

ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΡΑΚΗΣ .

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Καθ . Γ . ΜΑΡΟΥΛΗΣ .

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΠΕΙΛΟΥΜΕΝΟΥ
ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

ΥΠΟ

ΓΑΒΡΙΗΛ Θ . ΣΟΙΛΕΜΕΤΖΙΔΗ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2007 .

Ευχαριστώ θερμά το σεβαστό ομότιμο Καθηγητή κύριο Π .
Αναστασιάδη τον Καθηγητή κύριο Γ. Μαρούλη , τον αναπληρωτή Καθηγητή
Β. Λυμπέρη και την λέκτορα Μ . / Γ . κ. Κουτλάκη για την πολύτιμη
συμβολή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σκοπός της μελέτης	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
Ανατομία της Μήτρας και του Τραχήλου	9
Εμβρυοπλακουντιακή μονάδα	11
Πρώιμη Εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία	16
Πλακουντιακή κυκλοφορία	20
Κυκλοφοριακό σύστημα του Εμβρύου	23
Φυσιολογία του Πλακούντα	24
Μεταβολισμός του Αζώτου	27
Υδατάνθρακες	27
Λιποειδή	27
Πυρηνικά οξέα	28
Ηλεκτρολύτες	28
Βιταμίνες	28
Ανοσολογική προστασία του Εμβρύου	29
Ενδοκρινική λειτουργία του Εμβρύου	31
Αμνιακό υγρό	36
ΕΜΒΡΥΟ	46
Φυσιολογία του Εμβρύου	47
Γαστρεντερικό σύστημα	49
Ενδοκρινική λειτουργία του Εμβρύου	51
Αναπνευστική λειτουργία του Εμβρύου	52
Εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις	52

Λειτουργία του ουροποιητικού	53
Λειτουργία του νευρικού	54
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ	55
τεχνικές για την εκτίμηση της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου	55
Μέθοδοι παρακολούθησης του Εμβρύου	56
Εκτίμηση του αριθμού των σκιρτημάτων του κυήματος	56
Δοκιμασία με επιβάρυνση	58
Δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση	59
Βιοφυσικό προφίλ	61
Τροποποιημένο βιοφυσικό προφίλ	63
Μέτρηση της ροής του αίματος της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler	63
ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	65
Πλακουντιακό Γαλακτογόνο	66
Οιστρογόνα	66
Μεταβολισμός των οιστρογόνων κατά την διάρκεια της κύησης	67
Βιολογική δράση των οιστρογόνων κατά την διάρκεια της κύησης	68
Οιστριόλη	68
Αμνιοσκόπηση	69
Υποξία και Εμβρυϊκή δυσχέρεια	69
Δημιουργία και κλινική σημασία της Εμβρυϊκής ωξέωσης	73
Αξίωμα της κλιμακούμενης υποξίας	76
Εμβρυϊκή δυσχέρεια και τρόπος αποπεράτωσης του τοκετού	77
Apgar score και εμβρυϊκή δυσχέρεια	77

ΕΙΔΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	78
Ορισμός	78
Εκτίμηση της διάρκειας της κύησης	78
Συχνότητα	80
Διάγνωση του πρόωρου τοκετού	82
Εμπλοκή μικροβιακών παραγόντων	82
Συσχέτιση ενζύμων και προτεϊνών με τον πρόωρο τοκετό	84
Η αξία της συστηματικής παρακολούθησης της εγκυμοσύνης	85
Μηχανισμοί προστασίας του οργανισμού της Εγκύου	86
Παθήσεις της Εγκύου που συνδέονται με πρόωρο τοκετό	89
Κοινωνικοοικονομική κατάσταση της εγκύου και πρόωρος τοκετός	90
Κάπνισμα και πρόωρος τοκετός	90
Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με πρόωρο τοκετό	90
Συσχέτιση ενδομήτριας ή εξωμήτριας φλεγμονής και πρόωρου τοκετού	93
Σε ποιες περιπτώσεις γίνεται προσπάθεια αναστολής του πρόωρου τοκετού	94
Περιγεννητική νοσηρότητα του Εμβρύου	95
Αντενδείξεις για πρόληψη του πρόωρου τοκετού	96
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ .	97
Θειϊκό Μαγνήσιο	98
Αιθανόλη	98
Ριτοδρίνη –ανταγωνιστές ουρικής τρυψίνης ,ερυθρομυκίνη, ινδομεθακίνη , νιμεδουλίνη , νιφεδιπίνη , atociban.	99
Υλικό και Μέθοδος	101
Αποτελέσματα	102

Συζήτηση	103
Συμπέρασμα	107
Περίληψη	108
Summary	109
Πίνακες	110
Εικόνες	124
Βιβλιογραφία	130

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επιδημιολογίας των πρόωρων τοκετών που έλαβαν χώρα στην περιοχή της Θράκης στην Μαιευτική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης στο διάστημα 12 ετών .

Καθώς επίσης και η περιγεννητική και μητρική θνησιμότητα .

Α . ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.

Η μήτρα , ένα μυώδες όργανο σε σχήμα αναστραμμένου αχλαδιού , είναι τοποθετημένη βαθειά μέσα στη μικρή πύελο μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ορθού .

Στην άτοκο γυναίκα έχει μήκος περίπου 7 – 8 εκ . και εγκάρσια διάμετρο περίπου 4 εκ .

Από το άνω τμήμα της μήτρας εκπορεύονται οι στρόγγυλοι σύνδεσμοι , που εκτείνονται προς τα πλάγια της πυέλου και καταλήγουν στα μεγάλα χείλη του αιδοίου , και αμέσως πίσω οι σάλπιγγες , που φέρονται προς τα πίσω και πλάγια και καταλήγουν με το κροσσωτό τους πέρας στην οπίσθια πλευρά των πλατέων συνδέσμων .

Παράλληλα και πίσω από τις σάλπιγγες πορεύονται οι ίδιοι σύνδεσμοι των ωοθηκών .

Προς τα κάτω και από την οπίσθια όψη της μήτρας στο ύψος του ισθμού εκπορεύονται ινώδη στηρίγματα της μήτρας , οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι , που καταλήγουν στο περίοστεο του ιερού οστού και καλύπτονται από πτυχές του περιτοναίου.

Πυθμένας της μήτρας καλείται το τμήμα , που βρίσκεται πάνω από το επίπεδο εισόδου των σαλπίγγων της μήτρας , ενώ το κυρίως σώμα είναι το τμήμα της μήτρας , που βρίσκεται μεταξύ του επιπέδου εισόδου των σαλπίγγων και του ισθμού .

Ο ισθμός αποτελεί μία στενή λωρίδα της μήτρας , πλάτους 0.5 εκ . , που ενώνει το σώμα με την ενδοπυελική μοίρα του τραχήλου.

Η μήτρα είναι συνήθως σε πρόσθια θέση ή κλίση , με τον επιμήκη άξονά της σε ορθή σχεδόν γωνία σε σχέση με τον επιμήκη άξονα του κόλπου , έτσι που ο πυθμένας της μήτρας βρίσκεται πλησιέστερα προς το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και πάνω σχεδόν από της ουροδόχου κύστης .

Η πρόσθια θέση είναι το αποτέλεσμα της πρόσθιας κάμψης του σώματος και του τραχήλου , με την έννοια ότι το σώμα σχηματίζει αμβλεία με τον τράχηλο , του οποίου ο επιμήκης άξονας σχηματίζει επίσης αμβλεία γωνία με τον επιμήκη άξονα του κόλπου .

Στο ένα περίπου τρίτο των περιπτώσεων η μήτρα είναι σε οπίσθια θέση η οπίσθια κλίση και κάμψη , κατά την οποία οι προς τα εμπρός αμβλείες γωνίες μεταξύ των αξόνων κόλπου και τραχήλου .

Αποτέλεσμα της ανώμαλης αυτής θέσης είναι ότι το σώμα της μήτρας εγκλωβίζεται στο οπίσθιο δουλγάσειο και ότι το έξω τραχηλικό στόμιο βλέπει προς τα εμπρός και συνεπώς απομακρύνεται από την συλλογή του σπέρματος στον οπίσθιο κολπικό θόλο με προβλήματα γονιμότητας .

Η μήτρα καλύπτεται στο σύνολό της από περιτόναιο με εξαίρεση το πρόσθιο κάτω τμήμα της , που καλύπτεται από την ουροδόχο κύστη.

Το περιτόναιο της μήτρας συνεχίζεται προς τα πλάγια με το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του περιτοναίου των πλατέων συνδέσμων της μήτρας .

Κατά την εγκυμοσύνη , η μήτρα διευρύνεται ενεργητικά με την επίδραση των οιστρογόνων , και το βάρος της αυξάνει από 30 – 40 γραμ . σε 1 κιλό περίπου .

Οι συνηθέστεροι από τους καλοήθεις όγκους της μήτρας είναι τα ινομυώματα , ενώ ο καρκίνος του σώματος είναι το ίδιο συχνός με τον καρκίνο του τραχήλου .

Η αιματική παροχή εξασφαλίζεται κυρίως από την μητρίαία αρτηρία (τελικό κλάδο της υπογάστριας ή έσω λαγονίου αρτηρίας) , με κλάδους προς την άνω τραχηλική περιοχή , το σώμα και τον πυθμένα της μήτρας , ενώ μερικοί τελικοί κλάδοι αναστομώνονται με κλάδους των ωοθηκικών αρτηριών .

Η νεύρωση στο σώμα της μήτρας παρέχεται από τις ιερές ρίζες.

ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ .

Α . Ο ΠΛΑΚΟΥΣ ,ΟΙ ΥΜΕΝΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ Ο ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ

Το γονιμοποιημένο ωάριο μετά από 72 ώρες φτάνει στην ενδομητρική κοιλότητα ενώ αποτελείται από 58 κύτταρα (από τα οποία τα 5 - η εμβρυοβλάστη - θα διαπλάσουν το έμβρυο , ενώ τα υπόλοιπα 53 - η τροφοβλάστη - θα διαπλάσουν τον πλακούντα και τους υμένες του εμβρύου) και περνά μέσα στο ενδομήτριο , με την έκκριση ιστολυτικών ενζύμων από την τροφοβλάστη.

Η τροφοβλάστη , αμέσως μετά την εμφύτευσή της στο ενδομήτριο , διαφοροποιείται σε δύο στιβάδες : την κυτταροτροφοβλάστη εσωτερικά , που αποτελείται από μεγάλα στρογγυλά κύτταρα (κύτταρα του Langhans) , και τη συγκυτιακή τροφοβλάστη εξωτερικά .

Στο συγκύτιο παρατηρούνται πολλά κενοτόπια , που έχουν την τάση να συνενωθούν για να σχηματίσουν αυλάκια τα οποία αποτελούν τους πρωτογενείς μεσολάχιους χώρους , στους οποίους εισέρχεται φλεβικό αίμα , από τα διακριτά άκρα των μητρικών φλεβιδίων , που φτάνουν στο φθαρτό .

Αυτό γίνεται τη 14^η με 15^η ημέρα .

Παράλληλα , από την 9^η ως την 20^η ημέρα περίπου ο τροφοβλαστικός ιστός παρουσιάζει πολύ μεγάλη αναπλαστική δραστηριότητα , ακτινοειδείς προσεκβολές , που ονομάζονται λάχνες .

Οι λάχνες αυτές εισχωρούν μέσα στο φθαρτό μέχρι τη βασική του στιβάδα , όπου άλλες προσφύονται και παίζουν ρόλο στηρικτικό για το κύημα (προσφυτικές λάχνες) και άλλες παραμένουν ελεύθερες και προορίζονται για τη διατροφή του εμβρύου (τροφικές λάχνες) .

Σε ένα αρχικό στάδιο οι λάχνες αποτελούνται μόνο από τροφοβλαστικό ιστό και ονομάζονται πρωτογενείς , αργότερα αποκτούν στο κέντρο τους μεσεγγυματικό υπόστρωμα και ονομάζονται δευτερογενείς και σε ένα προχωρημένο στάδιο αποκτούν αγγείωση και αποτελούν τις τριτογενείς ή οριστικές λάχνες .

Στην εξέλιξη της κύησης , οι τριτογενείς λάχνες παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους πολλαπλές μικρολάχνες .

Καθώς μεγαλώνει το κύημα που στο σύνολό του είναι ένας σφαιρικός σχηματισμός , ξεφεύγει από την ενδοφθαρτική ανάπτυξη και προβάλλει πλέον όλο και περισσότερο μέσα στην ελεύθερη μητρική κοιλότητα , που αυξάνεται προοδευτικά με την εξέλιξη της κύησης .

Από τη στιγμή αυτή , οι λάχνες του χορίου , που ήταν σχηματισμένες μέσα στο φθαρτό , αρχίζουν να ατροφούν και εξακολουθούν να παραμένουν μόνον αυτές που αντιστοιχούν στον πόλο του κυήματος , που έχει δημιουργήσει συνάψεις με την αντίστοιχη θέση του φθαρτού .

Έτσι σιγά – σιγά η εξωτερική επιφάνεια του κυήματος διακρίνεται σε δύο μοίρες : τη λαχνωτή , που αντιστοιχεί στη θέση πρόσφυσής του ,

και την άλαχνη , που αντιστοιχεί στην επιφάνεια που βρίσκεται μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα (λαχνωτό και άλαχνο χώρο) .

Με τις εξελίξεις αυτές μεταβάλλονται και οι σχέσεις όχι μόνο του κυήματος (χορίου) αλλά και του φθαρτού , ο οποίος αντίστοιχα με την πρόσφυση του κυήματος λέγεται βασικός φθαρτός , αντίστοιχα με το τμήμα του εμβρύου που αναπτύσσεται μέσα στην κοιλότητα της μήτρας λέγεται θυλακοειδής , ενώ το τμήμα που καλύπτει την υπόλοιπη ενδομητρική επιφάνεια , λέγεται γνήσιος φθαρτός .

Κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης , όλες οι μοίρες του φθαρτού ατροφούν βαθμιαία , εκτός από το βασικό .

Μέχρι τον 3^ο με 4^ο μήνα , όλες οι λάχνες του λαχνωτού χορίου ατροφούν , ενώ αντίστοιχα προς το βασικό φθαρτό αναπτύσσονται διακλαδιζόμενες και παρουσιάζουν προοδευτική ωρίμανση , ώστε στο σύνολό τους να σχηματίζουν τον ώριμο πλακούντα .

Ο πλακούς ολοκληρώνεται ανατομικά και λειτουργικά γύρω στην 13^η εβδομάδα της κύησης .

Αρχικά , είναι πολύ πιο μεγάλος από το έμβρυο και αναπτύσσεται σε πάχος και έκταση μέχρι τη 16^η – 18^η εβδομάδα της κύησης και στην συνέχεια μόνο σε έκταση .

Τον οριστικό αριθμό των κοτυληδόνων του τον αποκτά από την 12^η εβδομάδα της κύησης και στην συνέχεια οι λάχνες αυξάνουν τη διακλάδωσή τους σε μικρολάχνες .

Στο τέλος της κύησης , η σχέση πλακούς - έμβρυο αναστρέφεται προς όφελος του εμβρύου , ώστε να εκφράζεται με την σχέση 1 / 6 .

Όσον αφορά την έκταση της επιφάνειας της μήτρας , που καταλαμβάνει ο πλακούς , κατά το τέλος της κύησης αυτή αντιστοιχεί στο 1 / 3 περίπου της εδομητρικής επιφάνειας .

Ο πλακούς είναι ένα στρογγυλό η ελλειψοειδές δισκίμορφο όργανο , διαστάσεων 15 X 20 cm , στις μεγαλύτερες διαμέτρους του , και πάχος 2 – 2,5 cm .

Το βάρος του κυμαίνεται από 450 – 600 g και ο όγκος του υπολογίζεται σε $490 \pm 31,4 \text{ cm}^3$ στο τέλος της κύησης .

Ένα ποσοστό 40 % περίπου από τον όγκο του οφείλεται στο μεσολάχνιο χώρο

Περιγραφικά , ο πλακούς παρουσιάζει δύο επιφάνειες , την εμβρυϊκή και την μητρική .

Η μητρική επιφάνεια είναι λοβωτή και χωρίζεται με αυλάκια σε 10 – 38 λοβούς , τις μητρικές κοτυληδόνες .

Οι μητρικές αυτές κοτυληδόνες υποδιαιρούνται σε 200 περίπου εμβρυϊκές κοτυληδόνες , που είναι οι πιο μικρές μακροσκοπικά υποδιαιρέσεις του πλακούντα .

Κάθε εμβρυϊκή κοτυληδόνα αντιστοιχεί σε μια κεντρική λάχνη με τις διακλαδώσεις της , τις μικρολάχνες .

Σε κάθε κοτυληδόνα που καλύπτεται από το φθαρτό (και ονομάζεται μητρική κοτυληδόνα) , μπορεί να είναι ορατή μια μικρή εμβάθυνση έκτασης 0,5 – 2 cm² , που αντιστοιχεί στην είσοδο των μητρικών σπειροειδών αρτηριδίων στον πλακούντα .

Αντίστοιχα προς τα αυλάκια , που χωρίζουν τις μητρικές κοτυληδόνες , υπάρχουν διαφράγματα , τα οποία αποφράσσουν μερικά μόνο το μεσολάχνιο χώρο .

