL-6 στο ομφάλιο αίμα σχετίζονται με το είδος του τοκετού και τα αποτελέσματα που παρατίθενται είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες εξ αυτών των μελετών έχουν καταδείξει πως τα επίπεδα της IL-6 είναι χαμηλότερα στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω καισαρικής τομής σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω φυσιολογικού κολπικού τοκετού (Haghshenas Mojaveri et al., 2014; Zanardo et al., 2006), ενώ άλλες έχουν καταλήξει στο εκ διαμέτρου αντίθετο αποτέλεσμα (Hebisch et al., 2004). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως στις μελέτες των Takahashi et al. (2010), Fukuda et al. (2002), και De Jongh et al. (1999) τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται καταδεικνύουν πως το είδος του τοκετού

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

δεν σχετίζεται με τα επίπεδα IL-6 (De Jongh et al., 1999; Fukuda et al., 2002; Takahashi et al., 2010). Λαμβάνοντας υπόψιν τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα και τα δεδομένα που παρουσιάζονται από την παρούσα μελέτη, η απάντηση στο σημαντικό ερώτημα, του αν το είδος του τοκετού επηρεάζει και αν ναι σε ποιο βαθμό τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στο ομφάλιο αίμα των νεογνών, δεν έχει ακόμα δοθεί. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι διαθέσιμες έως τώρα πληροφορίες προέρχονται ως επί το πλείστον από μικρό αριθμό αναδρομικών μελετών παρατήρησης και ως εκ τούτου η ισχύς των έως τώρα δεδομένων είναι μικρή και για αυτό τον λόγο δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Η πιο πιθανή έως τώρα υπόθεση, λαμβάνοντας υπόψιν και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η οποία έχει προοπτική φύση και σχετικά ικανοποιητικό μέγεθος δείγματος, είναι πως τα υψηλότερα επίπεδα IL-6 που παρατηρούνται στο περιφερικό αίμα των επιτόκων κατά τη διάρκεια του κολπικού τοκετού (βλέπε παράγραφο 5.4) μπορούν να προκαλέσουν μία αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων της IL-6 και στο αίμα του ομφαλίου λώρου καθώς οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τον πλακούντα (Zaretsky et al., 2004). Εν κατακλείδι, απαιτείται η διεξαγωγή μεγαλύτερης κλίμακας προοπτικών μελετών παρατήρησης προκειμένου να διευκρινιστεί το αν και κατά πόσον τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στο ομφάλιο αίμα επηρεάζονται από το είδος του τοκετού καθώς φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία και ετοιμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την νεογνική περίοδο (Buonocore et al., 1995; Malamitsi-Puchner et al., 2005; Sarandakou et al., 1998; Tutdibi et al., 2012).

5.6 Τόσο ο φυσιολογικός τοκετός όσο και ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής σχετίζονται με πτώση των επιπέδων της Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone) και του Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1) στο περιφερικό αίμα των επιτόκων

Είναι γνωστό πως κατά την διάρκεια της απόκρισης του οργανισμού στο οξύ stress η έκκριση ποικίλων ορμονών και αυξητικών παραγόντων μεταβάλλεται. Μεταξύ των πιο εντυπωσιακών μεταβολών που παρατηρούνται συγκαταλέγεται και η αύξηση των επιπέδων της GH και της προλακτίνης. Η αυξημένη έκκριση GH οδηγεί σε αυξημένη έκκριση του IGF-1 από το ήπαρ με αποτέλεσμα την κινητοποίηση του μεταβολισμού. Δεδομένου πως τόσο ο κολπικός τοκετός εκ της φυσιολογίας του, όσο και ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής ως μείζονα χειρουργική επέμβαση, αποτελούν έντονα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

στρεσογόνες καταστάσεις, θεωρήθηκε σημαντικός ο προσδιορισμός της κινητικότητας των επιπέδων της GH και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων με σκοπό την διερεύνηση της προσαρμοστικής διαφοροποίησης του οργανισμού της επιτόκου μεταξύ φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού και επιλεκτικής καισαρικής τομής.

Όσον αφορά τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων, δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, σε καμία από τις χρονικές φάσεις στις οποίες προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των υπό εξέταση αυξητικών παραγόντων. Και στις δύο ομάδες, τα επίπεδα της GH παρουσίασαν πτώση μετά τον τοκετό, με τις τιμές της GH να είναι υψηλότερες στην Φ1 (πριν τον τοκετό) σε σχέση με την Φ2 (120 λεπτά μετά τον τοκετό). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως στην ομάδα ΚΤ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της GH στο χρονικό διάστημα Φ2 (120 λεπτά μετά τον τοκετό) και Φ3 (48 ώρες μετά τον τοκετό). Παρόμοια πτώση των επιπέδων της GH μεταξύ των Φ1-Φ3 παρατηρήθηκε και στην ομάδα ΦΤ, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να φθάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας πιθανώς λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος. Ωστόσο, και στις δύο ομάδες της μελέτης τα χαμηλότερα επίπεδα GH καταγράφηκαν 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3) και τα υψηλότερα πριν τον τοκετό (Φ1). Όπως αναμενόταν, παρόμοια κινητικότητα με αυτήν των επιπέδων της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων παρουσίασαν και τα επίπεδα του IGF-1, όπου και παρατηρήθηκε σταδιακή πτώση των επιπέδων από την Φ1 στην Φ2 και εν τέλει στην Φ3, με τις μεγαλύτερες τιμές του IGF-1 να παρατηρούνται πριν τον τοκετό (Φ1) και τις χαμηλότερες να παρατηρούνται 48 ώρες μετά τον τοκετό (Φ3). Ωστόσο, η πτώση των επιπέδων του IGF-1 στην ομάδα ΦΤ φαίνεται πως πραγματοποιείται πιο έντονα σε σχέση με την ομάδα ΚΤ όπως καταδεικνύεται από το γεγονός πως τα επίπεδα του IGF-1 παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με την ομάδα ΦΤ 120 λεπτά μετά τον τοκετό (Φ2). Τόσο λοιπόν τα επίπεδα της GH όσο και τα επίπεδα του IGF-1 φαίνεται πως ακολουθούν πτωτική πορεία μετά τον τοκετό, ανεξαρτήτως του είδους του. Λαμβάνοντας υπόψιν, από την μία πως τόσο ο φυσιολογικός τοκετός, όσο και ο τοκετός μέσω καισαρικής τομής αποτελούν στρεσογόνα ερεθίσματα που σχετίζονται με αύξηση της έκκρισης κορτιζόλης στο περιφερικό αίμα των επιτόκων (βλέπε παράγραφος 5.2) και με εμφάνιση φλεγμονωδών αποκρίσεων (βλέπε παράγραφος 5.4) και από την άλλη πως η έκκριση της GH και του IGF-1 αυξάνεται ως απόκριση στο οξύ stress, η παρατήρηση πως μετά τον τοκετό τα επίπεδα της GH και

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

του IGF-1 μειώνονται έρχεται σε αντίθεση με την αναμενόμενη αύξηση των επιπέδων τους. Η ερμηνεία του παράδοξου, εκ πρώτης όψεως, αυτού φαινομένου μπορεί να βασιστεί στην διερεύνηση της κινητικότητας των εν λόγω αυξητικών παραγόντων και ορμονών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Από την έναρξη της κύησης και καθώς αυτή εξελίσσεται τα επίπεδα τόσο της GH όσο και του IGF-1 αυξάνουν προοδευτικά στο περιφερικό αίμα της εγκυμονούσας. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην παραγωγή GH από τον πλακούντα η οποία είναι ομόλογη της GH που παράγεται από την υπόφυση (Velegarakis et al., 2017). Πιο αναλυτικά, από την 20^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και έπειτα, η πλακουντιακή GH αποτελεί την κυρίαρχη μορφή GH η οποία ασκεί τους βιολογικούς ρόλους της υποφυσιακής GH τόσο για την εγκυμονούσα όσο και για το αναπτυσσόμενο έμβρυο καθώς η υπόφυση της μητέρας βρίσκεται υπό καταστολή μέσω του μηχανισμού της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (Escalada et al., 1997). Από την 20^η εβδομάδα της κύησης και έπειτα η υπόφυση της μητέρας βρίσκεται υπό καταστολή και η παραγωγή της υποφυσιακής GH διακόπτεται. Η παρατήρηση πως αμέσως μετά τον τοκετό και την επικείμενη έξοδο του πλακούντα τα επίπεδα της GH και του IGF-1 μειώνονται ερμηνεύεται από το γεγονός πως ο πλακούντας, από τα μέσα της κύησης και έπειτα, είναι το κύριο ορμονοπαραγωγικό όργανο υπεύθυνο για την βιοσύνθεση και την έκκριση της GH και πολλών άλλων ορμονών. Με την έξοδο του πλακούντα κατά την διάρκεια τόσο του κολπικού τοκετού όσο και του τοκετού μέσω καισαρικής τομής διακόπτεται άμεσα η παροχή GH από τον πλακούντα προς τη μητρική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων τόσο της GH όσο και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων. Και στις δύο ομάδες της μελέτης, τα επίπεδα της GH και του IGF-1 παρουσίασαν σταδιακή πτώση μέσα στις πρώτες 48 ώρες μετά τον τοκετό όπου και πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις των επιπέδων των ορμονών, καταδεικνύοντας πως τουλάχιστον στις πρώτες 48 ώρες η μητρική υπόφυση παραμένει υπό καταστολή. Επιπρόσθετα, φαίνεται πως το είδος του τοκετού και οι φυσιολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τον κολπικό τοκετό οδηγούν σε πιο έντονη μείωση των επιπέδων της GH και του IGF-1 στα πρώτα 120 λεπτά μετά τον τοκετό. Πέρα από το ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, οι εν λόγω παρατηρήσεις παρουσιάζουν και ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον όσον αφορά ειδικές ομάδες εγκύων ασθενών όπως αυτών που πάσχουν από ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν εφόρου ζωής ορμονική θεραπεία υποκατάστασης της GH η οποία τροποποιείται κατά την

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς οι ανάγκες της μητέρας για GH καλύπτονται σε μεγάλο βαθμό από την παραγωγή της πλακουντιακής GH. Το αν κατά πόσο επηρεάζονται τα επίπεδα της GH στο περιφερικό αίμα των επιτόκων από το είδος του τοκετού αξίζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς οι πληροφορίες αυτές είναι σημαντικές όσον αφορά την δοσολογία και τον χρόνο επανέναρξης της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης της GH σε ασθενείς που πάσχουν από ανεπάρκεια GH ανάλογα με το είδος του τοκετού μέσω του οποίου ολοκληρώνουν την εγκυμοσύνη τους. Εξ όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη εργασία που διερευνά τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της GH και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων και του είδους του τοκετού. Τονίζεται πως είναι απαραίτητη η συλλογή επιπρόσθετων ερευνητικών δεδομένων από μελλοντικές μελέτες μεγαλύτερης εμβέλειας προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση του είδους του τοκετού στην κινητικότητα των επιπέδων της GH και του IGF-1 καθώς τα εν λόγω ευρήματα φαίνεται πως παρουσιάζουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον.

5.7 Ο τοκετός μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Αυξητικής Ορμόνης (Growth Hormone) και Αυξητικού Ινσουλινομιμητικού Παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1) στο αίμα του ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κοιλιακό τοκετό

Προσδιορίζοντας τα επίπεδα της GH και του IGF-1 στο ομφάλιο αίμα νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής και φυσιολογικού τοκετού, αντίστοιχα, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς τα επίπεδα και των δύο προαναφερθέντων ορμονών βρέθηκαν υψηλότερα στην ομάδα ΚΤ σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν στην ομάδα ΦΤ. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός πως δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης όσον αφορά τα επίπεδα της κορτιζόλης (βλέπε παράγραφος 5.3) και της IL-6 (βλέπε παράγραφος 5.5) στο ομφάλιο αίμα, τα παρατηρούμενα υψηλότερα επίπεδα GH και IGF-1 στο ομφάλιο αίμα στην ομάδα ΚΤ, πιθανότατα, δεν μπορούν να ερμηνευθούν υπό το πλαίσιο της απόκρισης στο stress του τοκετού. Η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, όσον αφορά την διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των υπό εξέταση ορμονών και των γενικών χαρακτηριστικών του υπό εξέταση πληθυσμού, αποκάλυψε πως τα επίπεδα της GH στο ομφάλιο αίμα συσχετίζονται αρνητικά με την διάρκεια της κύησης. Επιπρόσθετα και

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

όπως αναμενόταν, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της GH και του IGF-1 στο ομφάλιο αίμα. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως η παρατηρούμενη διαφορά στα επίπεδα της GH και του IGF-1, μεταξύ των ομάδων ΚΤ και ΦΤ, οφείλεται στο γεγονός πως η διάρκεια κύησης των γυναικών που υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καισαρική τομή ήταν κατά μέσο όρο μία εβδομάδα μικρότερη σε σχέση με την αντίστοιχη διάρκεια κύησης των γυναικών στην ομάδα ΦΤ. Η παρατήρηση αυτή φαίνεται πως συνάδει μέσω επαγωγικού συλλογισμού και με την παρατηρούμενη αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της GH στο ομφάλιο αίμα και του Apgar score, καθώς από την μία το Apgar score συσχετίζεται θετικά με την διάρκεια της κύησης και από την άλλη η διάρκεια κύησης συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της GH και του IGF-1 στο ομφάλιο αίμα. Συνοψίζοντας, τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη καθιστούν δύσκολη της εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το αν και κατά πόσον το stress του τοκετού επηρεάζει την λειτουργία του άξονα της GH, καθώς διάφοροι παράμετροι όπως η διάρκεια της κύησης φαίνεται πως ασκούν σημαντική επίδραση στην κινητικότητα των επιπέδων της GH στο ομφάλιο αίμα. Για τον λόγο αυτό, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το είδος του τοκετού επιδρά στην λειτουργία του νεογνικού άξονα της GH παρά μένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστοι, καθιστώντας άκρως επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του εν λόγω θέματος.