Επίσης, αντίστοιχα με κάθε κοτυληδόνα υπάρχει και μια σπειροειδής αρτηρία, που διακλαδίζεται σε λεπτούς κλάδους, για τις εμβρυϊκές λάχνες, ώσπου να φτάσει να αγγειώσει με πολύ λεπτά τριχοειδή τις μικρολάχνες.

Τα αρτηρίδια αυτά δεν αναστομώνονται μεταξύ τους ούτε ακόμα και στην ίδια την λάχνη.

Η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα είναι στιλπνή και καλύπτεται από το άμνιο.

Έχει ένα μεταλλικό ερυθροκύανο χρώμα και κάτω από το άμνιο, που είναι διαφανές, φαίνονται οι διακλαδώσεις των πλακουντιακών αγγείων, στις οποίες αποσχίζονται τα ομφαλικά αγγεία, αμέσως μετά την πρόσφυση του ομφαλίου χώρου στον πλακούντα.

Η θέση εισόδου του ομφαλίου λώρου στον πλακούντα είναι άλλοτε κεντρική και άλλοτε περιφερική.

Ορισμένες φορές εισέρχεται στον πλακούντα κατευθείαν από την περιφέρεια του, αφού πορευθεί μεταξύ του άμνιου και του χορίου (υμενική έκφυση).

Καθώς προχωρά η κύηση και ωριμάζει ο πλακούς, τα μικρά αγγεία διασταυρώνονται κάτω από το άμνιο και δίνουν μια όψη τετραγωνισμένου ψηφιδωτού.

Η ψηφιδωτή αυτή εμφάνιση πρωτοπαρουσιάζεται μεταξύ 35^{ης} και 37^{ης} εβδομάδας της κύησης και αποτελεί ένδειξη ωριμότητας του εμβρύου.

Άλλοτε, στην επιφάνεια αυτή εμφανίζονται λευκές πλάκες, που οφείλονται σε υποχοριακή ίνωση.

Στην εμβρυϊκή αυτή επιφάνεια του πλακούντα και προς την περιφέρειά του, πολλές φορές αναγνωρίζεται το υπόλειμμα του ομφαλικού κυστιδίου, που μοιάζει με αγγειακό σάκο διαμέτρου 3 – 5 cm.

Ακόμα, στη θέση της πρόσφυσης του ομφαλίου λώρου μπορεί να εμφανιστεί ένας πόρος, που παριστάνει το εμβρυϊκό υπόλειμμα της αλλαντοΐδας.

Κάτω από ορισμένες παθολογικές ή περιβαλλοντικές ή ιδιοσυστασιακές καταστάσεις, το μέγεθος του πλακούντα μπορεί να ξεπερνά κατά πολύ το φυσιολογικό (2.000 g), λόγω αντισταθμιστικής ανάπτυξης του.

Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν το διαβήτη, τη σύφιλη, τις χρόνιες αναιμίες, τη διαβίωση σε μεγάλο υψόμετρο, την εμβρυϊκή ερυθροβλάσωση από ασυμβατότητα στον παράγοντα Rhesus, μεγαλόσωμες έγκυες κ.ά.

Η προεκλαμψία, αντίθετα, αποτελεί ένα χαρακτηριστικό αίτιο μικρότερου πλακούντα.

Ιστολογικά, ο πλακούς αποτελείται από μητρογενή και εμβρυογενή στοιχεία.

Το μητρογενές τμήμα του πλακούντα καλύπτει τη μητρική του επιφάνεια και αποτελείται από τη συμπαγή και τη σπογγώδη στιβάδα του φθαρτού (ενδομητρίου).

Το εμβρυογενές τμήμα του πλακούντα αποτελείται από το χόριο και το άμνιο.

Από αυτά, το χόριο σχηματίζεται από δύο πέταλα, το εσωτερικό, που προέρχεται από το πρωτογενές μεσόδερμα και έρχεται σε επαφή με το άμνιο, και το εξωτερικό πέταλο, που προέρχεται από την τροφοβλάστη.

Το χόριο , αντίστοιχα με την θέση του πλακούντα , σχηματίζει το χοριακό πέταλο , και προεκβάλλουν προς το φθαρτό οι χοριακές λάχνες , που αναφέρθηκαν προηγούμενα.

Το άλαχνο χόριο αποτελείται από τέσσερις στιβάδες :

(α) Την κυτταρική στιβάδα από ινοβλάστες ,

(β) τη δικτυωτή στιβάδα , που αποτελείται από ινοβλάστες και κύτταρα του Hofbauer , τα οποία βρίσκονται μέσα σε δικτυωτό σχηματισμό ,

(γ) την ψευδοβασική μεμβράνη και

(δ) την τροφοβλαστική στιβάδα , που αποτελείται από τροφοβλαστικά κύτταρα διατεταγμένα σε 2 – 10 στοίχους .

Το άμνιο προέρχεται από το πρωτογενές μεσόδερμα και αρχικά καλύπτει τη ραχιαία επιφάνεια του εμβρύου.

Στη συνέχεια , παρακολουθεί την κοιλιακή κάμψη του εμβρύου , του οποίου καλύπτει όλη την εξωτερική επιφάνεια του σώματος του .

Ύστερα από την κάλυψη του ομφαλίου λώρου καλύπτει την εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα , από όπου στη συνέχεια μεταβαίνει στον εμβρυϊκό σάκο, του οποίου σχηματίζει το εσωτερικό πέταλο .

Σε όλη του την έκταση το άμνιο συνάπτεται χαλαρά με το χόριο .

Το άμνιο με το χόριο αφορίζουν την αμνιακή κοιλότητα , μέσα στην οποία βρίσκονται το έμβρυο , ο ομφάλιος λώρος και το αμνιακό υγρό .

Για το άμνιο , παλαιότερα επιστεύετο ότι είναι μια απλή επιθηλιακή μεμβράνη , ενώ τελευταία αποδείχθηκε ότι έχει μια πολύ σύνθετη κατασκευή και ότι ασκεί πολλαπλές και ζωτικής σημασίας λειτουργίες .

Πιο συγκεκριμένα , το άμνιο αποτελείται από πέντε στιβάδες , που από μέσα προς τα έξω είναι :

(α) η επιθηλιακή που αποτελείται από κυβοειδή κύτταρα ,

(β) η βασική μεμβράνη ,

(γ) η συμπαγής στιβάδα , που δεν έχει κύτταρα και έρχεται σε στενή επαφή με την προηγούμενη ,

(δ) η ινοβλαστική , στιβάδα που αποτελείται από ινοβλάστες και κύτταρα του Hofbauer , που βρίσκονται μέσα σε ένα πυκνό δίκτυο και

(ε) η σπογγώδης , στιβάδα , που αποτελείται από υπολείμματα του έξω εμβρυϊκού κοιλώματος .

Το άμνιο δεν έχει δική του αγγείωση και νεύρωση αν και μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν αντίθετες απόψεις .

Τα αγγεία και νεύρα του χορίου είναι , κατά κύριο λόγο υπεύθυνα να αγγειώσουν τις χοριακές λάχνες του πλακούντα

Στην περιοχή του άλαχνου χορίου , αντίθετα , μετά τη 13^η εβδομάδα , ισχύουν τα όσα αναφέρθηκαν για το άμνιο .

Ο ομφάλιος λώρος ενώνει το έμβρυο με τον πλακούντα .

Το μήκος του κυμαίνεται από 30- 120 cm , με μέσο μήκος 50 cm και η διάμετρος του είναι 1 - 2 cm .

Περιέχει μια ιξώδη μάζα , τη βαρθώνιο πηκτή , η οποία διασχίζεται από τις δύο ομφαλικές αρτηρίες και την ομφαλική φλέβα .

Σε ποσοστό 90% οι ομφαλικές αρτηρίες εκφύονται από την έσω λαγόνιο αρτηρία και εμφανίζουν σπειροειδή διαδρομή μέσα στον ομφάλιο λώρο και στη συνέχεια αιματώνουν η κάθε μια το μισό πλακούντα .

Η ομφαλική φλέβα έχει αρτηριακό αίμα (πλούσιο σε O₂ και θρεπτικές ουσίες) και το μεταφέρει από τον πλακούντα στην πυλαία φλέβα και το φλεβικό πόρο του Arandí , από όπου φτάνει στην κάτω κοίλη φλέβα .

Σε σπανιότερες περιπτώσεις η διάπλαση του ομφαλίου λώρου δεν ολοκληρώνεται , οπότε το έμβρυο βρίσκεται κυριολεκτικά καθηλωμένο στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα .

Η κατάσταση αυτή συνυπάρχει κατά κανόνα με ομφαλοκήλη και οδηγεί σε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου.

Άλλες σημαντικές ανωμαλίες του ομφαλίου λώρου είναι οι αγγειακοί κίρσοι , οι αγγειακοί ψευδοκόμβοι και κυρίως η απουσία της μίας ομφαλικής αρτηρίας .

Η τελευταία αυτή ανωμαλία της διάπλασης του ομφαλίου λώρου παρατηρείται συχνότερα σε δίδυμες κήσεις και συνυπάρχει σε αυξημένο ποσοστό με τρισωμίες , διαβήτη , ατρησία του οισοφάγου , ατρησία του πρωκτού , ανωμαλίες της διάπλασης του ουροποιητικού συστήματος , μεσοκοιλιακή επικοινωνία , σύνδρομο του Meckel και το σύνδρομο της θαλιδομίδης .

Η ΠΡΩΙΜΗ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία εγκαθίστανται μετά από την 12^η εβδομάδα της κύησης, ως αποτέλεσμα μιας σειράς ανατομικών διαφοροποιήσεων.

Έπειτα από τη διαφοροποίηση του ωού σε τροφοβλάστη και εμβρυοβλάστη, ακολουθεί ο διαχωρισμός της τελευταίας στο έσω και έξω βλαστικό δέρμα, όπως αναφέρθηκε ήδη.

Από το έξω βλαστικό δέρμα μεταναστεύουν κύτταρα τα οποία επαλείφουν την τροφοβλάστη και αφορίζουν τον πρωτογενή ή αρχέγονο λεκιθικό ασκό.

Μια άλλη ομάδα κυττάρων παρεμβάλλεται μεταξύ της τροφοβλάστης και του πρωτογενούς λεκιθικού ασκού.

Η κυτταρική αυτή μάζα εμφανίζει αρχικά μικροκοιλότητες, οι οποίες συνενούμενες σχηματίζουν το έξω εμβρυϊκό ή έξω σπλαχνικό κοίλωμα.

Άλλη ομάδα κυττάρων από το έσω βλαστικό δέρμα μεταναστεύει και πολλαπλασιάζεται μεταξύ τους έξω σπλαχνικού κοιλώματος και του πρωτογενούς λεκιθικού ασκού, ο οποίος έτσι σμικρύνεται και σχηματίζει το δευτερογενές λεκιθικό ασκό.

Παράλληλα, η σχηματισθείσα από την δεύτερη εβδομάδα αμνιακή κοιλότητα διευρύνεται με την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ με την πλευρική και κεφαλουραία πτύχωσή του συμπιέζει το δευτερογενή λεκιθικό ασκό, μετατρέποντας το κεντρικό τμήμα του σε λεκιθικό πόρο, ενώ ο λεκιθικός ασκός καθίσταται ένα περιφερικό εξάρτημα του εμβρύου.

Ο λεκιθικός ασκός ευρίσκεται σε επικοινωνία με το μέσο έντερο μέχρι την 5^η εβδομάδα της κύησης, οπότε και η επικοινωνία αυτή διακόπτεται.

Στην συνέχεια, ο λεκιθικός ασκός εκφυλίζεται, ενώ ο πόρος ενσωματώνεται στον πρωτογενή ομφάλιο λώρο.

Παράλληλα, η αμνιακή κοιλότητα, κατά την 12^η εβδομάδα, καταλαμβάνει ολόκληρη την ενδομητρική κοιλότητα εξαφανίζοντας το έξω εμβρυϊκό ή σπλαχνικό κοίλωμα, που ενσωματώνεται στο χοριακό πέταλο των εμβρυϊκών υμένων.

Μέχρι την περίοδο αυτή, οι κορυφές των σπειροειδών αρτηριδίων της μητριάας αρτηρίας είναι αποφραγμένες από βύσματα τροφοβλαστικού ιστού και ο ήδη διαμορφωμένος μεσολάχνιος χώρος λούζεται κυριολεκτικά από διαυγές υγρό, που είναι διήθημα πλάσματος και εκκρίσεις ενδομητρικών αδένων.

Τα σπειροειδή αρτηρίδια, στη συνέχεια διευρύνονται προοδευτικά και περί τη 12^η εβδομάδα τα τροφοβλαστικά βύσματα χαλαρώνουν και εκτοπίζονται, επιτρέποντας έτσι την ελεύθερη αιματική ροή στο μεσολάχνιο χώρο.

Ο μεσολάχνιος χώρος, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, είναι ένας σχισμοειδής χώρος, που αφορίζεται από τη συγκυτιακή τροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό.

Μέσα στο μεσολάχνιο χώρο ρέει το μητρικό αίμα, που περιλούζει τις ελεύθερες λάχνες, χωρίς να αναμιγνύεται το αίμα των δύο κυκλοφοριών.

Κατά τη 14^η εβδομάδα της κύησης παρατηρήθηκε η ύπαρξη αιματικής ροής του τύπου της φλεβικής κυκλοφορίας, δηλαδή μεσολάχνια ροή με παράλληλη απότομη και αξιόλογη αύξηση της συστολικής ταχύτητας ροής και εμφάνιση πανδιαστολικών συχνοτήτων στις ομφαλικές αρτηρίες.

Θεωρητικά, η αντίσταση της αιματικής ροής και η ποικιλία της μορφής των κυματομορφών της ταχύτητας ροής αντανακλούν τις μεταβολές της αντίστασης του περιφερικού αγγειακού δικτύου.

Αυτές οι μεταβολές πιθανολογείται ότι αντανακλούν σε ένα αιφνίδιο άνοιγμα των τριχοειδών των λαχνών ή μια συγχώνευση μεταξύ των αγγείων των λαχνών και των εμβρυϊκών αγγείων.

Στο μεταξύ, η πλακουντιακή αγγειογένεση έχει αρχίσει από την 5^η εβδομάδα, ώστε 4 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση των διαστολικών συχνοτήτων οι χοριακές λάχνες να διαθέτουν καλά σχηματισμένα αγγεία.

Ο αριθμός και η έκταση των λαχνών που καταλαμβάνονται από αυτά τα αγγεία αυξάνονται αξιόλογα μεταξύ 10^{ης} - 17^{ης} εβδομάδας.

Αν και οι προοδευτικές αγγειακές μεταβολές της αγγείωσης των λαχνών πρέπει να έχουν εξαιρετική επίδραση στη βαθμιαία μείωση της αντίστασης της αιματικής ροής στην ομφαλική κυκλοφορία, η εμφάνιση των τελεδιαστολικών συχνοτήτων συνυπάρχει με αξιόλογη αύξηση της ταχύτητας της αιματικής ροής στις μητριάιες αρτηρίες, με την παρουσία συνεχούς μεσολάχνιας ροής.

Η εγκατάσταση της μεσολάχνιας κυκλοφορίας στην αρχή του 2^{ου} τριμήνου μπορεί επίσης να σχετίζεται με μεταβολές των πιέσεων μεταξύ της μητριάιας κυκλοφορίας και του μεσολάχνιου χώρου ή με μεταβολές των αερίων του αίματος και των μεταβολιτών, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις ειδικές ιδιότητες των πλακουντιακών αγγείων και, κατά συνέπεια, την εμφάνιση των τελοδιασταλτικών συχνοτήτων στην ομφαλική κυκλοφορία.

Η ωρίμανση των λαχνών γίνεται προοδευτικά, όπως αναφέρθηκε, έτσι ώστε η λειτουργική και ανατομική ολοκλήρωση του πλακούντα να συμβεί γύρω στην 13^η εβδομάδα.

Η αρχική διατροφή του εμβρύου είναι ιστοτροφική, με διάχυτη, η οποία γίνεται μέσω του έξω σπλαχνικού κοιλώματος και του λεκιθικού ασκού.

Στην συνέχεια, η διατροφή είναι του τύπου της αιμοτροφικής, η οποία συντελείται μέσω του πλακούντα.

Η πλακουντιακή μεταβίβαση θρεπτικών ουσιών πιθανότατα αρχίζει από την 3^η - 4^η εβδομάδα μετά από την σύλληψη, όταν αρχίζει η αιματική κυκλοφορία στο έμβρυο, χωρίς να υπάρχει αιματική ροή στο μεσολάχνιο χώρο.

Πρέπει να τονιστεί, όμως, ιδιαίτερα ότι πριν από τη 12^η εβδομάδα της κύησης η κύρια οδός διατροφής είναι διαμέσου του σπλαχνικού κοιλώματος.

Σήμερα, με τη βοήθεια των εξελιγμένων τεχνικών της διακολπικής υπερηχογραφίας, είμαστε σε θέση να προβούμε στη λήψη και μελέτη του υγρού του έξω σπλαχνικού κοιλώματος, μεταξύ της 4^{ης} και 11^{ης} εβδομάδας της κύησης.

Έτσι, καθίσταται δυνατή η πληρέστερη κατανόηση της φυσιολογίας του εμβρύου.

Το υγρό αυτό βρίσκεται στο μέγιστο της αύξησής του κατά την 7^η εβδομάδα .

Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα , η σύνθεση του υγρού του έξω σπλαχνικού κοιλώματος διαφέρει από εκείνη του αμνιακού υγρού και ποικίλλει κατά τις διάφορες ηλικίες της κύησης .

Το υγρό του έξω σπλαχνικού κοιλώματος παρουσιάζει αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεϊνικών ορμονών (hCG και προγεστερόνη) πλακουντιακής πρωτεΐνης - 14 (PP - 14) , δεσμευτικής πρωτεΐνης του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα, ενώ το αμνιακό υγρό στερείται αυτών των ουσιών .

Επίσης , τα μεταβολικά προϊόντα , ουρία , κρεατινίνη και χοληστερίνη , αθροίζονται στο υγρό του έξω σπλαχνικού κοιλώματος και όχι στο αμνιακό υγρό .

Η μόνη εξαίρεση αφορά την α - Feto - Protein , η οποία βρίσκεται σε συγκρίσιμα επίπεδα και στους δύο χώρους .

Οι διαφορετικές συγκεντρώσεις των μεγαλομοριακών ουσιών , στις δύο αυτές κοιλότητες , παρά τη στενή συνάφεια τους , θα μπορούσε να εξηγηθεί αν το άμνιο ήταν αδιαπέραστο από αυτές .

Η λειτουργία αυτή του έξω σπλαχνικού κοιλώματος με την άθροιση διαφοροποιητικών παραγόντων , κυτταροκινών , ορμονών και προϊόντων μεταβολισμού , προφυλάσσει το έμβρυο από τις δραστηρότατες αυτές ουσίες , σε μια περίοδο έντονων διεργασιών διαφοροποίησης και οργανογένεσης του .

Έπειτα από την εξάλειψη του έξω σπλαχνικού κοιλώματος, κατά την 12^η εβδομάδα , σημειώνεται μια έντονη αύξηση των πλακουντιακών και ενδομητρικών πρωτεϊνών στο αμνιακό υγρό (PP - 14 , IGFBP - 1 , PRL κ.λ.π.) .

Αυτή η μεταβολή συμπίπτει με την εμφάνιση της αιματικής ροής στο μεσολάχινο χώρο .

Οι μεταβολές αυτές οδηγούν στην εγκατάσταση μιας σχετικής υποξίας , που αποτελεί την προϋπόθεση για την ενεργοποίηση του πλακουντιακού γονιδίου .

Αυτό ισχύει προς το παρόν για το γονίδιο που αντιπροσωπεύει τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού επιθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor , VEGF) , του οποίου τα προϊόντα αυξάνονται στους πλακουντιακούς ινοβλάστες , όταν αναπτύσσονται σε υποξικό περιβάλλον .

Η ανάπτυξη και εξάλειψη του έξω σπλαχνικού κοιλώματος συμπίπτει επίσης χρονικά με την αύξηση και την μείωση της συγκέντρωσης της hCG στο πρώτο τρίμηνο , γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι ένας ιστός στενά σχετιζόμενος με το έξω σπλαχνικό κοίλωμα είναι η κύρια πηγή σύνθεσης hCG .

Το έξω σπλαχνικό κοίλωμα εμπλέκεται πιθανόν στην μεταβίβαση θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο , διαμέσου της κυκλοφορίας του λεκιθικού ασκού και της αλλαντοϊδας , από την 3^η εβδομάδα από την σύλληψη , όταν αρχίζει η εμβρυϊκή κυκλοφορία .

Οι A , B12 , E και φυλλικό οξύ βρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο υγρό του έξω σπλαχνικού κοιλώματος .

Πιθανόν ο χώρος αυτός να αποτελεί μια θέση αποθήκευσης των ουσιών αυτών, οι οποίες είναι απαραίτητες για σύνθεση DNA στο παραπλήσιο λεκιθικό ασκό και την τροφοβλάστη .

Η α - εμβρυϊκή - πρωτεΐνη (α - FP) , η οποία συντίθεται στο λεκιθικό ασκό μέχρι την 16^η εβδομάδα και από το εμβρυϊκό ήπαρ μετά

από την 6^η εβδομάδα , εμφανίζει ισορροπημένη κατανομή στο υγρό των δύο κοιλοτήτων .

Είναι το εμβρυϊκό ανάλογο της λευκωματίνης του ενήλικα , με την οποία έχει ομόλογη διαδοχή στο 39 % του μορίου της .

Η σύνθεση και των δύο αυτών ουσιών κατευθύνεται από το μακρό βραχίονα του χρωματοσώματος 4 .

Η βιολογική δράση της είναι όμοια με αυτή της λευκωλατίνης , από την οποία διαφέρει ως προς την ιδιότητα της να συνδέεται με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα , για την μεταφορά τους στα αναπτυσσόμενα κύτταρα .

Λειτουργεί επίσης και ως πρωτεΐνη μεταβιβαστική θρεπτικών ουσιών και αυξητικών παραγόντων .

Ο δευτερογενής λεκιθικός ασκός εφάπτεται με το υγρό του έξω εμβρυϊκού κοιλώματος και η κοιλότητά του βρίσκεται σε άμεση επικοινωνία με το μέσο έντερο του αναπτυσσόμενου εμβρύου μέσω της αλλαντοΐδας .

Το τοίχωμά του αποτελείται από μια εξωτερική στιβάδα μεσοθηλιακών πεπλατυσμένων κυττάρων , από αγγειακό μεσέγγχυμα και από μια ενδοδερμική στιβάδα κυβοειδών κυττάρων , προς την κοιλότητα του λεκιθικού ασκού .

Έχει μια καλά αναπτυγμένη μικρολαχνωτή περιοχή στην εξωτερική επιφάνεια και πολλά πινοκυτταρικά κυστίδια με απορροφητική λειτουργία επιπλέον των συνθετικών του λειτουργιών .

Ο λεκιθικός ασκός συνθέτει α-FP στην ενδοδερμική του στιβάδα , μέχρι την 10^η εβδομάδα .

Είναι ίσως η μεγαλύτερη πηγή πρωτεϊνοσύνθεσης (λευκωματίνης και φερίτνης), προ της ηπατικής ωρίανσης .

Η πρωτεϊνοσύνθεση από τον λεκιθικό ασκό σταματά μετά την 9^η εβδομάδα .

Επίσης , συνθέτει πολλά ένζυμα , τα οποία είναι χρήσιμα για την πέψη και το μεταβολισμό , συμπεριλαμβανομένης της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) , της γαλακτοσιδάσης , της α – γλουταμινικής τρανσφεράσης και της όξινης φωσφατάσης .

Ο λεκιθικός ασκός είναι η κύρια πηγή θρεπτικών ουσιών για το έμβryo , σε ένα χρονικό διάστημα με πτωχή αιμάτωση του πλακούντα , ενώ παράλληλα απομακρύνει προϊόντα μεταβολισμού από το έξω εμβρυϊκό κοίλωμα για την σύνθεση βασικών μορίων .

Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως πρωτογενές έξω εμβρυϊκό ήπαρ για το πρώιμο έμβryo .

Αποτελεί την πρώτη θέση αιμοποίησης και παράγει εμβρυϊκά ερυθρά , τα οποία στην συνέχεια παράγονται από το εμβρυϊκό ήπαρ και το σπλήνα , έπειτα από την έκπτωσή του .

Ο λεκιθικός ασκός είναι η πηγή των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων .

Οι λειτουργίες του λεκιθικού ασκού διακρίνονται σε :

Θρεπτικές

Ενδοκρινικές

Εκκριτικές

Απεκκριτικές

Μεταβολικές

Αιμοποιητικές

Ανοσολογικές

Αναπαραγωγικές .

Η τροφοβλάστη εκφράζει ασθενή αντιγονικότητα και αποτελεί φυσικό φραγμό, παράγοντας πιθανώς ανοσοκατασταλτικές ουσίες , όπως την α – FP και άλλες προστατευτικές ουσίες και επιπλέον δεν διαθέτει HLA –1 αντιγόνα .

Το προϊόν του γονιδίου HLA – G συναντάται μόνο στην τροφοβλάστη και φαίνεται ότι λειτουργεί ως υποδοχέας των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων , βοηθώντας έτσι την παραγωγή βοηθητικών πρωτεϊνών για την κύηση .

Η παραπάνω ανοσολογική προστασία του εμβρύου φαίνεται να ενισχύεται από την παρουσία στο φθαρτό της πρωτεΐνης TJ 6 , που όταν ανιχνευθεί στα Β - κύτταρα , η κύηση εξελίσσεται ομαλά , ενώ η ανίχνευσή της στα Ν Κ – κύτταρα σχετίζεται με κακή πρόγνωση .

ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ .

Η πλακουντιακή κυκλοφορία σε αδρή περιγραφή έχει ως εξής .

Μετά την είσοδο του ομφαλίου λώρου στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα , οι ομφαλικές αρτηρίες διακλαδίζονται και κατευθύνονται ακτινωτά σε όλη την έκταση του πλακούντα .

Στη συνέχεια , διαιρούνται σε μικρά αρτηρίδια , ένα για κάθε χοριακή λάχνη .

Μετά από επανειλημμένους διαχωρισμούς , χωρίς να αναστομώνονται μεταξύ τους , μεταβαίνουν σε φλεβίδια , που επιστρέφουν το αίμα στην ομφαλική φλέβα .

Πολύ νωρίς στην κύηση , φλεβικό αίμα της μητέρας χύνεται μέσα στα αυλάκια , που έχουν σχηματιστεί στην συγκυτιακή τροφοβλάστη και στο 2^ο μήνα τα σπειροειδή τριχοειδή του ενδομητρίου διηθούνται από την

τροφοβλάστη και αρχίζει η μεσολάχνια κυκλοφορία , που είναι αιμοχοριακού τύπου.

Όλος ο μεσολάχνιος χώρος δέχεται το αίμα του από 20 περίπου σπειροειδή αρτηρίδια .

Το αίμα του μεσολάχνιου χώρου περιλούζει κυριολεκτικά τις λάχνες , πριν επιστρέψει στη μητρική κυκλοφορία με τις μητριάιες φλέβες .

Η ροή του αίματος γίνεται με την διαφορά της πίεσης κατά μήκος του μεσολάχνιου χώρου , που είναι 15 – 20 mm Hg και προέρχεται από την διαφορά πίεσης μεταξύ των σπειροειδών αρτηριών (25 mm Hg) και των μητριάιων φλεβών (3 – 5 mm Hg) .

Η ταχύτητα της ροής του αίματος στις σπειροειδείς αρτηρίες είναι περίπου 300 $\mu\text{m} / \text{sec}$, ενώ η αντίστοιχη στο μεσολάχνιο χώρο κυμαίνεται από 0,1 – 10 $\mu\text{m} / \text{sec}$.

Η ανάμιξη του αίματος μέσα στον μεσολάχνιο χώρο υποβοηθείται , εκτός των άλλων , και από την κάθετη διάταξη των σπειροειδών αρτηριδίων προς το μητρικό τοίχωμα .

Με την διάταξη αυτή αυξάνεται η ταχύτητα ροής προς το μεσολάχνιο χώρο , ενώ η παράλληλη προς το τοίχωμα της μήτρας διάταξη των μητριάιων φλεβών περιορίζει την αποχετευτική τους ικανότητα από το μεσολάχνιο χώρο .

Οι διαφορές αυτές στην ταχύτητα και ικανότητα προσφοράς και αποχέτευσης του αίματος στο μεσολάχνιο χώρο διευκολύνουν , σε μεγάλο βαθμό , την αναπνευστική και τροφική λειτουργία των χοριακών λαχνών .

Το έμβρυο χρειάζεται οπωσδήποτε επαρκή και διαρκώς ανανεούμενη ποσότητα O_2 , αλλά η μερική τάση O_2 (PO_2) δεν πρέπει να είναι πάνω από 25 – 30 mm Hg .

Όταν η pO_2 αυξηθεί , ενεργοποιούνται διάφοροι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί , για να την επαναφέρουν σε φυσιολογικά επίπεδα .

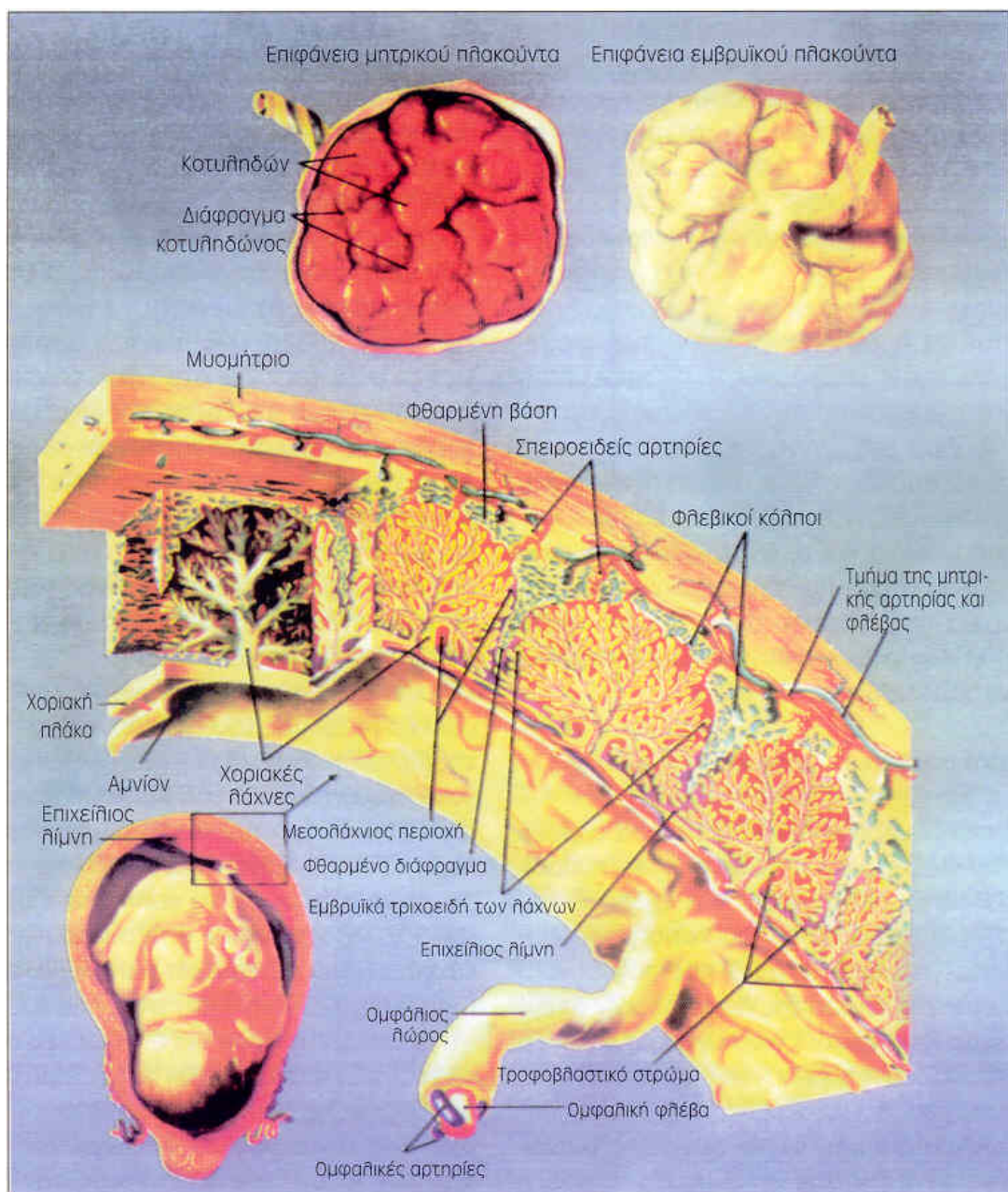
Κατά την συστολή της μήτρας - μέτρια ή έντονη - τα τοιχώματα των μητριάιων φλεβών , λόγω της παράλληλης διάταξής τους προς το τοίχωμα της μήτρας , συμπίπτουν και αναστέλλεται εντελώς η φλεβική αποχέτευση .

Ανάλογη είναι και η επίδραση της συστολής στην αρτηριακή αιμάτωση του πλακούντα .

Κάθε αξιόλογη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης της μητέρας (καταπληξία , μαιευτική αιμορραγία , σύνδρομο κάτω κοίλης φλέβας , επισκληρίδια αναλγησία κ.λ.π.) επιρεάζουν δυσμενώς την αιμάτωση του μεσολάχνιου χώρου , με αποτέλεσμα την εμφάνιση εμβρυϊκής δυσχέρειας .

Η παρατεταμένη τετανική σύσπαση της μήτρας , με τον μηχανισμό που περιγράφηκε προηγούμενα , μπορεί να οδηγήσει στον ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου .

Κάθε παρατεινόμενος σπασμός των σπειροειδών αρτηριδίων έχει ως αποτέλεσμα τη χρόνια πλημμελή αιμάτωση του πλακούντα και την ανεπαρκή διατροφή και οξυγόνωση του εμβρύου , ώστε να θεωρείται υπεύθυνος για ένα μεγάλο ποσοστό εμβρυϊκής δυσχέρειας ή απώλειας και για υπολειπόμενο βάρος του εμβρύου και του πλακούντα .



ΕΙΚΟΝΑ 1
Η ανατομία του πλακούντα

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ .

Το φλεβικό αίμα από το έμβρυο μεταφέρεται στον πλακούντα με τις δύο ομφαλικές αρτηρίες , που μετά την είσοδό τους σε αυτόν διακλαδίζονται , σε προοδευτικά μικρότερους κλάδους , μέχρι να καταλήξουν στα τριχοειδή των λαχνών , που σχηματίζουν θύσανο , σαν κλαδιά θάμνου , με μια κοίλη παρυφή , που υποδέχεται το ελευθερούμενο αίμα από τα σπειροειδή τριχοειδή της μητέρας .

Η διάταξη τους αυτή αυξάνει την πίεση του αίματος στο μεσολάχινο χώρο και διευκολύνει την άμεση επαφή τους με το οξυγονωμένο μητρικό αίμα και την αποχέτευσή του από τις μητριάδες φλέβες .

Αφού εμπλουτιστεί το εμβρυϊκό αίμα με O_2 και άλλες θρεπτικές ουσίες και αποβάλλει τα προϊόντα της ανταλλαγής της ύλης του , το οξυγονωμένο πλέον αίμα μεταφέρεται από τον πλακούντα στο έμβρυο , με την ομφαλική φλέβα .

Από την ομφαλική φλέβα το αίμα χύνεται στην πυλαία , ενώ ένα μεγαλύτερο μέρος περνά από το φλεβόδη πόρο στην κάτω κοίλη φλέβα , που δέχεται το αίμα από τα κάτω άκρα και τα τοιχώματα του σώματος του εμβρύου , κάτω από το διάφραγμα .

Επειδή οι ανάγκες των περιοχών αυτών σε αιμάτωση είναι περιορισμένες , δεν αλλοιώνεται αξιόλογα η οξυγόνωση του αίματός της κάτω κοίλης φλέβας .

Στο δεξιό κόλπο φτάνει το αίμα με την άνω και κάτω κοίλη φλέβα , όπου γίνεται μια περιορισμένου βαθμού πρόσμιξή του .

Το αίμα από την κάτω κοίλη φλέβα ακολουθεί το δρόμο : δεξιός κόλπος προς ωοειδές τρήμα προς αριστερό κόλπο προς αριστερή κοιλία προς αορτή , ενώ ένα μικρότερο μέρος περνά από την τριγλώχινα βαλβίδα στη δεξιά κοιλία .

Παράλληλα , το αίμα από το υπόλοιπο τμήμα του σώματος του εμβρύου προσάγεται με την άνω κοίλη φλέβα στο δεξιό κόλπο και από εκεί ακολουθεί τη διαδρομή : τριγλώχινα βαλβίδα προς δεξιά κοιλία προς πνευμονική αρτηρία προς πνευμονική φλέβα προς αριστερό κόλπο .

Ο αριστερός κόλπος δέχεται οξυγονωμένο αίμα , που προσάγεται από τις πνευμονικές φλέβες .

Στη συνέχεια , το αίμα από τον αριστερό κόλπο διέρχεται τη διγλώχινα βαλβίδα (μιτροειδή) και φτάνει στην αριστερή κοιλία .

Από την καρδιά , το αίμα διοχετεύεται στον πλακούντα σε ένα ποσοστό 40-60 % και το υπόλοιπο στο σώμα του εμβρύου .

Οι πνεύμονες φαίνεται να δέχονται ένα μικρό μόνο ποσοστό του όγκου του κυκλοφορούμενου αίματος , που αντιπροσωπεύει το 4-15 % , γιατί αποτελεί ένα κύκλωμα μεγάλης αντίστασης , σε αντίθεση με τον πλακούντα .

Το αίμα που απάγεται από την αορτή , πάνω από το επίπεδο έκφυσης του αρτηριακού πόρου , διοχετεύεται στο κεφάλι και τα άνω άκρα.

Το αίμα αυτό είναι πιο κορεσμένο σε O_2 και επανέρχεται στην καρδιά με την άνω κοίλη φλέβα και από εκεί με τον αρτηριακό πόρο στο κατώτερο τμήμα της αορτής , από την οποία εκφύονται οι ομφαλικές αρτηρίες , για να καταλήξει πάλι στον πλακούντα .

Παράλληλα, το αίμα από το κατώτερο τμήμα της αορτής (μετά την έκφυση του αρτηριακού πόρου) διοχετεύεται στο υπόλοιπο τμήμα του σώματος και επαναφέρεται στην καρδιά του εμβρύου με την κάτω κοίλη φλέβα.

Οι ομφαλικές αρτηρίες έχουν ανεπτυγμένο μυϊκό χιτώνα, που αποτελείται από ελικοειδείς και κυκλοτερείς μυϊκές 60 %, προκαλεί μικρή μόνο στένωση του αυλού τους, ενώ ανάλογη σύσπαση των ελικοειδών προκαλεί πλήρη απόφραξη του αυλού ώστε στη διατομή τους ο αυλός να παρουσιάζει αστεροειδή μορφολογία.

Οι ομφαλικές αρτηρίες, όταν αυξηθεί η PO₂ ή όταν δράσουν συμπαθητικές αμίνες συσπώνται, ενώ αντίθετα, χαλαρώνουν όταν αυξηθεί η PCO₂.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Προορισμός του πλακούντα είναι η εξασφάλιση της διατροφής και ανάπτυξης του εμβρύου και η αποβολή των προϊόντων της ανταλλαγής της ύλης του.

Από άποψη κατάταξης, ο ανθρώπινος πλακούς ανήκει στην κατηγορία των αιμοχοριακών πλακούντων των θηλαστικών, γιατί χαρακτηρίζεται από την άμεση επαφή των χοριακών του στοιχείων με το μητρικό αίμα.

Η λειτουργία του στηρίζεται στην αιμοτροφική δραστηριότητα, σε αντίθεση προς την ιστοτροφική, με την οποία διατρεφόταν το κύημα στο αρχικό στάδιο της.

Αντίστοιχα με την θέση πρόσφυσης του πλακούντα δημιουργείται ένας σχισμοειδής χώρος, στον οποίο χύνεται αίμα από τα διηθημένα από την τροφοβλάστη σπειροειδή αρτηρίδια του βασικού φθαρτού.

Ο χώρος αυτός ονομάζεται μεσολάχιος.

Μέσα σε αυτόν το σχισμοειδή και ανώμαλο χώρο γίνεται όλη η ανταλλαγή των αερίων και ουσιών μεταξύ των δύο κυκλοφοριών, της εμβρυϊκής και της μητρικής.

Πιο συγκεκριμένα, ο χώρος αυτός αφορίζεται από τη συγκυτιακή τροφοβλάστη και το βασικό φθαρτό και μέσα σε αυτόν ρέει το μητρικό αίμα, που περιλούζει τις ελεύθερες λάχνες, χωρίς να γίνεται -κάτω από φυσιολογικές συνθήκες- ανάμιξη του αίματος των δύο κυκλοφοριών.

Η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ των δύο κυκλοφοριών γίνεται με την παρεμβολή τριών στιβάδων ιστού: του αγγειακού ενδοθηλίου:

του μεσεγγυματικού υποστρώματος και της

τροφοβλάστης (κυτταροτροφοβλάστης και συγκυτιακής).

Η απόσταση που πρέπει να διατρέξουν οι διερχόμενες ουσίες είναι 5,5 μm ιστού και 1 μm πλάσματος.

Ο ιστικός αυτός φραγμός είναι 5 – 10 φορές μεγαλύτερος από εκείνον που υπάρχει στους πνεύμονες του ανθρώπου.

Καθώς ωριμάζει ο πλακούς, το πάχος αυτό των παρεμβαλλόμενων ιστών ελαττώνεται, με τις παρακάτω διαδικασίες:

Α. Ελαττώνεται το πάχος του μεσεγγυματικού ιστού των λαχνών .

Β. Το τριχοειδές της λάχνης έρχεται σε έκκεντρη θέση και διευρύνεται , ώστε να πλησιάσει το μεσολάχνιο χώρο .

Γ. Ελαττώνεται ή εξαφανίζεται το πάχος της κυτταροτροφοβλάστης , ώστε να σχηματίζεται διακοπτόμενες κυτταρικές αθροίσεις .

Δ. Ελαττώνεται το πάχος της συγκυτιακής τροφοβλάστης .

Με άλλα λόγια , η διάμετρος της λάχνης ελαττώνεται κατά 0,5 φορά , το τριχοειδές διευρύνεται κατά 1,5 φορές και η απόσταση του αίματος της εμβρυϊκής κυκλοφορίας ελαττώνεται κατά 0,25 φορές .

Τελικά , δηλαδή , υπάρχει η τάση , προς το τέλος της κύησης , να διευκολυνθεί η ανταλλαγή των ουσιών στο υπερδιπλάσιο , με την ύπαρξη μόνο δύο μεμβρανών :

Του αγγειακού ενδοθηλίου και

Του συγκυτίου .

Παράλληλα με τα παραπάνω γίνεται η αύξηση του αριθμού των μικρολαχνών , από την συγκυτιακή τροφοβλάστη , στο 3πλάσιο περίπου , ώστε τελικά να αυξηθεί η ικανότητα μεταφοράς ουσιών στο 6 – 7 πλάσιο περίπου , κατά το τέλος της κύησης .

Η έκταση της επιφάνειας των χοριακών λαχνών , που έρχεται σε επαφή με την μητρική κυκλοφορία , υπολογίζεται σε 12,6 m² περίπου και βρίσκεται σε απόλυτη συσχέτιση με την μέση επιφάνεια των αγγείων της εμβρυϊκής κυκλοφορίας στις λάχνες , που είναι και αυτή 12,2 m² .

Ο πλακούς συμπεριφέρεται ως ημιδιαπεραστή μεμβράνη , μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας .

Οι διάφορες θρεπτικές ουσίες διέρχονται τον πλακούντα , είτε με απλή ή τροποποιημένη διάχυση , είτε ενεργητικά με σύστημα μεταφοράς , είτε , τέλος , με φαγοκυττάρωση .

Σχεδόν όλες οι ουσίες περνούν και προς τις δύο κατευθύνσεις , αν και μερικές πολύ περιορισμένα .

Το νερό διακινείται με απλή διάχυση και είναι δυνατή η δίοδος 500 mg / sec .

Το νάτριο επίσης διακινείται με απλή διάχυση και με ταχύτητα που φτάνει το 1 mg / sec .

Το ίδιο περίπου ισχύει και για τα άλλα ιόντα .

Το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό με απλή διάχυση .

Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη έχει μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης για το O₂ από ό,τι η αιμοσφαιρίνη της μητέρας , λόγω μεγαλύτερης συγγένειας και κυρίως του κατάλληλου χημικού περιβάλλοντος των εμβρυϊκών ερυθρών αιμοσφαιρίων .

Συγκεκριμένα , όταν ελαττώνεται το pH , ελαττώνεται και η ικανότητα δέσμευσης του O₂ από την αιμοσφαιρίνη .

Αυτό συμβαίνει από την απόδοση του CO₂, από την εμβρυϊκή στη μητρική κυκλοφορία, οπότε ελαττώνεται η συγγένεια της μητρικής Hb προς το O₂ και αποδίδεται τότε στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Υπολογίζεται ότι οι μητριαίες και ωοθηκικές αρτηρίες φέρνουν κάθε 1 min 500 – 750 mL αίματος στη μήτρα, κατά το τέλος της κύησης, και από αυτό, το 75 % περνά στο μεσολάχινο χώρο, ενώ το υπόλοιπο προορίζεται για την αιμάτωση των τοιχωμάτων της μήτρας.

Αυτό σημαίνει ότι, για κάθε χιλιόγραμμο βάρους μάζας (έμβρυο – πλακούς), περνούν 125 – 150 mL / min.

Το έμβρυο χρειάζεται 25 cm³ O₂ / min ή 25 – 36 L / 24 ωρο ή 5 – 8 mL / min / kg βάρους του εμβρύου και του πλακούντα.

Η ταχύτητα διέλευσης του O₂ είναι περίπου 1,3 cm³ / min για κάθε 1 mm Hg διαφοράς της τάσης του μεταξύ των δύο κυκλοφοριών.

Ο όγκος του μεσολάχιου χώρου, όπως αναφέρθηκε, είναι περίπου 150 cm³ και περιέχει τόσο O₂, όσο απαιτείται για ένα διάστημα 1 – 1,5 min, όσο δηλαδή διαρκεί η μητρική συστολή.

Σε μερικές περιπτώσεις ο όγκος αυτός ελαττώνεται (ερυθροβλάσωση, διαβήτης κ.ά.), λόγω οιδήματος, με όλες της καταστρεπτικές συνέπειες του γεγονότος αυτού για το έμβρυο.

Γενικά, η αναπνευστική λειτουργία του πλακούντα διευκολύνεται από παρακάτω παράγοντες τους :

A. Τις μικρές διαστάσεις του μεσολάχιου χώρου, που κυμαίνονται από 2 – 20 μm.

B. Τη μικρή ταχύτητα ροής του αίματος στο μεσολάχινο χώρο, που είναι 0,1 – 10 μm / sec.

Γ. Τη μικρή απόσταση μεταξύ της εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας.

Δ. Τη μεγάλη επιφάνεια επαφής των δύο κυκλοφοριών 12,5 m².

E. Τη μεγάλη ικανότητα διάχυσης του O₂ και του CO₂.

ΣΤ. Τη μεγάλη δεσμευτικότητα του O₂ από την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη.

Z. Την αυξημένη συγκέντρωση H, που δρουν διευκολύνοντας τη δέσμευση O₂ από την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη.

Το CO₂ διαχέεται από τον πλακουντιακό φραγμό κατά 20 – 30 φορές πιο εύκολα από ότι το O₂.

Το CO₂ περνά με διάχυση τον πλακουντιακό φραγμό και σε ορισμένες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι το κάπνισμα, το έμβρυο αντιρροπιστικά αυξάνει το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης του.

Το μονοξείδιο του άνθρακα δεσμεύει την αιμοσφαιρίνη και την μετατρέπει σε ανθρακυλαιμοσφαιρίνη.

Σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης επέρχεται ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΖΩΤΟΥ

Δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο , αμέσως μετά τον τοκετό , παρουσιάζουν αύξηση των αμινοξέων κατά 42% περίπου , σε σχέση με το μητρικό αίμα .

Το άζωτο , που δεν είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες , βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στο αίμα της μητέρας , ενώ η ουρία και το ουρικό οξύ εμφανίζουν περίπου την ίδια συγκέντρωση και στις δύο κυκλοφορίες .

Η δίοδος των αμινοξέων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία γίνεται ενεργητικά .

ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Η γλυκόζη είναι η σπουδαιότερη μεταβολική πηγή ενέργειας για το έμβρυο .

Η δίοδος της γλυκόζης από τον πλακουντιακό φραγμό είναι εξαιρετικά ταχεία και γίνεται προς της δύο κατευθύνσεις .

Το επίπεδο της γλυκόζης της μητέρας είναι σταθερά υψηλότερο από αυτό του εμβρύου και στο τέλος της κύησης οι τιμές της στις δύο κυκλοφορίες είναι 96 % και 75 % αντίστοιχα .

Ο πλακούς , πολύ πριν διαπλαστούν το ήπαρ και το πάγκρεας του εμβρύου , έχει την ικανότητα να μετατρέπει τη γλυκόζη σε γλυκογόνο και να την αποθηκεύει , για τις τυχόν μελλοντικές ανάγκες του εμβρύου .

ΛΙΠΟΕΙΔΗ

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό και ο βαθμός της διόδου τους φαίνεται να συμβαδίζει με τις εμβρυϊκές ανάγκες σε αυτά .

Στο τελευταίο όμως τρίμηνο της κύησης , οι απαιτήσεις του εμβρύου για την σύνθεση του υποδορίου λίπους του είναι αυξημένες και ξεπερνούν τις δυνατότητες της πλακουντιακής διαπερατότητας , ώστε να πιστεύεται ότι το ίδιο το έμβρυο συνθέτει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα .

Τα φωσφολιπίδια και η χολεστερόλη φαίνεται ότι διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό με μεγάλη βραδύτητα .

Η ελεύθερη χολερυθρίνη διέρχεται επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και προς τις δύο κατευθύνσεις .

ΠΥΡΗΝΙΚΑ ΟΞΕΑ

Είναι απαραίτητα για τις βασικές ζωικές διεργασίες, όπως είναι η εξοικονόμηση ενεργείας και η σύνθεση των πρωτεϊνών.

Η σύνθεση πυρηνικών οξέων από τα ζώντα κύτταρα βασίζεται στην χρησιμοποίηση προδρόμων ουσίων.

Επομένως, το έμβρυο και ο πλακούντας είναι ικανά για την σύνθεση δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού (DNA) και ριβοζονουκλεϊνικού οξέος (RNA) και μόνο μικρές ποσότητες από τα οξέα αυτά προέρχονται από την μητέρα.

ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

Το Na διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό με μεγαλύτερη ταχύτητα κατά την 35^η εβδομάδα της κύησης και μαζί με το K και το Mg εμφανίζουν τις ίδιες συγκεντρώσεις στη μητρική και εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Αντίθετα, το Ca και ο φώσφορος βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Ο Fe διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό μόνο προς την κατεύθυνση του εμβρύου και η στάθμη του στο αίμα του υπερβαίνει κατά πολύ τη στάθμη του αίματος της μητέρας.