Σύμφωνα με την διερεύνηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, μόνο μία δημοσιευμένη μελέτη έχει έως τώρα διερευνήσει τους παράγοντες που επιδρούν στην λειτουργία του νεογνικού άξονα της GH κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης καταδεικνύουν πως τα επίπεδα της GH και του IGF-1 σχετίζονται άμεσα με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών όπως το ύψος και το βάρος, καθώς και με το φύλο των νεογνών, αλλά όχι με το είδος του τοκετού (Geary et al., 2003). Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη πιθανότατα λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους του πληθυσμού που εξετάστηκε. Παρά το γεγονός πως τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν πως το stress του τοκετού δεν επιδρά στην λειτουργικότητα του άξονα της GH και του IGF-1, αξίζει να τονιστεί πως βρέθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της GH και της κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού. Στην περίπτωση όπου οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιωθούν από μελλοντικές μελέτες και λαμβάνοντας υπόψιν πως η κορτιζόλη κάτω υπό συγκεκριμένες συνθήκες ασκεί αρνητική επίδραση στην έκκριση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

της GH από την υπόφυση (Mazziotti and Giustina, 2013), θα μπορούσε να ερμηνευθεί η παρατήρηση των υψηλότερων επιπέδων GH και IGF-1 στην ομάδα ΚΤ καθώς τα επίπεδα κορτιζόλης στο ομφάλιο αίμα βρέθηκαν χαμηλότερα στην εν λόγω ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ΦΤ.

Η διερεύνηση του αν και τα πόσον το είδος του τοκετού επιδρά στην λειτουργικότητα του νεογνικού άξονα της GH και του IGF-1 παρουσιάζει εκτός από ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον και ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο έχουν καταδείξει πως η GH διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της πρώιμης νεογνικής περιόδου. Πιο αναλυτικά, τα αυξημένα επίπεδα GH έχουν συσχετιστεί με δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και αυξημένο βάρος κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών της νεογνικής περιόδου (Berryman and List, 2017). Επιπρόσθετα, τα νεογνά τα οποία γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής έχουν την τάση να παρουσιάζουν αυξημένο βάρος κατά τη διάρκεια της πρώιμης νεογνικής περιόδου σε σχέση με τα νεογνά τα οποία γεννιούνται μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού (Masukume et al., 2019). Το αν και κατά πόσον το φαινόμενο αυτό οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα GH που καταγράφηκαν στην παρούσα μελέτη στο ομφάλιο αίμα των νεογνών που γεννήθηκαν μέσω επιλεκτικής καισαρικής τομής, αξίζει να διερευνηθεί από μελλοντικές μελέτες.

5.8 Γενικά συμπεράσματα

Τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη σε συνδυασμό με τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι η φυσιολογία του τοκετού υπόκεινται σε σημαντικές προσαρμοστικές διαφοροποιήσεις κατά την διάρκεια της καισαρικής τομής σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κοιλιακό τοκετό. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι εμφανείς τόσο στην επίτοκο, όσο και στο νεογνό, καθώς αν και συνήθως μελετώνται ως διακριτές μονάδες στην ουσία αποτελούν ένα κοινό αλληλορυθμιζόμενο σύστημα. Η διερεύνηση των εν λόγω διαφοροποιήσεων, αλλά και των μηχανισμών που αποτελούν την γενεσιουργό αιτία αυτών, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όχι μόνο σε επίπεδο βασικής έρευνας αλλά κυρίως σε κλινικό επίπεδο, καθώς η εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών είναι απαραίτητη προκειμένου να συνδράμουν τους κλινικούς ιατρούς στο να παρέχουν ιατρική υψηλής ακριβείας όσον αφορά την διαχείριση τόσο των επιτόκων όσο και των νεογνών στο πλαίσιο του

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

τοκετού δια καισαρικής τομής. Σκοπός είναι η παροχή πληροφοριών μέσω του συστήματος έρευνας της φυσιολογίας του τοκετού που χαρακτηρίζεται ως “from bench to bedside”, έτσι ώστε να γίνουν πλήρως κατανοητά τα εμφανή αλλά και τα λιγότερο εμφανή περιγεννητικά και νεογνικά αποτελέσματα που προκύπτουν ύστερα από την γέννηση ενός νεογνού μέσω καισαρικής τομής. Καθώς η έρευνα στο πεδίο εξελίσσεται, αποκαλύπτονται ολοένα και σημαντικότερα στοιχεία τα οποία καταδεικνύουν πως ο τοκετός δια καισαρικής τομής παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις από τον φυσιολογικό τοκετό, με αποκορύφωμα την πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature από τους Yan Shao και τους συνεργάτες του η οποία καταδεικνύει πως τα νεογνά που γεννιούνται δια καισαρικής τομής παρουσιάζουν διαφορετικό μικροβίωμα σε σχέση με τα νεογνά που γεννιούνται μέσω φυσιολογικού τοκετού, το οποίο καθιστά τα πρώτα επιρρεπή σε λοιμώξεις ανθεκτικές στα αντιβιοτικά (Shao et al., 2019).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, ο τοκετός δια καισαρικής τομής φαίνεται πως αποτελεί μία έντονη τάση, ειδικότερα στις χώρες του δυτικού κόσμου οι οποίες χαρακτηρίζονται ως επί των πλείστων από υψηλό βιοτικό επίπεδο. Παρά το γεγονός πως η τάση αυτή φαίνεται να υποστηρίζεται τόσο από την κοινωνία αυτή καθαυτή όσο και από τους μαιευτήρες-γυναικολόγους, οι γνώσεις μας σχετικά με την φυσιολογία του τοκετού δια καισαρικής τομής παραμένουν περιορισμένες, ειδικά στο πλαίσιο της διερεύνησης του stress που σχετίζεται με τον τοκετό. Αν και η έννοια του stress έχει ταυτιστεί με μια αρνητική χροιά, λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, φαίνεται πως στο πλαίσιο του τοκετού το stress δρα ευεργετικά όχι μόνο όσον αφορά την επίτοκο αλλά και το ίδιο το νεογνό. Οι μελέτες στο πεδίο είναι περιορισμένες και οι περισσότερες εξ αυτών διερευνούν την απόκριση στο stress του τοκετού μελετώντας μεμονωμένες παραμέτρους, χωρίς να αποδίδουν μία συνολική εικόνα των διαφοροποιήσεων μεταξύ των δύο μεθόδων μαιευσης. Εξ όσων γνωρίζουμε η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια αποτύπωσης των διαφοροποιήσεων αυτών, μελετώντας όχι μόνο ορμόνες που σχετίζονται άμεσα με το stress όπως η κορτιζόλη, αλλά και ορμόνες οι οποίες σχετίζονται έμμεσα, όπως η IL-6, η GH και ο IGF-1 των οποίων η έκκριση τροποποιείται στο πλαίσιο της απόκρισης του οργανισμού σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Τα ανωτέρω αναγραφόμενα αποτελούν έναν ακόμα λόγο για τον οποίο η μελέτη αυτή θεωρείται ως επίκαιρη και σημαντική, ειδικώς εάν ληφθεί υπόψιν πως το stress που

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

βιώνει το νεογνό κατά την γέννησή του σχετίζεται άμεσα με την μακροχρόνια ωρίμανση και τον προγραμματισμό του Y-Y-E άξονα (Xiong and Zhang, 2013).

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως στόχος της παρούσας μελέτης δεν είναι να παρέχει πληροφορίες σχετικά με το αν και πότε θα πρέπει να επιλέγεται η μαιεύση μέσω καισαρικής τομής σε σχέση με την μαιεύση μέσω φυσιολογικού τοκετού. Η απόφαση αυτή λαμβάνεται με αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του εκάστοτε περιστατικού και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Στην κλινική πράξη, ο τοκετός δια καισαρικής τομής συνίσταται να διενεργείται ως πρακτική εκλογής (gold standard) κάτω υπό συγκεκριμένες συνθήκες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται οι πολυδίδυμες κυήσεις, οι περιπτώσεις ισχιακής προβολής, οι περιπτώσεις πρόδρομου και επιωματικού πλακούντα, οι περιπτώσεις εμβρυϊκής δυσχέρειας, οι περιπτώσεις ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης, καθώς οι περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης μητρικών λοιμώξεων στο νεογνό. Ωστόσο, οι κλινικοί ιατροί αντιμετωπίζουν συχνά σοβαρά διλήματα σχετικά με την κατάλληλη διαχείριση επιτόκων οι οποίες ενώ δεν πληρούν κάποια από τα κριτήρια στα οποία απαιτείται η μαιεύση μέσω καισαρικής τομής, επιθυμούν την επιλεκτική καισαρική τομή στα πλαίσια της αποφυγής του πόνου και του άγχους που σχετίζεται με τον φυσιολογικό κολπικό τοκετό. Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν πως σε περίπτωση επιθυμίας της επιτόκου συνίσταται η διενέργεια επιλεκτικής καισαρικής τομής αφού πρώτα η ενδιαφερόμενη έχει δεχθεί συμβουλευτική και ψυχολογική υποστήριξη. Υπό το πλαίσιο αυτό, η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να παρέχει δεδομένα προς τους κλινικούς ιατρούς σχετικά με την φυσιολογία της απόκρισης στο stress του τοκετού, αλλά και του πιθανού αντίκτυπου των προσαρμοστικών διαφοροποιήσεων που υφίσταται τόσο η επίτοκος όσο και το νεογνό στο πλαίσιο της καισαρικής τομής. Η παροχή πληροφοριών σχετικών με την φυσιολογία του τοκετού αποτελεί ένα επιπλέον εφόδιο τόσο στην λήψη κλινικών αποφάσεων με γνώμονα την άσκηση της εξατομικευμένες ιατρικής, όσο και στην εμπειριστατωμένη συμβουλευτική των ασθενών.

5.9 Σύνοψη

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν η διερεύνηση του αν και κατά πόσον η απόκριση του οργανισμού στο stress του τοκετού διαφέρει μεταξύ επιτόκων που υποβάλλονται σε επιλεκτική καισαρική τομή σε σύγκριση με αυτές που

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ολοκληρώνουν την κύησή τους μέσω φυσιολογικού κοιλιακού τοκετού, δια της μελέτης της κινητικότητας και των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων της κορτιζόλης, της GH, της IL-6 και του IGF-1 στο περιφερικό αίμα των επιτόκων και στο ομφάλιο αίμα των νεογνών. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται καταδεικνύουν ότι ο τοκετός δια επιλεκτικής καισαρικής τομής αποτελεί ηπιότερο ερέθισμα πρόκλησης stress σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό για την επίτοκο. Επιπρόσθετα, και όσον αφορά την επίτοκο, ο τοκετός δια επιλεκτικής καισαρικής τομής σχετίζεται με την εμφάνιση ηπιότερης περιγεννητικής φλεγμονής σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό, η οποία ωστόσο φαίνεται να είναι εμμένουσα (μεγαλύτερης διάρκειας) σε σχέση με την ομάδα ΦΤ. Όσον αφορά την κινητικότητα των εν λόγω ορμονών στο ομφάλιο αίμα, τα δεδομένα κατέδειξαν πως τα επίπεδα της GH και του IGF-1 είναι αυξημένα στην ομάδα των νεογνών που γεννήθηκαν δια επιλεκτικής καισαρικής τομής σε σχέση με την ομάδα ΦΤ. Ωστόσο, το κατά πόσον η διαφορά αυτή οφείλεται στο είδος του τοκετού χρίζει περαιτέρω διερεύνησης. Παρά το γεγονός πως η εν λόγω μελέτη παρέχει στην βιβλιογραφία νέες πληροφορίες, οι οποίες παρουσιάζουν ιδιαίτερο περιγεννητικό και παιδιατρικό ενδιαφέρον, θα πρέπει να τονιστεί πως η αξιολόγηση αυτών των δεδομένων θα πρέπει να γίνει με γνώμονα τις αδυναμίες που παρουσιάζει η παρούσα μελέτη, με την σημαντικότερη από αυτές να είναι το σχετικά μικρό μέγεθος του υπό εξέταση πληθυσμού. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονιστεί πως λόγω της φύσης της μελέτης, το χρονικό πλαίσιο κατά τη διάρκεια της ημέρα όπου και πραγματοποιήθηκε η λήψη των δειγμάτων περιφερικού αίματος και αίματος ομφαλίου παρουσιάζει ετερογένεια μεταξύ των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που παρέχονται από την παρούσα μελέτη σε συνδυασμό με τα ήδη υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η φυσιολογία του τοκετού υπόκεινται σε σημαντικές προσαρμοστικές διαφοροποιήσεις κατά την διάρκεια της καισαρικής τομής σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κοιλιακό τοκετό. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι εμφανείς τόσο στην επίτοκο, όσο και στο νεογνό. Ωστόσο απαιτούνται μελλοντικές προοπτικές μελέτες παρατήρησης μεγαλύτερης εμβέλειας και ευρύτερου ερευνητικού σχεδιασμού προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Εν κατακλείδι, τα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι ο τοκετός δια καισαρικής τομής παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό σε πολλά επίπεδα των οποίων ο κλινικός αντίκτυπος είναι εν πολλοίς άγνωστος. Στην κλινική πράξη η διενέργεια τοκετού δια επιλεκτικής καισαρικής τομής θα πρέπει να παρέχεται