BITAMINEΣ

Για τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, και K) ισχύουν, όσον αφορά τη διόδό τους από τον πλακούντα, όσα αναφέρθηκαν για τα λιποειδή.

Η στάθμη της βιταμίνης A (καρωτίνη) στο εμβρυϊκό αίμα παρακολουθεί τις μεταβολές της στάθμης του αίματος της μητέρας και η σχέση τους είναι 1 προς 10.

Η βιταμίνη C (δεϋδροασκορβικό οξύ) βρίσκεται στις ίδιες συγκεντρώσεις και στις δύο κυκλοφορίες, αν και διαπιστώθηκε υψηλότερη τιμή στο αίμα του ομφαλίου λώρου.

Η βιταμίνη B1 (θειαμίνη) βρίσκεται σε διπλάσια συγκέντρωση στο αίμα του ομφαλίου λώρου από ό,τι στο αίμα της μητέρας.

Η βιταμίνη B2 (ριβοφλαβίνη) βρίσκεται σε τετραπλάσια συγκέντρωση στο αίμα του ομφαλίου λώρου, ενώ η τιμή της βιταμίνης B6 (πυριδοξίνη) βρίσκεται σε τριπλάσια συγκέντρωση.

Επίσης, αναφέρονται υψηλότερες τιμές στο ομφάλιο λώρο για τις βιταμίνες B2 και φυλλικό οξύ.

Ο ιοί που διέρχονται τον πλακούντα είναι της ευλογιάς, ανεμευλογιάς, ιλαράς, ερυθράς, έρπητα, ο μεγαλοκυτταρικός και οι ιοί coxsackie.

Ο πλακουντιακός φραγμός είναι δραστικός έναντι των διαφόρων μικροβιακών στελεχών.

Εντούτοις, μερικές φορές είναι δυνατόν να περάσουν στο έμβρυο, πιθανότατα λόγω βλάβης του πλακούντα.

Οι τοξίνες του τετάνου και του διφθεριτικού βακτηριδίου δεν διέρχονται τον πλακούντα, σε αντίθεση με τις αντιτοξίνες, ιζηματικές, βακτηριολυστικές και τα ατελή αντισώματα.

Από τις ανοσοσφαιρίνες, σε μεγάλες ποσότητες περνά μόνο η Ig G, ενώ οι υπόλοιπες διέρχονται σε πολύ περιορισμένο βαθμό ή καθόλου.

Τα καρκινωματώδη κύτταρα έχει διαπιστωθεί ότι διέρχονται από τον πλακούντα.

Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται από το γεγονός μετάστασης μελανώματος από την μητέρα στο έμβρυο.

Φάρμακα με μοριακό βάρος μικρότερο των 600 περνούν ελεύθερα από τον πλακουντιακό φραγμό, σε αντίθεση με εκείνα που έχουν μοριακό βάρος μεγαλύτερο των 1.000.

Η διέλευσή τους φαίνεται να επηρεάζεται από τον βαθμό λιποδιαλυτότητάς τους.

Όλα τα πτητικά αναισθητικά διέρχονται ευχερώς τον πλακούντα.

Από τα φάρμακα που περνούν στο έμβρυο, μόνο για λίγα έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα η βλαπτική τους δράση σε αυτό.

Γενικά, τα διάφορα φάρμακα, ανάλογα με τον κίνδυνο να προκαλέσουν ανωμαλίες της διάπλασης του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο και σε συνάρτηση με την ανάγκη χορήγησής τους για θεραπευτικούς λόγους, κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Τα πατρικά γενετικά στοιχεία του εμβρύου είναι εκείνα που επιβάλλουν τον χαρακτηρισμό του ως ενός άλλου μοσχεύματος, που βρίσκεται μέσα στο μητρικό οργανισμό.

Η λογική εξέλιξη των γεγονότων θα ήταν η ενεργοποίηση των μηχανισμών εκείνων που αποσκοπούν στην απόρριψη του μοσχεύματος αυτού.

Όμως, η ανοσολογική σχέση μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου αποτελεί ένα μοναδικό φαινόμενο συνύπαρξης δύο διαφορετικών αντιγονικά οργανισμών.

Μέχρι σήμερα δεν αποδείχθηκε ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου λόγω αντιγονικής του ασυμβατότητας, αν και είναι πιθανό μερικές από τις πρώιμες αυτόματες εκτρώσεις – που κατατάσσονται στις αυτόματες εκτρώσεις άγνωστης αιτιολογίας – να οφείλονται σε μια τέτοια ανοσολογική αντίδραση.

Πρέπει να τονισθεί ότι το έμβρυο αυτό καθ'αυτό δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τον μητρικό οργανισμό.

Εκείνο που έρχεται σε άμεση επαφή με την μητέρα είναι ο πλακούς και πιο συγκεκριμένα η τροφοβλάστη.

Επομένως, η περιοχή στην οποία θα πρέπει να αναζητηθούν οι τυχόν ιστικές ανοσιακές αντιδράσεις είναι ο τροφοβλαστικός ιστός.

Τέτοιες αντιδράσεις δεν έχουν παρατηρηθεί και κατά συνέπεια τίθεται άμεσα το ερώτημα της αντιγονικότητας της τροφοβλάστης.

Τα παραπάνω ερωτηματικά ανάγκασαν τους ερευνητές να αναπτύξουν διάφορες θεωρίες , που αποβλέπουν στην ερμηνεία των ανοσολογικών αυτών προβλημάτων. (222) .(226) .(227).(236).

Οι σπουδαιότερες από τις θεωρίες αυτές είναι οι ακόλουθες:

A. Το έμβρυο είναι αντιγονικά ανώριμο.

Η θεωρία αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι αν και περνούν στην κυκλοφορία της μητέρας τροφοβλαστικά κύτταρα , με ρυθμό 10^5 /24ωρο , ερυθρά αιμοσφαίρια στο 1/3 των περιπτώσεων και λευκά αιμοσφαίρια στις περισσότερες περιπτώσεις , εντούτοις δεν προκαλούν αντιγονική αντίδραση στη μητέρα .

B. Η μήτρα είναι ένα προνομιακό , από ανοσολογικής άποψης , όργανο .

Η θεωρία αυτή δεν ευσταθεί , γιατί θα έπρεπε να λεχθεί το ίδιο και για την σαλπινγική και τις άλλες εντοπίσεις της εξωμήτριας κύησης .

Γ. Η ύπαρξη ανατομικού φραγμού μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας .

Η θεωρία αυτή βασίζεται στις παρατηρήσεις ότι μια άμορφη μάζα καλύπτει την επιφάνεια του τροφοβλαστικού ιστού.

Η μάζα αυτή αποτελείται πιθανότατα από ινωδοειδές ή βλεννοπολυσακχαρίτες .

Το γεγονός ότι η άμορφη αυτή μάζα παρατηρείται μετά την 9^η εβδομάδα της κύησης και η παρατήρηση ότι ο πλακουντιακός φραγμός δεν είναι πλήρης , περιορίζουν την αξιοπιστία της θεωρίας αυτής .

Δ. Η περιορισμένη ανοσιακή αντίδραση της μητέρας .

Η θεωρία αυτή δεν φαίνεται να ευσταθεί , αφού ο μητρικός οργανισμός είναι σε θέση να αντιδράσει και να απορρίψει εμβρυϊκό δερματικό μόσχευμα .

E. Η ύπαρξη χημικού φραγμού , έναντι της ανοσιακής επάρκειας .

Η θεωρία αυτή στηρίζεται στη διαπίστωση της ύπαρξης σιαλοβλέννης , που καλύπτει τον τροφοβλαστικό ιστό .

Η ενζυμική καταστροφή αυτού του χημικού φραγμού οδηγεί στην αντιγονική δραστηριοποίηση των προηγούμενα αδρανών τροφοβλαστικών κυττάρων .

ΣΤ . Πιθανολογείται , τέλος , η ύπαρξη ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στο έμβρυο ή στη μητέρα , που καταστέλλει την προβολή του εμβρύου από τα λεμφοκύτταρα της μητέρας .

Ένας τέτοιος παράγοντας είναι πιθανότατα και η α – εμβρυϊκή πρωτεΐνη .

Πιστεύεται ότι η συγκυτιακή τροφοβλάστη αποτελεί όχι μόνο ανατομική διαχωριστική μεμβράνη , αλλά παράλληλα και ένα βιολογικό ηθμό με ιδιαίτερη σημασία για την ανοσολογική προστασία του εμβρύου .

Η διαπιστωμένη ανεπάρκεια των παραπάνω θεωριών αφήνει το πρόβλημα της ανοσολογικής προστασίας του εμβρύου ανοιχτό για την παραπέρα έρευνα, που βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη, χωρίς μέχρι σήμερα να έχει δοθεί η οριστική απάντηση.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Η συγκυτιακή τροφοβλάστη θεωρείται η πλέον ώριμη λειτουργική περιοχή του πλακούντα και προέρχεται από την κυτταροτροφοβλάστη.

Στην συγκυτιακή τροφοβλάστη συνθέτονται οι στεροειδείς (προγεστερόνη, οιστραδιόλη, οιστριόλη, οιστρόνη, οιστετρόλη) και πεπτιδικές ορμόνες (χοριακή γοναδοτροπίνη, πλακουντιακό γαλακτογόνο, χοριακή θυρεοτροπίνη κ.ά.).

Αποβλέπουν στην ορμονική υποστήριξη της κύησης, άμεσα ή έμμεσα, ενώ η κυτταροτροφοβλάστη φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την έκκριση των εκλυτικών παραγόντων των ορμονών αυτών.

Ο πλακούς, τις πρώτες ύλες (πρόδρομες ουσίες) για την σύνθεση των ορμονών τις προμηθεύεται από το έμβρυο και την μητέρα.

Για τη σύνθεση της προγεστερόνης παίρνει την χοληστερόλη έτοιμη από την μητέρα, για την σύνθεση της οιστραδιόλης και της οιστρόνης παίρνει από την μητέρα και το έμβρυο τηθεική δεϋδροεπιανδροστερόνη και για τη σύνθεση της οιστριόλης παίρνει από το έμβρυο τη 16α-δευροξυδεϋδροεπιανδροστερόλη.

Οι ενδείξεις που υπάρχουν σήμερα μας πληροφορούν ότι η ορμονοπαραγωγή στον πλακούντα αρχίζει ήδη νωρίς, πριν από την 8^η εβδομάδα της κύησης έχει το ωχρο σωματίο, που διατηρείται στη ζωή με την επίδραση της hCG, η οποία εγκρίνεται αμέσως μετά την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Η προγεστερόνη, συντίθεται από τη χοληστερόλη, που καθηλώνεται στην επιφάνεια της συγκυτιοτροφοβλάστης συνδεδεμένη με λιποπρωτεΐνες.

Στη συνέχεια, με την επίδραση των μιτοχονδριακών ενζύμων του πλακούντα, γίνεται υδροξυλίωσή της και διασπάται σε πρεγνενολόνη και ισοκαπροϊκό οξύ.

Η πρεγνενολόνη μετατρέπεται σε προγεστερόνη με ενζυμική δράση και οξειδοαναγωγή.

Σε φυσιολογικές περιπτώσεις, γύρω στο τέλος της εγκυμοσύνης παράγονται 250-350 mg προγεστερόνης την ημέρα.

Δύο ώρες μετά από τον τοκετό, η προγεστερόνη του πλάσματος ελαττώνεται κατά πολύ.

Επειδή η πρόδρομη ουσία, για την σύνθεσή της, προέρχεται από τη μητέρα, ο προσδιορισμός της στάθμης της προγεστερόνης στον ορό δεν αντικατοπτρίζει την κατάσταση του εμβρύου.

Το ίδιο ισχύει και για το μεταβολίτη της προγεστερόνης στα ούρα, την πρεγνανδιόλη.

Επειδή ο πλακούς μπορεί να επιβιώσει μετά το θάνατο του εμβρύου , η τιμή της προγεστερόνης στο πλάσμα είναι δυνατό να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα .

Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε σε πειραματόζωα , στα οποία η αφαίρεση μόνο των εμβρύων με καισαρική τομή δεν επηρέασε τη βιωσιμότητα του πλακούντα και η παραγωγή προγεστερόνης συνεχίστηκε κανονικά , μέχρι την αυτόματη έξοδο του πλακούντα στην πιθανή ημερομηνία του αναμενόμενου τοκετού .

Το ποσοστό συμμετοχής του εμβρύου στη σύνθεση προγεστερόνης υπολογίζεται 10% περίπου , ενώ τα επίπεδα της ορμόνης αυτής στο εμβρυϊκό αίμα είναι επταπλάσια εκείνων που παρατηρούνται στη μητέρα .

Η σημασία της προγεστερόνης στην κύηση συνίσταται , σύμφωνα με τις σημερινές μας γνώσεις στην παρεμπόδιση της μετάδοσης των μηχανικών και λοιπών ερεθισμάτων στο μυομήτριο και στην ελάττωση της ευαισθησίας του μυομητρίου στην ωκυτοκίνη .

Παράλληλα 17-υδροξυπρογεστερόνης , που εκκρίνεται μόνο από το ωχρό σωματίο της κύησης .

Η ελάττωση της ορμόνης αυτής υποδηλώνει την έναρξη της εκφύλισης του ωχρού σωματίου και την προοδευτική ανάληψη της ορμονοπαραγωγής αποκλειστικά και μόνο από τον πλακούντα .

Η οιστραδιόλη και η οιστρόνη συνθέτονται στη συγκυτιοτροφοβλάστη με μετατροπή της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης - που είναι μητρικής και εμβρυϊκής προέλευσης - σε ελεύθερη δεϋδροεπιανδροστερόνη και αυτής σε ανδροστενενδιόνη , που με αρωματοποίηση μετατρέπεται σε οιστρόνη .

Από την οιστρόνη , με αναγωγή από τη 17β-υδροξυλάση , προκύπτει η 17β-οιστραδιόλη . Στο τέλος της κύησης , η παραγωγή της οιστραδιόλης ανέρχεται σε 10-25 mg την ημέρα.

Η οιστριόλη συνθέτεται από τη θειϊκή 16α-υδροξυδεϋδροεπιανδροστερόνη , που προέρχεται σε ποσοστό 90 % από το έμβryo .

Για το λόγο αυτόν , το επίπεδο της οιστριόλης του ορού του αίματος ή των ούρων της μητέρας αντικατοπτρίζει την κατάσταση του εμβρύου .

Η πρόδρομη αυτή ουσία της οιστριόλης προέρχεται από τη 16-υδροξυλίωση της θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης των εμβρυϊκών επινεφριδίων .

Η χημική αυτή μετατροπή γίνεται στο ήπαρ του εμβρύου .

Όταν (με την εμβρυϊκή κυκλοφορία) φτάνει η θειϊκή 16α-υδροξυδεϋδροεπιανδροστερόνη στον πλακούντα , αποσχίζεται η θειϊκή ρίζα και η ελεύθερη 16α-υδροξυδεϋδροεπιανδροστερόνη μετατρέπεται σε 16α-υδροξυστενενδιόνη .

Με αρωματοποίηση της τελευταίας σχηματίζεται η 16α-υδροθυοιστρόνη και αυτή με αναγωγή μετατρέπεται σε οιστριόλη .

Η οιστριόλη αντιπροσωπεύει το 90 % των οιστρογόνων στην κύηση .

Σε ανεγκέφαλα έμβρυα , η απουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία των επινεφριδίων και την μικρή ή μηδενική σύνθεση οιστριόλης από τον πλακούντα .

Το ποσό της προσδιοριζόμενης τότε οιστριόλης στο μητρικό αίμα εκφράζει το ποσοστό της συμμετοχής της μητέρας στην σύνθεση της ορμόνης αυτής , το οποίο δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 10 % των φυσιολογικών τιμών .

Τα άλλα οιστρογόνα βρίσκονται σε ποσοστό 40 % των φυσιολογικών τιμών , που σημαίνει ότι η εμβρυϊκή συμμετοχή κυμαίνεται περί το 40 % .

Στις περιπτώσεις αυτές , η προγεστερόνη βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα .

Η ημερήσια σύνθεση οιστριόλης στο τέλος της κύησης ανέρχεται σε 40 – 50 mg περίπου .

Η οιστετρόλη προέρχεται από 16 α - υδροξυλίωση της οιστριόλης και σε μικρότερο βαθμό , της οιστραδιόλης , που γίνεται στο ήπαρ του εμβρύου .

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της στο αίμα της μητέρας φαίνεται να αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της εμβρυϊκής ηπατικής λειτουργίας και πιθανόν να είναι πιο αξιόλογος από τον προσδιορισμό της οιστριόλης σε περιπτώσεις διαβητικών και ευαισθητοποιημένων στον παράγοντα Rhesus εγκύων γυναικών .

Η εξωγενής χορήγηση κορτικοειδών , λόγω της άμεσης επίδρασής τους στα εμβρυϊκά επινεφρίδια , ελαττώνει την σύνθεση οιστριόλης .

Η δράση αυτή εξηγεί τις ημερήσιες διακυμάνσεις των τιμών της οιστριόλης , που οφείλεται στην έκκριση κορτικοστεροειδών από τα επινεφρίδια της μητέρας .

Γενικά , τα επίπεδα των οιστρογόνων στην κύηση εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες , όπως είναι το βάρος του εμβρύου , η εντερική χλωρίδα της μητέρας , η λειτουργία του ήπατος της μητέρας , η διούρηση της μητέρας , η υποπλασία του φλοιού των επινεφριδίων της μητέρας , η εμβρυϊκή επινεφριδιακή λειτουργία , η ανεγκεφαλία και η ανεπάρκεια της πλακουντιακής σουλφατάσης .

Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες , που επηρεάζουν δυσμενώς την έκκριση οιστρογόνων και κατά κύριο λόγο της οιστριόλης και της οιστετρόλης , άλλες καταστάσεις είναι η εμβρυϊκή δυσφορία (προεκλαμψία , διαβήτη ασυμβατότητα στον παράγοντα Rhesus , νεφροπάθεια της μητέρας κ.ά.) και η κακή υγιεινοδιαιτητική αγωγή της εγκύου .

Τα οιστρογόνα δεν αποθηκεύονται σε κανένα τμήμα της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας , αλλά χρησιμοποιούνται και αδρανοποιούνται ή απεκκρίνονται με τα ούρα της μητέρας .

Η απέκκριση στα ούρα αυξάνεται προοδευτικά και ιδιαίτερα μετά την 28 η εβδομάδα , ώστε κατά το τέλος της κύησης να φτάνουν το 100πλάσιο των τιμών του γεννητικού κύκλου .

Ο ρόλος τους στην κύηση συνίσταται , κατά κύριο λόγο , στην υποβοήθηση της γρήγορης αύξησης (υπερπλασίας) της μήτρας και στη ρύθμιση της σύνθεσης της ακτομυοσύνης .

Η ανεπάρκεια της πλακουντιακής σουλφατάσης είναι μια φυλοσύνδετη γενετική πάθηση , που συνίσταται στην αδυναμία απόσχισης της θειϊκής ρίζας των στεροειδών ορμονών από τον πλακούντα και τη μετατροπή τους στις ελεύθερες μορφές τους .

Στο αίμα του ομφαλίου λώρου , τα επίπεδα των θειϊκών οιστρογονικών προδρόμων ουσιών είναι αυξημένα .

Η πάθηση αυτή παρατηρείται μόνο σε άρρενα έμβρυα και πιθανότατα έχει σχέση με την ιχθύωση .

Αποτέλεσμα της κατάστασης αυτής είναι η μεγάλη ελάττωση των επιπέδων της οιστριόλης στον ορό και στα ούρα της εγκύου , ενώ το έμβρυο βρίσκεται σε απόλυτα φυσιολογική κατάσταση .

Η οιστραδιόλη και η οιστρόνη βρίσκονται σε χαμηλά ή και φυσιολογικά επίπεδα , ενώ η οιστετρόλη είναι πολύ ελεύθερης δεϋδρο-επιανδροστερόνης , με αύξηση των τιμών των επιπέδων και της οιστετρόλης .

Η συγκυτιακή τροφοβλάστη είναι εφοδιασμένη επίσης με όλους τους κυτταροπλασματικούς εκείνους σχηματισμούς , που επιτρέπουν την σύνθεση και έκκριση των πολυπεπτιδικών πλακουντιακών ορμονών .

Το μεγαλύτερο ποσό από αυτές τις ορμόνες εκκρίνεται στην κυκλοφορία .

Η h C G μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό του περιφερικού γονιμοποιημένου ωαρίου και το επίπεδό της στο αίμα της εγκύου αυξάνεται γρήγορα , με ένα ρυθμό διπλασιασμού της τάξης των 1,3 - 2 ημερών .

Στο τέλος του πρώτου τριμήνου φτάνει τις 10-100 IU / m L ορού , για να επακολουθήσει ελάττωσή της στο τέλος του δεύτερου τριμήνου κατά 90 % .

Η μεγαλύτερη τιμή της διαπιστώνεται μεταξύ της 60ής και 90ής ημέρας της κύησης και στη συνέχεια διαπιστώνεται πτωτική τάση , μέχρι την επίτευξη σταθερών επιπέδων , τα οποία διατηρούνται μέχρι το τέρμα της κύησης .

Παράλληλα με τις διακυμάνσεις αυτές των τιμών της ορμόνης στον ορό , παρατηρούνται ανάλογες μεταβολές της περιεκτικότητας των ούρων σε h C G .

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι 1,5 ημέρες .

Μετά από τον τοκετό μπορεί να ανιχνεύεται για ένα διάστημα 25 ημερών περίπου.

Κύρια δράση της h C G είναι η διέγερση της στεροειδογένεσης από το ωχρό σωματίο αρχικά και την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα σε δεύτερο χρόνο , μετά την 7^η εβδομάδα της κύησης .

Θεωρείται σκόπιμο να τονισθεί ότι η h C G ασκεί άμεση διεγερτική δράση στο νεφρό των επινεφριδίων του εμβρύου και προάγει τη σύνθεση της δεϋδροεπιανδροστερόνης .

Παράλληλα με τις δράσεις της αυτές , η h C G φαίνεται να ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση στο οργανισμό της μητέρας , για την αποφυγή απόρριψης του κυήματος , που παρομοιάζεται με ένα μόσχευμα .

Σήμερα , με το ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της β – υπομονάδας της h C G , είμαστε σε θέση να διαγνώσουμε την κύηση από την 6^η – 8^η ημέρα από την γονιμοποίηση του ωαρίου .

Ο ραδιοανοσολογικός προσδιορισμός της h C G σε διαδοχικές μετρήσεις στον ορό , κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης , αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξής της .

Τιμές κατώτερες των 750 m IU / m L ορού (που αντιστοιχούν σε συγκεντρώσεις των ούρων κατώτερες της ευαισθησίας των ανοσολογικών δοκιμασιών για την διάγνωση της κύησης) υποδηλώνουν :

(α) την ύπαρξη μιας κύησης στο αρχικό της στάδιο και επομένως οι επόμενες μετρήσεις θα δείξουν προοδευτική αύξηση της τιμής της ορμόνης ,

(β) μια πιθανή ανώμαλη εμφύτευση του ωαρίου έξω από την μήτρα ή και στο ενδομήτριο και

(γ) πιθανότατα ότι προηγήθηκε μια A E , αφού η ορμόνη ανιχνεύεται στον ορό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων .

Τιμές της ορμόνης κάτω από τα ανιχνεύσιμα επίπεδα (10 m IU / m L) αποκλείουν την ύπαρξη ενεργού τροφοβλαστικού ιστού .

Από το δεύτερο τρίμηνο , επίπεδα της h C G στον ορό του αίματος ελαττώνεται , παρά το ότι αυξάνεται ο όγκος του πλακούντα .

Η παρατήρηση αυτή περιορίζει τη χρησιμότητα του προσδιορισμού της ορμόνης μόνο στο πρώτο τρίμηνο , αφού ύστερα από αυτό τα επίπεδά της δεν ανταποκρίνονται στη λειτουργική κατάσταση του τροφοβλαστικού ιστού .

Μετά από ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου ή ύστερα από κοιλιακή κύηση , όπου αφήνεται στη θέση του ο πλακούς , η h C G μπορεί να ανιχνεύεται για ένα ολόκληρο τρίμηνο .

Η παρακολούθηση της h C G έχει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία για την παρακολούθηση των παθήσεων του τροφοβλαστικού ιστού .

Η h C G χρησιμοποιήθηκε τελευταία στην Ινδία για την πρόκληση ανοσοποίησης στην β – υποομάδας της , με στόχο την αντισυλληπτική της εφαρμογή , χωρίς να εξαχθούν ακόμα οριστικά συμπεράσματα .

Το πλακουντιακό γαλοκτογόνο (h P L) ή ανθρώπινη χοριακή σωματομαμμοτροπίνη (h C S) είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που συνθέτει η συγκυτιοτροφοβλάστη και έχει μοριακό βάρος 22.308.

Η χημική της σύνθεση μοιάζει με την υποφυσιακή προλακτίνη .

Η βιολογική της δράση παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με τη δράση της υποφυσιακής προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης .

Η προοδευτική της αύξηση , κατά την κύηση , παρακολουθεί την παράλληλη αύξηση του τροφοβλαστικού ιστού και συνεχίζεται μέχρι την 34^η- 36^η εβδομάδα , οπότε παρουσιάζει σταθερά επίπεδα .

Η ορμόνη αυτή δεν παρουσιάζει ημερήσιες διακυμάνσεις και οι διαδοχικές της μετρήσεις προσδιορίζουν τη λειτουργικότητα του πλακούντα και ελέγχουν έμμεσα την κατάσταση του εμβρύου .

Τιμές των επιπέδων του h P L στον ορό της μητέρας μικρότερες του 4 μg / m L , μετά την 36^η εβδομάδα , υποδηλώνουν σοβαρή πλακουντιακή ανεπάρκεια .

Άλλες πολυπεπτιδικές ορμόνες που συνθέτει η συγκυτιοτροφοβλάστη είναι η χοριακή φλοιοτρόπος ορμόνη (h C C) , η χοριακή θυρεοτρόπος ορμόνη (h C T) , η χοριακή ωοθυλακιότροπος ορμόνη (h C F S H) , η μητροτρόπος πλακουντιακή ορμόνη (h U T P H) και οι χοριακοί εκλυτικοί παράγοντες ανάπτυξης των νεύρων (h N G F) .

Παρά το γεγονός ότι είναι αναμφισβήτητη η παρουσία των παραπάνω ορμονών , η βιολογική τους σημασία δεν έχει ακόμα καθοριστεί με ακρίβεια .

Από την πληθώρα των ενζύμων που παράγει ο πλακούς , τα σπουδαιότερα είναι η ωκυτοκινάση (κυστική αμινοπεπτιδάση) η διαμινική οξειδάση και η θερμοαντόχος αλκαλική φωσφατάση .

Ο ακριβής ρόλος των παραπάνω ενζύμων είναι άγνωστος σε πολλά σημεία .

Άλλοι πρωτεϊνικοί παράγοντες , που εκκρίνονται από τον πλακούντα , είναι οι σχετικές με την κύηση πρωτεΐνες (Pregnancy Associated Plasma Proteins , P A P P) , που διακρίνονται στις ομάδες A και B (P A P P – A και P A P P – B) και η ειδική πρωτεΐνη της κύησης (P S B G) .

Η τελευταία ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα των εγκύων γυναικών , από την 7^η - 14^η ημέρα από την εμφύτευση του ωαρίου , σε ένα μεγάλο ποσοστό .

Στο τέλος της κύησης φτάνει τα 100 – 1000 $\mu\text{g} / \text{mL}$ και μπορεί να έχει κάποια σημασία για την πρόωμη διάγνωση της κύησης και την έγκαιρη ανίχνευση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων της .

AMNIAKO ΥΓΡΟ

Το αμνιακό υγρό (Α.Υ) πρωτοεμφανίζεται μετά τη σύγκλειση της αμνιακής κοιλότητας , που συμβαίνει μεταξύ της 3^{ης} και 4^{ης} εβδομάδας της κύησης .

Στην αρχή είναι άχρωμο και διαυγές , αλλά με την πρόοδο της ηλικίας της κύησης γίνεται θολερό , λόγω της παρουσίας χνουδιού , σμήγματος , επιδερμικών και αμνιακών κυττάρων .

Η ποσότητα του αμνιακού υγρού στην 8^η εβδομάδα είναι περίπου 5 – 10 mL , την 11^η 25 mL και από την 11^η ως τη 15^η εβδομάδα αυξάνεται κατά 25 mL κάθε εβδομάδα .

Από τη 16^η ως την 28^η εβδομάδα ο ρυθμός αύξησής του είναι ταχύτερος και φτάνει τα 50 mL την εβδομάδα .

Η μεγαλύτερη ποσότητα του (1.000 mL) παρατηρείται στην 38^η εβδομάδα , οπότε αρχίζει να ελαττώνεται , ώστε την 40^η να είναι περίπου 800 mL , την 42^η 250 mL και την 44^η 160 mL περίπου .

Ο προσδιορισμός του όγκου του αμνιακού υγρού μπορεί να γίνει εμπειρικά με την ψηλάφηση των κοιλιακών τοιχωμάτων και άμεσα με την μέτρησή του στον ανέπαφο εμβρυϊκό σάκο , μετά από μαιευτική υστερεκτομή και μετά από τέλεια αυτόματη έκτρωση .

Άλλος τρόπος προσδιορισμού του όγκου του είναι ο έμμεσος , με την τεχνική της διάλυσης χρωστικών ουσιών ή ραδιοϊσοτόπων , όπως είναι η Coamassie Blue , το αμινοϊππουρικό νάτριο κ . ά .

Ο προσδιορισμός του όγκου γίνεται με παρέκκλιση $\pm 8\%$.

Σήμερα η πιο αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού του όγκου του αμνιακού υγρού είναι η υπερηχογραφική .(125) (126) .

Η παραγωγή του αμνιακού υγρού γίνεται , κατά κύριο λόγο , από τους νεφρούς του εμβρύου , που απεκκρίνουν 500 mL ούρα το 24 ωρο , μέσα στην αμνιακή κοιλότητα .

Άλλες πηγές παραγωγής του αμνιακού υγρού είναι το αναπνευστικό σύστημα , το δέρμα (μέχρι την 20^η - 28^η εβδομάδα , οπότε γίνεται κερατινοποίηση των επιφανειακών στιβάδων) , τα αγγεία του ομφαλίου λώρου , το γαστρεντερικό σύστημα και τα κύτταρα του αμνίου .

Σύμφωνα με μία άλλη θεωρία , στην παραγωγή του συμβάλλει και η μητρική κυκλοφορία με υπερδιήθηση .

Η κυκλοφορία του αμνιακού υγρού είναι πολύ έντονη και φαίνεται ότι αντικαθίσταται ολόκληρη η ποσότητα του κάθε 2,9 ώρες , μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης , οπότε διακινούνται 468 mL κάθε ώρα , από το αμνιακό υγρό στη μητρική κυκλοφορία .

Η διακίνησή του φαίνεται να γίνεται με δύο τρόπους :

Το βιοφυσικό και

Το μηχανικό .

Η βιοφυσική διακίνηση του αμνιακού υγρού γίνεται σε όλη την διάρκεια της κύησης και συνίσταται στην κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων αμνιακού υγρού αμφίδρομα μεταξύ αμνιακής κοιλότητας και μητρικής κυκλοφορίας .

Φαίνεται πως στην διακίνηση αυτή του αμνιακού υγρού συμμετέχει ενεργά το αμνιακό επιθήλιο και κατά κύριο λόγο εκείνο που αντιστοιχεί στην θέση του πλακούντα .

Πράγματι , η βαθύτερη κυτταρική στιβάδα του αμνίου περιλαμβάνει κύτταρα με μικροθηλώδη επιφάνεια , που έχουν εκκριτικούς χαρακτήρες με ενδο - και μεσοκυττάρια αυλάκια ικανά για την διακίνηση του αμνιακού υγρού .

Ο μηχανικός τρόπος διακίνησης του αμνιακού υγρού γίνεται αργότερα στην κύηση , όταν το έμβρυο είναι ικανό να καταπίνει και να ουρεί .

Άλλος τρόπος μηχανικής διακίνησης του αμνιακού υγρού είναι η διαμέσου του δέρματος του εμβρύου , καθώς και μέσω του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος .

Το pH και το ειδικό βάρος του αμνιακού υγρού κυμαίνονται από 7,0 – 7,5 και 1.000 – 1.081 , αντίστοιχα .

Το ιξώδες του ισούται με την μονάδα και η οσμωτική του πίεση στο δεύτερο μισό της κύησης είναι μικρότερη από 245 m O sm / L .

Η σύνθεση του αμνιακού υγρού είναι νερό κατά 98 – 99 % και στέρεα συστατικά κατά 1 – 2 % .

ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Λευκώματα	260 mg / d L
Αμινοξέα	9,25 mg / d L
Ουρία	31 mg / d L
Κρεατινίνη	2 mg / d L
Ουρικό οξύ	4,5 mg / d L
Γλυκόζη	10 – 61 mg / d L
Ολικά λίπη	60 mg / d L
Χοληστερίνη	2 – 9,6mg / d L
Φωσφολιποειδή	3 – 4,5mg / d L
Γαλακτικό οξύ	60 – 80mg / d L
Πυροσταφιλικό οξύ	1,06mg / d L
Χοληστερίνη έως	1mg / d L
Κοπροπορφυρίνη	ίχνη
Βιταμίνες (A, B, C)	ίχνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Οι οργανικές ουσίες και οι φυσιολογικές τιμές τους που περιέχονται στο αμνιακό υγρό.

ΟΡΜΟΝΕΣ

Χοριακή γοναδοτροπίνη	1000 – 6000 IU / L
Οιστριόλη	18 - 135 mg / d L
Οιστρόνη	4 – 8 mg / d L
Οιστραδιόλη	3 – 4 mg / d L
Πρεγνανδιόλη	40 mg / d L
17 – κετοστεροειδή	3,4 mg / d L
17 – υδροξυκορτιζόνη	2,6 mg / d L
Κορτιζόνη	1,3 mg / dL
17 – OH –κορτικοειδή	6,6 – 47 mg / d L
Πρεγναντριόλη	2,3 – 4,6 mg / d L
Προσταγλανδίνες (E , E2 , Fla , F2a)	ίχνη
Προλακτίνη	ίχνη
Ινσουλίνη κ. λπ.	ίχνη
Πλακουντιακό γαλακτογόνο	ίχνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Οι ορμόνες και οι φυσιολογικές τιμές τους που περιέχονται στο αμνιακό υγρό.