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, εξατομικευμένα, χωρίς να γίνεται κατάχρηση της εν λόγω πρακτικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abou-Samra, A.B., Pugeat, M., Dechaud, H., Nachury, L., Bouchareb, B., Fevre-Montange, M., Tourniaire, J., 1984. Increased plasma concentration of N-terminal beta-lipotrophin and unbound cortisol during pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 20, 221–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1984.tb00077.x>
- Abram, H.S., Gill, B.F., 1961. Predictions of Postoperative Psychiatric Complications. *N. Engl. J. Med.* 265, 1123–1128. <https://doi.org/10.1056/NEJM196112072652301>
- Angstwurm, M.W., Gärtner, R., Ziegler-Heitbrock, H.W., 1997. Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine* 9, 370–374. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0178>
- Anim-Somuah, M., Smyth, R.M., Cyna, A.M., Cuthbert, A., 2018. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD000331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000331.pub4>
- Atreya, R., Mudter, J., Finotto, S., Müllberg, J., Jostock, T., Wirtz, S., Schütz, M., Bartsch, B., Holtmann, M., Becker, C., Strand, D., Czaja, J., Schlaak, J.F., Lehr, H.A., Autschbach, F., Schürmann, G., Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Ito, H., Kishimoto, T., Galle, P.R., Rose-John, S., Neurath, M.F., 2000. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat. Med.* 6, 583–588. <https://doi.org/10.1038/75068>
- Barkhoudarian, G., Kelly, D.F., 2017. Chapter 1 - The Pituitary Gland: Anatomy, Physiology, and its Function as the Master Gland, in: Laws, E.R. (Ed.), *Cushing's Disease*. Academic Press, pp. 1–41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804340-0.00001-2>
- Barut, B.A., Zon, L.I., Cochran, M.K., Paul, S.R., Chauhan, D., Mohrbacher, A., Fingerroth, J., Anderson, K.C., 1992. Role of interleukin 6 in the growth of

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- myeloma-derived cell lines. *Leuk. Res.* 16, 951–959.
[https://doi.org/10.1016/0145-2126\(92\)90073-g](https://doi.org/10.1016/0145-2126(92)90073-g)
- Berger, A., 2000. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ* 321, 424.
<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.424>
- Berner, R., Niemeyer, C.M., Leititis, J.U., Funke, A., Schwab, C., Rau, U., Richter, K., Tawfeek, M.S., Clad, A., Brandis, M., 1998. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr. Res.* 44, 469–477.
<https://doi.org/10.1203/00006450-199810000-00002>
- Berryman, D.E., List, E.O., 2017. Growth Hormone’s Effect on Adipose Tissue: Quality versus Quantity. *Int. J. Mol. Sci.* 18.
<https://doi.org/10.3390/ijms18081621>
- Bornstein, S.R., Chrousos, G.P., 1999. Adrenocorticotropin (ACTH)- and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1729–1736.
<https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5631>
- Buckley, S.J., 2015. Executive Summary of Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternity Care. *J. Perinat. Educ.* 24, 145–153. <https://doi.org/10.1891/1058-1243.24.3.145>
- Buonocore, G., De Filippo, M., Gioia, D., Picciolini, E., Luzzi, E., Bocci, V., Bracci, R., 1995. Maternal and neonatal plasma cytokine levels in relation to mode of delivery. *Biol. Neonate* 68, 104–110. <https://doi.org/10.1159/000244225>
- Cadegiani, F.A., Kater, C.E., 2018. Hormonal response to a non-exercise stress test in athletes with overtraining syndrome: results from the Endocrine and metabolic Responses on Overtraining Syndrome (EROS) - EROS-STRESS. *J. Sci. Med. Sport* 21, 648–653. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.033>
- Chan, S., Debono, M., 2010. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 1, 129–138. <https://doi.org/10.1177/2042018810380214>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chrousos, G.P., 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Chrousos, G.P., 2000. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917, 38–67. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05371.x>
- Chrousos, G.P., Gold, P.W., 1998. A healthy body in a healthy mind--and vice versa--the damaging power of “uncontrollable” stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1842–1845. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4908>
- Chrousos, G.P., Gold, P.W., 1992. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267, 1244–1252.
- Clemmons, D.R., 2012. Metabolic Actions of IGF-I in Normal Physiology and Diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 41, 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.017>
- Clifton, V.L., Read, M.A., Leitch, I.M., Boura, A.L., Robinson, P.J., Smith, R., 1994. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 666–669. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.2.8045990>
- Cruickshank, A.M., Fraser, W.D., Burns, H.J., Van Damme, J., Shenkin, A., 1990. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 79, 161–165. <https://doi.org/10.1042/cs0790161>
- De Jongh, R.F., Puylaert, M., Bosmans, E., Ombelet, W., Maes, M., Heylen, R., 1999. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am. J. Perinatol.* 16, 121–128. <https://doi.org/10.1055/s-2007-993845>
- Deutsch, H., 1942. Some psychoanalytic observations in surgery. *Psychosom. Med.* 4, 105–115. <https://doi.org/10.1097/00006842-194201000-00008>
- Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J.P., Bornstein, S.R., Scherbaum, W.A., Vinson, G.P., 1998. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr. Rev.* 19, 101–143. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.2.0326>

BIBΛIOΓPAΦIA

- Eiden, L.E., 2013. Neuropeptide–Catecholamine Interactions in Stress. *Adv. Pharmacol. San Diego Calif* 68, 399–404. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00018-X>
- Elenkov, I.J., Chrousos, G.P., 2002. Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966, 290–303. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>
- Elliott, G.R., Eisdorfer, C., *Medicine (U.S.), I. of*, 1982. *Stress and human health : analysis and implications of research : a study.* New York : Springer Publishing.
- Escalada, J., Sánchez-Franco, F., Velasco, B., Cacicedo, L., 1997. Regulation of Growth Hormone (GH) Gene Expression and Secretion During Pregnancy and Lactation in the Rat: Role of Insulin-Like Growth Factor-I, Somatostatin, and GH-Releasing Hormone. *Endocrinology* 138, 3435–3443. <https://doi.org/10.1210/endo.138.8.5342>
- Ferreira, V.L., Borba, H.H.L., Bonetti, A. de F., P.Leonart, L., Pontarolo, R., 2018. Cytokines and Interferons: Types and Functions. *Autoantibodies Cytokines.* <https://doi.org/10.5772/intechopen.74550>
- Finnerty, C.C., Mabvuure, N.T., Ali, A., Kozar, R.A., Herndon, D.N., 2013. The Surgically Induced Stress Response. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 37, 21S-29S. <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>
- Forbes, B.E., 2011. Molecular mechanisms underlying insulin-like growth factor action: How mutations in the GH: IGF axis lead to short stature. *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER* 8, 374–381.
- Fukuda, H., Masuzaki, H., Ishimaru, T., 2002. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and cord blood in patients with pre-term, premature rupture of the membranes. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 77, 123–129.
- Geary, M.P.P., Pringle, P.J., Rodeck, C.H., Kingdom, J.C.P., Hindmarsh, P.C., 2003. Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3708–3714. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022006>

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gitau, R., Menson, E., Pickles, V., Fisk, N.M., Glover, V., MacLachlan, N., 2001. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 98, 14–17.
- Gjerstad, J.K., Lightman, S.L., Spiga, F., 2018. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress Amst. Neth.* 21, 403–416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 243–251. <https://doi.org/10.1038/nri1571>
- Goland, R.S., Wardlaw, S.L., Blum, M., Tropper, P.J., Stark, R.I., 1988. Biologically active corticotropin-releasing hormone in maternal and fetal plasma during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159, 884–890. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80162-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80162-5)
- Goldkrand, J.W., Schulte, R.L., Messer, R.H., 1976. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet. Gynecol.* 47, 41–45.
- Goto, M., Hanley, K.P., Marcos, J., Wood, P.J., Wright, S., Postle, A.D., Cameron, I.T., Mason, J.I., Wilson, D.I., Hanley, N.A., 2006. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development [WWW Document]. <https://doi.org/10.1172/JCI25091>
- Grino, M., Chrousos, G.P., Margioris, A.N., 1987. The corticotropin releasing hormone gene is expressed in human placenta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 148, 1208–1214. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(87\)80261-9](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(87)80261-9)
- Habib, K.E., Gold, P.W., Chrousos, G.P., 2001. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 30, 695–728; vii–viii.
- Haghshenas Mojaveri, M., Mohammadzadeh, I., Al-Sadat Bouzari, Z., Akbarian Rad, Z., Haddad, G., Alizadeh-Navaei, R., 2014. The comparison of serum interleukin-6 of mothers in vaginal and elective cesarean delivery. *Casp. J. Intern. Med.* 5, 223–226.
- Heaney, J., 2013. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, in: Gellman, M.D., Turner, J.R. (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY, pp. 1017–1018. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_460

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hebisch, G., Neumaier-Wagner, P.M., Huch, R., von Mandach, U., 2004. Maternal serum interleukin-1 beta, -6 and -8 levels and potential determinants in pregnancy and peripartum. *J. Perinat. Med.* 32, 475–480.
<https://doi.org/10.1515/JPM.2004.131>
- Ho, J.T., Lewis, J.G., O’Loughlin, P., Bagley, C.J., Romero, R., Dekker, G.A., Torpy, D.J., 2007. Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 66, 869–877. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02826.x>
- Hypothalamus [WWW Document], n.d. . Kenhub. URL
<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/hypothalamus> (accessed 10.28.19).
- Jeske, W., Soszyński, P., Rogoziński, W., Lukaszewicz, E., Latoszevska, W., Snochowska, H., 1989. Plasma GHRH, CRH, ACTH, beta-endorphin, human placental lactogen, GH and cortisol concentrations at the third trimester of pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 120, 785–789.
<https://doi.org/10.1530/acta.0.1200785>
- Jung, C., Ho, J.T., Torpy, D.J., Rogers, A., Doogue, M., Lewis, J.G., Czajko, R.J., Inder, W.J., 2011. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1533–1540.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395>
- Karaca, Z., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Kelestimur, F., 2010. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 162, 453–475.
<https://doi.org/10.1530/EJE-09-0923>
- Karalis, K., Sano, H., Redwine, J., Listwak, S., Wilder, R.L., Chrousos, G.P., 1991. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science* 254, 421–423.
<https://doi.org/10.1126/science.1925600>
- Kato, Y., Murakami, Y., Sohmiya, M., Nishiki, M., 2002. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 41, 7–13.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.7>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Keul, R., Heinrich, P.C., Müller-newen, G., Muller, K., Woo, P., 1998. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 10, 729–734.
<https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0343>
- Klaperski, S., von Dawans, B., Heinrichs, M., Fuchs, R., 2013. Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychol. Sport Exerc.* 14, 266–274.
<https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2012.11.003>
- Koelsch, S., Boehlig, A., Hohenadel, M., Nitsche, I., Bauer, K., Sack, U., 2016. The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Sci. Rep.* 6, 23008.
<https://doi.org/10.1038/srep23008>
- Koeppen, B.M., Stanton, B.A., 2010. *Berne & Levy Physiology*, 6th Updated Edition, with Student Consult Online Access, 6th edition. ed. Mosby, Philadelphia, PA.
- Kohl, B.A., Deutschman, C.S., 2006. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care* 12, 325–332.
<https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc>
- Kota, Sunil K., Gayatri, K., Jammula, S., Kota, Siva K., Krishna, S.V.S., Meher, L.K., Modi, K.D., 2013. Endocrinology of parturition. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17, 50–59. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107841>
- Laatikainen, T., Virtanen, T., Räisänen, I., Salminen, K., 1987. Immunoreactive corticotropin-releasing factor and corticotropin during pregnancy, labor and puerperium. *Neuropeptides* 10, 343–353. [https://doi.org/10.1016/s0143-4179\(87\)90101-6](https://doi.org/10.1016/s0143-4179(87)90101-6)
- Lebbe, M., Arlt, W., 2013. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 78, 497–502. <https://doi.org/10.1111/cen.12097>
- Lekarev, O., New, M.I., 2011. Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25, 959–973. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.08.004>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lindholm, J., Schultz-Möller, N., 1973. Plasma and urinary cortisol in pregnancy and during estrogen-gestagen treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 31, 119–122. <https://doi.org/10.3109/00365517309082426>
- Linton, E.A., Perkins, A.V., Woods, R.J., Eben, F., Wolfe, C.D., Behan, D.P., Potter, E., Vale, W.W., Lowry, P.J., 1993. Corticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP): plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 260–262. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8421097>
- Lucas, J.K., 2016. Umbilical Venous Catheters (Insertion and Removal), in: Ganti, L. (Ed.), *Atlas of Emergency Medicine Procedures*. Springer New York, New York, NY, pp. 699–704. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2507-0_121
- Magiakou, M.A., Mastorakos, G., Rabin, D., Margioris, A.N., Dubbert, B., Calogero, A.E., Tsigos, C., Munson, P.J., Chrousos, G.P., 1996. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 44, 419–428. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.683505.x>
- Malamitsi-Puchner, A., Protonotariou, E., Boutsikou, T., Makrakis, E., Sarandakou, A., Creatsas, G., 2005. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum. Dev.* 81, 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.017>
- Marik, P.E., 2007. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr. Opin. Crit. Care* 13, 363–369. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32818a6d74>
- Mastorakos, G., Ilias, I., 2003. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 997, 136–149.
- Masukume, G., McCarthy, F.P., Baker, P.N., Kenny, L.C., Morton, S.M., Murray, D.M., Hourihane, J.O., Khashan, A.S., 2019. Association between caesarean section delivery and obesity in childhood: a longitudinal cohort study in Ireland. *BMJ Open* 9, e025051. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025051>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Maydych, V., Claus, M., Watzl, C., Kleinsorge, T., 2018. Attention to Emotional Information Is Associated With Cytokine Responses to Psychological Stress. *Front. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00687>
- Mazziotti, G., Giustina, A., 2013. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 265–276. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.5>
- McEvoy, A., Tetrokalashvili, M., 2019. Physiology, Pregnancy Contractions, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Mears, K., McAuliffe, F., Grimes, H., Morrison, J.J., 2004. Fetal cortisol in relation to labour, intrapartum events and mode of delivery. *J. Obstet. Gynaecol.* 24, 129–132. <https://doi.org/10.1080/01443610410001645389>
- Miller, N.M., Fisk, N.M., Modi, N., Glover, V., 2005. Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 112, 921–926. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00620.x>
- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Klein, S., Coppack, S.W., 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 4196–4200. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4450>
- Mosmann, T.R., Coffman, R.L., 1989. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 7, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.07.040189.001045>
- Musazzi, L., Marrocco, J., 2016. Stress Response and Perinatal Reprogramming: Unraveling (Mal)adaptive Strategies. *Neural Plast.* 2016, 6752193. <https://doi.org/10.1155/2016/6752193>
- Nicholls, A.R., Holt, R.I.G., 2016. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Front. Horm. Res.* 47, 101–114. <https://doi.org/10.1159/000445173>
- Nolten, W.E., Lindheimer, M.D., Rueckert, P.A., Oparil, S., Ehrlich, E.N., 1980. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51, 466–472. <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-466>