ENZYMA

Γαλακτική δεϋδρογενάση ,
αλκαλική φωσφατάση ,
όξινη φωσφατάση ,
χολινηστεράση ,
αμινοτριπεπτιδάση ,
ισταμινάση ,
λιπάση ,
λυσοζύμη ,
αμυλάση ,
τρανσαμινάση ,
ωκυτοκινάση ,
κυκλικό AMP
κ .λπ .

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Τα ένζυμα που περιέχονται στο αμνιακό υγρό .Τα ένζυμα περιέχονται σε ελάχιστες ποσότητες στο αμνιακό υγρό.

ΑΝΟΡΓΑΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Νάτριο	130 – 138 mEq / L
Κάλιο	4 mEq / L
Χλωριούχα	100,7 mEq / L
Ασβέστιο	3,2 – 9 mg / dL
Μαγνήσιο	1 – 2 mg / dL
Φωσφόρος	1,1 – 1,54 mg / dL
Ψευδάργυρος	1,1 – 54 mg / dL
Σίδηρος	3,3 – 10 μg / dL
Θείο	3,7 mg / dL
Μαγγάνιο	0,64 mg / dL

Κ. Α .

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Οι οργανικές ουσίες που περιέχονται στο αμνιακό υγρό.

Όπως φαίνεται στους πίνακες (1,2,3,4) , το αμνιακό υγρό αποτελείται κατά κύριο λόγο , από νερό (98 – 99 %) , ενώ τα στερεά συστατικά αποτελούν ένα μικρό μόνο ποσοστό του όγκου του (1 – 2 %) .

Από τα στερεά αυτά συστατικά του , τα μισά είναι οργανικές και τα άλλα μισά ανόργανες ουσίες .

Από τις οργανικές ουσίες , οι μισές είναι πρωτεΐνες και οι υπόλοιπες υδατάνθρακες , λίπη , ορμόνες , ένζυμα και χρωστικές .

Οι πρωτεΐνες του αμνιακού υγρού αντιστοιχούν στο 1 / 20 εκείνων του πλάσματος της μητέρας .

Γενικά , η σύνθεση του αμνιακού υγρού μεταβάλλεται συνεχώς στην διάρκεια της κύησης και αντικατοπτρίζει την κατάσταση του εμβρύου .

Τα ανόργανα συστατικά του μοιάζουν με εκείνα του εξωκυττάριου υγρού της μητέρας , στο ότι οι συγκεντρώσεις Na και Cl είναι υψηλές , ενώ των K , Ca και Mg είναι χαμηλές .

Η σύνθεση του αμνιακού υγρού τους πρώτους μήνες της κύησης μοιάζει με εκείνη του εξωκυττάριου υγρού .

Η ουρία , η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ βρίσκονται σε συγκεντρώσεις ανώτερες από το πλάσμα , γιατί απεκκρίνονται από το έμβρυο και αυξάνονται με την πρόοδο της κύησης .

Η γλυκόζη του αμνιακού υγρού βρίσκεται σε μικρότερη συγκέντρωση από ότι στο πλάσμα της μητέρας , ενώ το γαλακτικό οξύ εξαρτάται από την ύπαρξη ή μη εμβρυϊκής δυσχέρειας .

Η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται μέχρι τον 7^ο μήνα , οπότε παραμένει σταθερή , εκτός αν υπάρχει μηκόνιο στο αμνιακό υγρό .

Οι ορμόνες του αμνιακού υγρού περιλαμβάνουν οιστρονή , οιστραδιόλη , χοριακή γοναδοτροπίνη , πλακουντιακό γαλοκτογόνο , πρεγνανδιόλη , προγεστερόνη , 17 – κετοστεροειδή κ.ά .

Φυσιολογικά , ανιχνεύεται χολερυθρίνη στο αμνιακό υγρό .

Όσο προχωρεί όμως η ωριμότητα του εμβρύου , ελαττώνεται προοδευτικά .

Αποφολιδωμένα κύτταρα στο αμνιακό υγρό βρίσκονται πολύ δύσκολα πριν την 12^η εβδομάδα , αλλά αυξάνονται παράλληλα με την πρόοδο της ωριμότητας του εμβρύου .

Η αύξησή τους αυτή συμβαδίζει με την αύξηση των λιπιδίων του αμνιακού υγρού .

Οι κλινικές εφαρμογές των σημερινών γνώσεων για το αμνιακό υγρό , που αξιοποιούνται με τις διάφορες βιοχημικές και κυτταρολογικές αναλύσεις , συνοψίζονται στα παρακάτω :

1) Ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου και έμμεσα από αυτό ο προσδιορισμός της πιθανότητας ύπαρξης διαφόρων φυλοσύνθετων παθήσεων του , όπως είναι η αιμορροφιλία , το ψευδογαγγλίωμα με πνευματική καθυστέρηση κ. ά .

2) Η διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου (σύνδρομο μογγολοειδούς ιδίωτας ή άλλων τρισωμιών κ.λπ.) .

3) Η διάγνωση διαφόρων μεταβολικών παθήσεων , όπως είναι τα σύνδρομα φαινηλκετονουρίας και γαλακτοζαιμίας .

4) Η εκτίμηση της ωριμότητας του εμβρύου , με τον προσδιορισμό του ποσοστού των πορτοκαλιοχρόων κυττάρων , του ουρικού οξέως , της χολερυθρίνης , της κρεατινίνης , της οσμωτικής του πίεσης , του κλάσματος λεκιθίνης : σφιγγομυελίνης κ.ά .

5). Ο έλεγχος του βαθμού προσβολής του εμβρύου λόγω ασυμβατότητας ως προς τον παράγοντα Rhesus .

6). Η διάγνωση της εμβρυϊκής δυσχέρειας , με τον προσδιορισμό του επιπέδου της οιστρίολης .

7). Η διάγνωση ενδομητρίων λοιμώξεων .

8). Η διάγνωση της πλακουντιακής ανεπάρκειας , με τον προσδιορισμό του πλακουντιακού γαλακτογόνου , της οιστρίολης κ. λπ.

9). Η διάγνωση της πρώιμης ρήξης των υμένων του εμβρύου .

10) .Η εκτίμηση διαφόρων μη σαφώς καθορισμένων παραγόντων , που η σημασία τους προς το παρόν δεν έχει εκτιμηθεί ακριβώς .

Το αμνιακό υγρό διατηρεί ένα μόνο μέρος των μεταβολικών προϊόντων του εμβρύου , ενώ το μεγαλύτερο μέρος τους απομακρύνεται από τον πλακούντα .

Η σημασία του αμνιακού υγρού στην κύηση είναι πολύπλευρη και πολύ αξιόλογη , αφού είναι αποδεδειγμένο ότι συμβάλλει στις παρακάτω λειτουργίες :

1). Γεμίζει την αμνιακή κοιλότητα και περιβάλλει το έμβρυο από παντού , ώστε να το προστατεύει από τις διάφορες εξωτερικές κακώσεις και επιδράσεις.

2). Προστατεύει τον ομφάλιο λώρο από τις διάφορες μηχανικές επιδράσεις , που μπορεί να επηρεάσουν την αιμάτωση του εμβρύου.

3). Συμβάλλει στη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας στο έμβρυο .

4). Εμποδίζει τη δημιουργία αμνιακών ταινιών (συμφύσεων) μεταξύ του εμβρύου και του άμνιου .

5). Στην αρχή της κύησης έχει τροφική σημασία για το έμβρυο

6). Εξασφαλίζει την άνετη κίνηση του εμβρύου μέσα στην μήτρα .

7). Με την βακτηριοστατική του δράση προφυλάσσει το έμβρυο από διάφορες ενδομήτριες λοιμώξεις .

8). Συμβάλλει στην ομαλή εξέλιξη του τοκετού με τον σχηματισμό του θυλακίου, που ασκεί ομοιόμορφη πίεση στο τραχηλικό στόμιο κατά τις συστολές της μήτρας.

9). Κατανέμει ομοιόμορφα στο έμβρυο την πίεση, που προκύπτει από τις συστολές της μήτρας κατά τον τοκετό.

10). Μετά τη ρήξη των υμένων, το αμνιακό υγρό δρα βακτηριοστατικά στο κολπικό σπητικό περιβάλλον και προφυλάσσει, με αυτήν του την δράση, το έμβρυο από λοιμώξεις κατά τον τοκετό.

Ολιγάμνιο. Χαρακτηρίζεται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία, είτε δεν βρίσκεται θύλακας αμνιακού υγρού με κάθετη διάμετρο μεγαλύτερη από 2 εκατοστά, είτε ο δείκτης του αμνιακού υγρού (AFI) είναι μικρότερος ή ίσος με 5 εκατοστά.

Ως δείκτης του αμνιακού υγρού (AFI) ορίζεται το σύνολο των μετρήσεων των μεγαλύτερων θυλάκων αμνιακού υγρού χωρίς εμβρυϊκά μέλη η ομφάλιο λώρο στο κάθε τεταρτημόριο της κοιλίας. (70) (71) (72).

Κατά τους Cayle και Moore (68) ο δείκτης του αμνιακού υγρού στο τρίτο τρίμηνο της κύησης χαρακτηρίζεται παθολογικός όταν είναι μικρότερος ή ίσος με 5 εκατοστά, οριακά φυσιολογικός όταν κυμαίνεται μεταξύ 6 και 8 εκατοστών και φυσιολογικός όταν είναι μεγαλύτερος ή ίσος με 9 εκατοστά.

Για την προέλευση του αμνιακού υγρού (75) (80), αν και τα ούρα εμφανίζονται στην ουροδόχο κύστη του εμβρύου στην 12^η εβδομάδα της κύησης, η συμβολή τους στο αμνιακό υγρό είναι σημαντική μεταξύ του τέλους του δευτέρου και της αρχής του τρίτου τριμήνου. Το αμνιακό υγρό στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης αποτελείται κυρίως από το μητρικό ορό.

Υπάρχουν μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία (67) (69) που αναφέρουν ότι υπάρχει ένα δίκτυο εκστροφής υγρού από την τραχεία προς την αμνιακή κοιλότητα, γιατί τα ενεργά φωσφολιπίδια επιφανείας λεκιθίνης και σφιγγομυελίνη, τα οποία προέρχονται από τον ώριμο πνεύμονα του εμβρύου, περίπου στην 26^η εβδομάδα της κύησης, ανευρίσκονται στο αμνιακό υγρό πριν περάσουν σε σημαντική ποσότητα στα ούρα.

Το αμνιακό υγρό παράγεται κύριως από το εμβρυϊκό νεφρό (69) σε ποσότητες όλο και μεγαλύτερες καθώς η κύηση προχωρεί. Με την βοήθεια των υπερήχων φαίνεται ότι η παραγωγή ούρων είναι περίπου 2,2 κυβικά εκατοστά την ώρα την 22^η εβδομάδα και αυξάνει στα 26,3 κυβικά εκατοστά την ώρα την 40 εβδομάδα (70), από το έμβρυο καταπίνονται περίπου 20 κυβικά εκατοστά αμνιακού υγρού την ώρα.

Έχει υπολογιστεί ότι σε κύσεις μεγαλύτερες των 20 εβδομάδων, κάθε 3 ώρες αντικαθίσταται ολόκληρη η ποσότητα του αμνιακού υγρού, διακινούνται περίπου 480 κυβικά εκατοστά την ώρα. (71).

Το ολιγάμνιο μπορεί να σημαίνει: ή συγγενή νεφρική ανωμαλία, ή γενικευμένη καθυστέρηση της ανάπτυξης, ή πλακουντιακή ανεπάρκεια στην οποία το μεν έμβρυο μειώνει την ούρηση του και η πλακουντιακή κυκλοφορία προσαρμόζεται έτσι ώστε ελαττώνεται η παραγωγή του αμνιακού υγρού.

Υπάρχουν μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία (72) (73) (74) που δείχνουν ότι ο δείκτης αμνιακού υγρού αυξάνεται σταδιακά στο πρώτο μισό

της εγκυμοσύνης , στην συνέχεια εμφανίζει ένα plateau και στο τέλος παρουσιάζει μια πτώση κατά 20 % και 48 % αντίστοιχα , μεταξύ 40^{ης} - 41^{ης} και 41^{ης} και 42^{ης} εβδομάδας .

Σε μια εργασία του Fischer και αλλ. (77) διαπίστωσαν ότι όσο μικρότερη ήταν η λίμνη του αμνιακού υγρού τόσο μεγαλύτερη ήταν η πιθανότητα να έχουμε επιβάρυνση της κατάστασης του νεογνού (Apgar score στο 5^ο λεπτό μικρότερο του 7 , pH του αίματος της ομφαλικής αρτηρίας μικρότερο του 7,2 , νεογνικοί σπασμοί) και έτσι η μέτρηση του αμνιακού υγρού θεωρήθηκε ως εύρημα σημαντικής κλινικής σημασίας .

Το 1984 σε μια εργασία του Leveno και συν. (78) Έδειξαν τον αυξημένο κίνδυνο σε κύσεις με μειωμένο αμνιακό υγρό για το έμβρυο . Αφού μελέτησαν 727 περιπτώσεις κύσεων κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα :

A) Τόσο στην κύηση όσο και κατά την διάρκεια του τοκετού η εμβρυϊκή δυσχέρεια είναι αποτέλεσμα της συμπίεσης της ομφαλίδας .

B) Η συμπίεση αυτή της ομφαλίδας όταν συνδιάζεται με ολιγάμνιο ή λασπώδες μηκώνιο επιδεινώνει περισσότερο το περιγεννητικό αποτέλεσμα .

Κατά τον καρδιοτοκογραφικό έλεγχο στην διάρκεια του τοκετού φαίνονταν ότι οι μεταβολές του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού ήταν του τύπου ή των παρατεταμένων επιβραδύνσεων , ή των μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων ή του αλματοειδούς τύπου .

Τα αποτελέσματα της έρευνας επιβεβαιώθηκαν κατόπιν και από άλλους συγγραφείς (77) (78) (79) κυρίως χρησιμοποιώντας τον υπέρηχο και μετρώντας την διάμετρο της ομφαλίδας , φαίνεται ότι όσο μικρότερη γίνονταν η διάμετρος της , λόγω συμπίεσης συνέπεια του ολιγάμνιου , τόσο αυξάνονταν τα ποσοστά εμβρυϊκής δυσχέρειας στην διάρκεια του τοκετού .

Σε άλλες μελέτες με την εφαρμογή των μεθόδων ανάλυσης των αερίων του αίματος από το τριχωτό της κεφαλής του εμβρύου και τα ομφαλικά αγγεία , αποδείχθηκε ότι η συμπίεση του ομφαλίου λώρου συνδυάζονταν κυρίως με σημαντική πτώση των τιμών του pH και κατόπιν με πτώση της pO₂ και με αύξηση της p CO₂ . (82) (83).

Έτσι σήμερα είναι αποδεδειγμένη η συσχέτιση μεταξύ α) συμπίεσης της ομφαλίδας , β) μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού και γ) εμβρυϊκής δυσχέρειας και κατά συνέπεια παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας .

Μηκώνιο :

Η παρουσία μηκώνιου στο αμνιακό υγρό δεν είναι αξιόπιστος δείκτης εμβρυϊκού κινδύνου , επειδή δεν είναι πάντα αποτέλεσμα εμβρυϊκής δυσφορίας . Τις περισσότερες φορές η παρουσία κεχρωσμένου αμνιακού υγρού αποδίδεται σε κάποιο απλό αντανάκλαστικό του πνευμονογαστρικού κατά την διαδικασία της ωρίμανσής του και λιγότερο στο ενεργό πνευμονογαστρικό αντανάκλαστικό του εμβρυϊκού γαστρεντερικού συστήματος που προέρχεται από καταστάσεις εμβρυϊκής δυσφορίας . (85).

Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι στην διάρκεια του τοκετού η εισρόφηση του μηκώνιου με την ασφυξία ενοχοποιούνται για το 75% των νεογνικών θανάτων . (85).

Επίσης είναι γνωστό ότι κάτω από ορισμένες δυσμενείς συνθήκες , όπως η υπερτασική νόσος της κύησης , η αποκόλληση του πλακούντα με δημιουργία οπισθοπλακουντιακού αιματώματος , ο σακχαρώδης διαβήτης , το κάπνισμα μπορεί να επισπευσθεί η διαδικασία ωρίμανσης του πλακούντα με αποτέλεσμα την προοδευτική έκπτωση της πλακουντιακής λειτουργίας και την απώλεια των πλακουντιακών αποθεμάτων . (34) (35) .

Ως συνέπεια αυτών , έχουμε :

A) Περιορισμό της αναβολικής διαδικασίας , με αποτέλεσμα να αναγκάζεται το έμβρυο να παίρνει την απαιτούμενη ενέργεια από τον λιπώδη ιστό ή από το ήπαρ του .

B) Ελάττωση του όγκου του πλάσματος του εμβρύου που με την ελάττωση της εμβρυϊκής διούρησης λόγω της χρόνιας υποξίας , συμβάλει στην δημιουργία ολιγαμνίου .