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- O'Garra, A., Arai, N., 2000. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol.* 10, 542–550. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(00\)01856-0](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(00)01856-0)
- Ohana, E., Mazor, M., Chaim, W., Levy, J., Sharoni, Y., Leiberman, J.R., Glezerman, M., 1996. Maternal plasma and amniotic fluid cortisol and progesterone concentrations between women with and without term labor. A comparison. *J. Reprod. Med.* 41, 80–86.
- Oken, B.S., Chamine, I., Wakeland, W., 2015. A Systems Approach to Stress, Stressors and Resilience in Humans. *Behav. Brain Res.* 0, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.047>
- Oliveira, D., Lages, A., Paiva, S., Carrilho, F., 2018. Treatment of Addison's disease during pregnancy. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2018. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0179>
- Orth, D.N., Mount, C.D., 1987. Specific high-affinity binding protein for human corticotropin-releasing hormone in normal human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 143, 411–417. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(87\)91369-6](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)91369-6)
- Overview | Caesarean section | Guidance | NICE [WWW Document], n.d. URL <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132> (accessed 6.21.19).
- Paaby, P.O., Nielsen, A., Raffn, K., 1990. A monthly cycle in the adrenocortical function during third trimester pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 122, 617–622. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1220617>
- Panda, S., Begley, C., Daly, D., 2018. Clinicians' views of factors influencing decision-making for caesarean section: A systematic review and metasynthesis of qualitative, quantitative and mixed methods studies. *PLoS ONE* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200941>
- Papanicolaou, D.A., Wilder, R.L., Manolagas, S.C., Chrousos, G.P., 1998. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.* 128, 127–137. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009>
- Pirdel, M., Pirdel, L., 2009. Perceived Environmental Stressors and Pain Perception During Labor Among Primiparous and Multiparous Women. *J. Reprod. Infertil.* 10, 217–223.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

- Pop, M.G., Crivii, C., Opincariu, I., 2018. Anatomy and Function of the Hypothalamus. *Hypothal. Health Dis.*
<https://doi.org/10.5772/intechopen.80728>
- Radley, J.J., Kabbaj, M., Jacobson, L., Heydendael, W., Yehuda, R., Herman, J.P., 2011. STRESS RISK FACTORS AND STRESS-RELATED PATHOLOGY: NEUROPLASTICITY, EPIGENETICS AND ENDOPHENOTYPES. *Stress Amst. Neth.* 14, 481–497. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.604751>
- Ranabir, S., Reetu, K., 2011. Stress and hormones. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 15, 18–22. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.77573>
- Rees, W.L., 1976. Stress, Distress and Disease: The Presidential Address at the Annual Meeting of the Royal College of Psychiatrists, held in London, 9th July, 1975. *Br. J. Psychiatry* 128, 3–18. <https://doi.org/10.1192/bjp.128.1.3>
- Rettig, T.C.D., Verwijmeren, L., Dijkstra, I.M., Boerma, D., van de Garde, E.M.W., Noordzij, P.G., 2016. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann. Surg.* 263, 1207–1212. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001342>
- Reynolds, M., 2008. Stress in Health and Disease. *Yale J. Biol. Med.* 81, 53–54.
- Riley, S.C., Challis, J.R., 1991. Corticotrophin-releasing hormone production by the placenta and fetal membranes. *Placenta* 12, 105–119.
[https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90015-8](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90015-8)
- Robak, T., Gladalska, A., Stepień, H., Robak, E., 1998. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 7, 347–353.
<https://doi.org/10.1080/09629359890875>
- Rothwell, N.J., 1991. The endocrine significance of cytokines. *J. Endocrinol.* 128, 171–173. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1280171>
- Sakamoto, K., Arakawa, H., Mita, S., Ishiko, T., Ikei, S., Egami, H., Hisano, S., Ogawa, M., 1994. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 6, 181–186.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Salmon, P., 1992. Surgery as a psychological stressor: Paradoxical effects of preoperative emotional state on endocrine responses. *Stress Med.* 8, 193–198. <https://doi.org/10.1002/smi.2460080311>
- Sandman, C.A., Glynn, L.M., 2009. Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Programs the Fetal and Maternal Brain. *Future Neurol.* 4, 257–261.
- Sarandakou, A., Giannaki, G., Malamitsi-Puchner, A., Rizos, D., Hourdaki, E., Protonotariou, E., Phocas, I., 1998. Inflammatory cytokines in newborn infants. *Mediators Inflamm.* 7, 309–312.
- Sasaki, A., Shinkawa, O., Margioris, A.N., Liotta, A.S., Sato, S., Murakami, O., Go, M., Shimizu, Y., Hanew, K., Yoshinaga, K., 1987. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64, 224–229. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-2-224>
- Schneiderman, N., Ironson, G., Siegel, S.D., 2005. STRESS AND HEALTH: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 607–628. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>
- Schuller, C., Känel, N., Müller, O., Kind, A.B., Tinner, E.M., Hösli, I., Zimmermann, R., Surbek, D., 2012. Stress and pain response of neonates after spontaneous birth and vacuum-assisted and cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207, 416.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.024>
- Schulte, H.M., Weisner, D., Allolio, B., 1990. The corticotrophin releasing hormone test in late pregnancy: lack of adrenocorticotrophin and cortisol response. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 33, 99–106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb00470.x>
- Selye, H., 1956. *The stress of life, The stress of life.* McGraw-Hill, New York, NY, US.
- Shao, Y., Forster, S.C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M.D., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, N., Lawley, T.D., 2019. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- section birth. *Nature* 574, 117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>
- Sheeran, P., Hall, G.M., 1997. Cytokines in anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 78, 201–219. <https://doi.org/10.1093/bja/78.2.201>
- Stjernholm, Y.V., Nyberg, A., Cardell, M., Höybye, C., 2016. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective cesarean section. *Arch. Gynecol. Obstet.* 294, 267–271. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3981-x>
- Stress in Health and Disease, 1976. . Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-06263-9>
- Styne, D.M., 2016. Disorders of the Adrenal Gland, in: Styne, D.M. (Ed.), *Pediatric Endocrinology: A Clinical Handbook*. Springer International Publishing, Cham, pp. 233–261. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18371-8_10
- Suda, T., Iwashita, M., Sumitomo, T., Nakano, Y., Tozawa, F., Demura, H., 1991. Presence of CRH-binding protein in amniotic fluid and in umbilical cord plasma. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 125, 165–169. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1250165>
- Suda, T., Iwashita, M., Tozawa, F., Ushiyama, T., Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Demura, H., Shizume, K., 1988. Characterization of corticotropin-releasing hormone binding protein in human plasma by chemical cross-linking and its binding during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67, 1278–1283. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-6-1278>
- Takahashi, N., Uehara, R., Kobayashi, M., Yada, Y., Koike, Y., Kawamata, R., Odaka, J., Honma, Y., Momoi, M.Y., 2010. Cytokine profiles of seventeen cytokines, growth factors and chemokines in cord blood and its relation to perinatal clinical findings. *Cytokine* 49, 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.11.024>
- Tal, R., Taylor, H.S., Burney, R.O., Mooney, S.B., Giudice, L.C., 2000. Endocrinology of Pregnancy, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J.M., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Perreault,

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- L., Purnell, J., Rebar, R., Singer, F., Trence, D.L., Vinik, A., Wilson, D.P. (Eds.), Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
- Tamai, H., Esaki, M., Takeno, K., Matsubayashi, S., Nakagawa, T., Okimura, M.C., Walter, R.M., Kumagai, L.F., 1986. Effect of psychological stress on human growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in normal controls. *Psychother. Psychosom.* 46, 122–126.
<https://doi.org/10.1159/000287972>
- Tanaka, T., Kishimoto, T., 2014. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol. Res.* 2, 288–294. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0022>
- Thau, L., Sharma, S., 2019. Physiology, Cortisol, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., Chrousos, G.P., 2000. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J.M., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Perreault, L., Purnell, J., Rebar, R., Singer, F., Trence, D.L., Vinik, A., Wilson, D.P. (Eds.), Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
- Tsoumalis, G., Tsatsoulis, A., 2007. Ontogenesis and Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Dis. Thyroid Child. Adolesc.* 11, 1–24.
<https://doi.org/10.1159/000098002>
- Tuimala, R., Kauppila, A., Haapalahti, J., 1976. ACTH levels in amniotic fluid during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 83, 853–856.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1976.tb00759.x>
- Tutdibi, E., Hunecke, A., Lindner, U., Monz, D., Gortner, L., 2012. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor. *J. Perinat. Med.* 40, 527–532. <https://doi.org/10.1515/jpm-2011-0204>
- Ulrich-Lai, Y.M., Herman, J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 397–409.
<https://doi.org/10.1038/nrn2647>

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Velegrakis, A., Sfakiotaki, M., Sifakis, S., 2017. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth (Review). *Biomed. Rep.* 7, 115–122.
<https://doi.org/10.3892/br.2017.930>
- Vogl, S.E., Worda, C., Egarter, C., Bieglmayer, C., Szekeres, T., Huber, J., Husslein, P., 2006. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 113, 441–445.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00865.x>
- Wadhwa, P.D., Sandman, C.A., Chicz-DeMet, A., Porto, M., 1997. Placental CRH modulates maternal pituitary adrenal function in human pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 814, 276–281. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb46163.x>
- Warren, W.B., Goland, R.S., Wardlaw, S.L., Stark, R.I., Fox, H.E., Conwell, I.M., 1990. Elevated maternal plasma corticotropin releasing hormone levels in twin gestation. *J. Perinat. Med.* 18, 39–44.
<https://doi.org/10.1515/jpme.1990.18.1.39>
- Weinhold, B., Bader, A., Poli, V., R  ther, U., 1997. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. *Biochem. J.* 325 (Pt 3), 617–621. <https://doi.org/10.1042/bj3250617>
- White VanGompel, E., Main, E.K., Tancredi, D., Melnikow, J., 2018. Do provider birth attitudes influence cesarean delivery rate: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 18. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1756-7>
- WHO | WHO statement on caesarean section rates [WWW Document], n.d. . WHO. URL
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/ (accessed 6.21.19).
- Winkler, M., Kemp, B., Fischer, D.C., Maul, H., Hlubek, M., Rath, W., 2001. Tissue concentrations of cytokines in the lower uterine segment during preterm parturition. *J. Perinat. Med.* 29, 519–527.
<https://doi.org/10.1515/JPM.2001.072>
- Xiong, F., Zhang, L., 2013. Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Developmental Programming of Health and Disease. *Front. Neuroendocrinol.* 34, 27–46. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.11.002>

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T.P., Sahebkar, A., 2017. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 16, 1057–1072.
<https://doi.org/10.17179/excli2017-480>
- Zanardo, V., Soldà, G., Trevisanuto, D., 2006. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 95, 52–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.06.022>
- Zaretsky, M.V., Alexander, J.M., Byrd, W., Bawdon, R.E., 2004. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet. Gynecol.* 103, 546–550.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114980.40445.83>
- Αρχές κλινικής χημείας και μοριακής διαγνωστικής, n.d. . Εκδόσεις Συμμετρία. URL <https://www.simmetria.gr/product/arxes-klinikis/> (accessed 8.31.19).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

"Investigating Stress Response during Vaginal Delivery and Elective Cesarean Section through Assessment of Levels of Cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)."

Kiriakopoulos, Nikolaos; Grigoriadis, Sokratis; Maziotis, Evangelos; Philippou, Anastasios; Rapani, Anna; Giannelou, Polina; Tsioulou, Petroula; Sfakianoudis, Konstantinos; Kontogeorgi, Adamantia; Bakas, Panagiotis; Mastorakos, George; Koutsilieris, Michael; Simopoulou, Mara. 2019.

Journal of Clinical. Medicine 8, no. 8: 1112.

Impact Factor: 5.688

Ετεροαναφορές: 1

Masukume G, Khashan AS, Morton SMB, Baker PN, Kenny LC, McCarthy FP. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. PLoS One. 2019 Oct 30;14(10):e0223856. doi: 10.1371/journal.pone.0223856. PMID: 31665164; PMCID: PMC6821069.