ΕΜΒΡΥΟ

Το ανθρώπινο έμβρυο γεννιέται περίπου 9 μήνες ή 40 εβδομάδες μετά την πρώτη ημέρα της τελευταίας έμμηνης ρύσης (T.E.P.) .

Αυτό το χρονικό διάστημα θεωρείται χρόνος κύησης , αν και η σύλληψη γίνεται συνήθως 12 – 14 ημέρες μετά την T.E.P.

Η ανάπτυξη του εμβρύου .

Την 4^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης το έμβρυο έχει μήκος 7,5 – 10 mm.

Την 7^η εβδομάδα το έμβρυο είναι 2,1 – 2,5 cm σε μήκος , ζυγίζει 1 g και το κεφάλι αποτελεί το μισό του μέγεθος .

Οι ηπατικοί λοβοί αναγνωρίζονται και τα ερυθροκύτταρα αρχίζουν να σχηματίζονται στο λεκιθικό ασκό και το ήπαρ.

Επίσης αρχίζει ο σχηματισμός των νεφρών .

Την 12^η εβδομάδα το έμβρυο έχει μήκος 7 – 9 cm και ζυγίζει 12 – 15 g .

Εμφανίζονται τα νύχια στα χέρια και στα πόδια και μπορεί να αναγνωρισθεί το φύλο του εμβρύου .

Η ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι περίπου 30 ml .

Το έντερο αρχίζει να κάνει περισταλτικές κινήσεις και μπορεί να απορροφάει γλυκόζη .

Τη 16^η εβδομάδα το μήκος είναι περίπου 14 – 17 cm και το βάρος είναι περίπου 100 g .

Το φύλο είναι εμφανές .

Εκτός από την Hb F σχηματίζεται και η Hb A .

Την 20^η εβδομάδα το βάρος του εμβρύου είναι περίπου 300 g .

Οι καρδιακοί παλμοί μπορεί να ακουστούν ακόμη και με το κοιλιοσκοπιο .

Τα σκιρτήματα του εμβρύου γίνονται αντιληπτά από την μητέρα και το ύψος της μήτρας είναι περίπου στο επίπεδο του ομφαλού .

Στην 24^η εβδομάδα της κύησης το βάρος είναι 600 g .

Αρχίζει να εναποτίθεται λίγο λίπος .

Το έμβρυο μπορεί να επιβιώσει, αλλά οι πιθανότητες είναι πολύ περιορισμένες

Στις 28 εβδομάδες το βάρος είναι περίπου 1050 g και το μήκος στα 37 cm.

Οι πνεύμονες είναι ικανοί να αναπνεύσουν, αλλά ο επιφανειοδραστικός παράγοντας είναι σε χαμηλό επίπεδο και το πρόωρο νεογέννητο είναι πιθανό να επιζήσει, αν και τα περισσότερα παιδιά αυτής της ηλικίας αναπτύσσουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

Στις 32 εβδομάδες το βάρος είναι περίπου 1700 g και το μήκος είναι 42 cm.

Σε αυτό το στάδιο με τα σημερινά δεδομένα 3 στα 4 παιδιά ζουν.

Στις 36 εβδομάδες το βάρος είναι περίπου 2500 g και το μήκος περίπου 47 cm.

Το δέρμα δεν έχει ρυτίδες και η επιβίωση είναι καλή.

Στις 40 εβδομάδες το μήκος φτάνει τα 50 cm και το βάρος 3200 – 3500 g.

Το κεφάλι του εμβρύου έχει αμφιβρεγματική διάμετρο 9,5 cm, για αυτό το τελειόμηνο έμβρυο χρειάζεται μια διαστολή του τραχήλου περίπου 10 cm για να περάσει μέσα από τον τραχηλοκολπικό σωλήνα.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Υπάρχουν τρία στάδια στη θρέψη του εμβρύου.

A) Απορρόφηση.

Μικρές ποσότητες υγρού από τη σάλπιγγα και την μήτρα απορροφώνται από το γονιμοποιημένο ωάριο πριν την εμφύτευση.

B) Ιστοτροφική μεταφορά.

Διάφορες ουσίες περνούν μεταξύ του κυήματος και του φθαρτού, προτού να αρχίσει η κυκλοφορία του εμβρύου.

Γ) Αιματοτροφική μεταφορά.

Διάφορες ουσίες και αέρια διαπερνούν το πλακουντιακό συγκύτιο, τόσο από την εμβρυϊκή, όσο και από την μητρική κυκλοφορία με παθητική ή ενεργητική μεταφορά.

Αιμοποιητικό σύστημα.

Η εμβρυϊκή κυκλοφορία αρχίζει περίπου 25 ημέρες μετά την σύλληψη.

Τότε την μεγαλύτερη πηγή ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελούν νησίδες αίματος στο λεκιθικό ασκό.

Τη 10^η εβδομάδα το ήπαρ παίζει σπουδαίο ρόλο στο σχηματισμό των ερυθροκυττάρων , αλλά προοδευτικά ο σπλήνας και ο μυελός των οστών αναλαμβάνουν την αιμοποιητική λειτουργία .

Στο τέλος της εγκυμοσύνης ο μυελός των οστών παράγει το 90 % των ερυθροκυττάρων .

Η ορμόνη ερυθροποιητίνη παράγεται σε σημαντικές ποσότητες από την 32^η εβδομάδα , αλλά εξαφανίζεται περίπου κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό , εκτός αν το νεογέννητο είναι αναιμικό , οπότε παραμένει σε υψηλά επίπεδα .

Με τα δεδομένα των ενηλίκων τα πρόωρα , αλλά και τα τελειόμηνια νεογέννητα θεωρούνται πολυκυτταραιμικά έχοντας 4 – 6 εκατομμύρια ερυθρών αιμοσφαιρίων .

Το έμβρυο επίσης εμφανίζει λευκοκυττάρωση περίπου 15 – 20 χιλιάδες .

Η ζωή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του εμβρύου διαρκεί όσο και του ενήλικα , δηλαδή 120 ημέρες .

Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης γίνεται στην προερυθροβλάστη , τη νορμοβλάστη και τα δικτυοκύτταρα , αλλά όχι στα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια .

Πριν από το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης όλη η αιμοσφαιρίνη είναι Hb F , αλλά τις τελευταίες 4 – 6 εβδομάδες η παραγωγή αιμοσφαιρίνης τύπου ενήλικα Hb A αυξάνεται σε σημείο , ώστε μόνο το ¼ των ερυθροκυττάρων του εμβρύου στο τέλος να περιέχουν Hb F.

Τα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα να δεσμεύουν οξυγόνο , αλλά αυτό κυρίως οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα των ενβρυϊκών ερυθροκυττάρων παρά στον τύπο της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης .

Η ανθεκτική σε αλκαλικά Hb F μας παρέχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσουμε εμβρυϊκά κύτταρα στη μητρική κυκλοφορία .

Η φερριτίνη , ουσία απαραίτητη για τον σχηματισμό αιμοσφαιρίνης , εμφανίζεται στον πλακούντα από τον πρώτο μήνα της εγκυμοσύνης και αυξάνεται σε ποσότητα για έξι μήνες .

Επίσης εμφανίζεται στο εμβρυϊκό ήπαρ κατά τον δεύτερο και τρίτο μήνα και στον σπλήνα από τον τέταρτο .

Σε αντίθεση με το νεογέννητο και τον ενήλικα δεν υπάρχει φερριτίνη στο έντερο .

Τα λευκά αιμοσφαίρια , που κυκλοφορούν στο έμβρυο , είναι η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των παθογόνων μικροβίων .

Τα λευκοκύτταρα εμφανίζονται στο έμβρυο μετά το δεύτερο μήνα της εγκυμοσύνης .

Ο θύμος αδένας γρήγορα αναπτύσσεται , ενώ αργότερα λειτουργεί ο σπλήνας .

Και τα δύο αυτά όργανα παράγουν λεμφοκύτταρα , που αποτελούν μια κύρια πηγή παραγωγής αντισωμάτων και έτσι διαμορφώνεται η δεύτερη γραμμή άμυνας εναντίον των ξένων αντιγόνων .

Τα αντισώματα είναι ανοσοσφαιρίνες (L g) που διακρίνονται σε M , G και A , σύμφωνα με το μοριακό τους βάρος και την περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες .

LgM είναι το κύριο αντίσωμα , που παράγεται από το έμβρυο και βρίσκεται στο σπλήνα .

Αυτή η ανοσφαιρίνη είναι η πιο δραστική για την καταστροφή των μικροβίων .

Τα IgG αντισώματα μεταφέρονται κυρίως διαμέσου του πλακούντα από το μητρικό πλάσμα στο έμβρυο σε τέτοιες ποσότητες , ώστε το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης οι συγκεντρώσεις IgG είναι περίπου ίσες στο εμβρυϊκό και μητρικό πλάσμα .

Η παραγωγή IgA δεν αρχίζει παρά μόνο μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό .

Επειδή τα IgA αντισώματα παράγονται ως απάντηση σε αντιγόνα εντερικών μικροοργανισμών , το νεογέννητο πρακτικά είναι ευαίσθητο στις εντερικές λοιμώξεις .

Η απάντηση του εμβρύου σε αντιγόνα μητρικής προέλευσης εξαρτάται από το επίπεδο ανοσολογικής ικανότητας , που έχει αναπτύξει το έμβρυο .

Κατά το πρώτο τρίμηνο π.χ. ο ιός της ερυθράς δεν προκαλεί ανοσολογική απάντηση εκ μέρους του εμβρύου .

Έτσι οι ιστοί του είναι εκτεθειμένοι στον κίνδυνο της καταστροφής.

Ακόμη και στο τέλος της εγκυμοσύνης , το έμβρυο εξακολουθεί να είναι ανοσολογικά ανώριμο .

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .

Εάν γίνει έγχυση σκιαγραφικής ουσίας στο αμνιακό υγρό κατά τον τέταρτο μήνα της εγκυμοσύνης διαγράφεται σύντομα ακτινολογικά το στομάχι και το λεπτό έντερο του εμβρύου.

Είναι φανερό ότι από την ηλικία αυτή το έμβρυο καταπίνει αρκετή ποσότητα αμνιακού υγρού και αυτή η λειτουργία μαζί με την ούρηση αποτελούν τους πιο σπουδαίους παράγοντες για τη ρύθμιση του όγκου του αμνιακού υγρού .

Η τέλεια ανάπτυξη της πρωτεολυτικής δραστηριότητας του γαστρεντερικού συστήματος δεν γίνεται παρά μόνο μετά τον τοκετό , αλλά το εμβρυϊκό γαστρεντερικό σύστημα είναι αρκετά ικανό , για να απορροφάει αμινοξέα , γλυκόζη και άλλες διαλυτές ουσίες .

Η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό χολερυθρίνης από τη 12^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης .

Το εμβρυϊκό ήπαρ παρουσιάζει σημαντική ανεπάρκεια , όσον αφορά διάφορα ένζυμα , ακόμη και μετά τον τοκετό .

Έτσι είναι ανίκανο να συνθέσει τον υδατοδιαλυτό καταβολίτη της χολερυθρίνης , για να την αποβάλει από τα νεφρά .

Η ελεύθερη χολερυθρίνη αποβάλλεται από τον πλακούντα .

Κατά το τέλος της εγκυμοσύνης έχουμε παραγωγή μηκωνίου , αλλά σε μικρές ποσότητες .

Έξοδος μηκωνίου ενδομητρίως γίνεται μόνο , όταν έχουμε δυσπραγία του εμβρύου , κατά την οποία έχουμε αύξηση της περισταλτικότητας του εντέρου και χάλαση του σφιγκτήρα του ορθού .

Η ενδοηπατική ερυθροποίηση αρχίζει από την 8^η βδομάδα στο έμβρυο , ενώ η ιστολογική υφή του ήπατος έχει αποδειχθεί στο μέσο της εγκυμοσύνης .

Στο ήπαρ , ακόμη και από την εμβρυϊκή περίοδο εναποθηκεύεται γλυκογόνο και σίδηρος .

Η πλήρης όμως ανάπτυξη της λειτουργίας του ήπατος γίνεται μετά το τέλος της νεογνικής περιόδου .

Το ήπαρ αμέσως μετά τη γέννηση δεν μπορεί να συνθέσει ικανοποιητικά ινωδογόνο και τους παράγοντες της πήξης II , VII , IX , XI και XIII .

Ακόμη η εναποθήκευση της βιταμίνης K στο ήπαρ είναι ανεπαρκής και έτσι έχουμε μια προδιάθεση του νεογέννητου για αιμορραγίες κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής του .

Η παραγωγή της γλυκόζης από αμινοξέα (νεογλυκογένεση) και η εναποθήκευση γλυκόζης στο ήπαρ δεν έχει αποδειχθεί στο νεογέννητο .

Ακόμη ορμόνες , που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων , όπως η κορτιζόλη , η επινεφρίνη και το γλουκαγόνο φαίνεται , ότι μπορεί να μην επαρκούν τις πρώτες ημέρες .

Επίσης ο σχηματισμός γλυκουρονικών ενώσεων γίνεται σε περιορισμένο βαθμό κατά τη νεογνική περίοδο και έτσι η χολερυθρίνη δεν συνδέεται σε επαρκή ποσότητα , ώστε να εκκριθεί ως χολή .

Μετά τη φυσιολογική αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων , που περισσεύουν , την πρώτη εβδομάδα της ζωής ή μερικές φορές μετά από παθολογική αιμόλυση έχουμε την εμφάνιση ίκτερου .

Αν η υπερχολερυθριναιμία είναι μεγάλη υπάρχει κίνδυνος να αναπτυχθεί πυρηνικός ίκτερος .

Οι λειτουργίες του ήπατος επιταχύνονται μετά τον τοκετό .

Τα περισσότερα πεπτικά ένζυμα υπάρχουν , αλλά το γαστρικό περιεχόμενο εμφανίζει ουδέτερη αντίδραση .

Όμως γρήγορα εγκαθίσταται η οξύτητα του γαστρικού υγρού .

Η αρχικά ουδέτερη αντίδραση μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη των βακτηριδίων στο έντερο .

Το νεογέννητο μπορεί να αφομοιώσει απλά διαλύματα αμέσως μετά τον τοκετό , αλλά δεν μπορεί να πένει τροφή , π.χ. γάλα μέχρι τη δεύτερη ή τρίτη ημέρα , οπότε απομακρύνεται από το στομάχι η μεγαλύτερη ποσότητα της γαστρικής βλέννας .

Οι περισταλτικές κινήσεις του παχέος εντέρου αυξάνονται μετά τον τοκετό .

Έτσι έχουμε φυσιολογικά 1 - 6 κενώσεις την ημέρα.

Απουσία κένωσης 48 ώρες μετά τον τοκετό είναι ύποπτη για ύπαρξη απόφραξης στο γαστρεντερικό σύστημα .

Ο θυροειδής είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένας που αναπτύσσεται στο έμβρυο .

Από την 4^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ο θυροειδής μπορεί να συνθέσει θυροξίνη , ενώ παράλληλα μικρές ποσότητες θυροξίνης μεταφέρονται από τη μητέρα .

Επίσης τα αντιθυροειδικά φάρμακα είναι γνωστό , ότι διαπερνούν εύκολα τον πλακούντα και προκαλούν βλάβες στο έμβρυο .

Το πάγκρεας αναπτύσσεται επίσης νωρίς και μπορεί να παράγει ινσουλίνη από τα β - κύτταρα του εμβρυϊκού παγκρέατος από τη 12^η εβδομάδα .

Η ινσουλίνη της μητέρας δε μεταφέρεται στο έμβρυο σε φυσιολογικές ποσότητες και το έμβρυο πρέπει να εφοδιαστεί με ότι χρειάζεται για το μεταβολισμό της γλυκόζης του .

Έτσι η ινσουλίνη είναι από τις πρώτες ορμόνες , που ρυθμίζουν την ανάπτυξη του εμβρύου .

Τα β - κύτταρα του παγκρέατος ενός φυσιολογικού εμβρύου αντιδρούν ασθενώς στη υπεργλυκαιμία , εκτός αν το ερέθισμα επαναλαμβάνεται συνέχεια , όπως αυτό συμβαίνει στα έμβρυα διαβητικών μητέρων .

Στην περίπτωση αυτή τα εμβρυϊκά κύτταρα υφίστανται υπερπλασία , ώστε να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης .

Αυτό εξηγεί , γιατί τα παιδιά διαβητικών μητέρων έχουν μεγάλο μέγεθος ή εμφανίζουν συμπτώματα υπερινσουλινισμού μετά τον τοκετό .

Η εξωγενής ινσουλίνη δε διέρχεται τον πλακούντα λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της .

Όλες οι ορμόνες , που παράγονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης , βρίσκονται στο έμβρυο , αν και ο ρόλος τους δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός .

Η ACTH παίζει σπουδαίο ρόλο για τη διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων .

Οι ορμόνες της υπόφυσης της μητέρας αποτελούνται από μεγάλα μόρια , ώστε δε διέρχονται τον πλακούντα σε σημαντικές ποσότητες .

Ο φλοιός των επινεφριδίων του εμβρύου έχει επιπλέον μια στιβάδα , που εξαφανίζεται περίπου 6 μήνες μετά τον τοκετό .

Ο φλοιός είναι ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο , που παράγει μεγάλες ποσότητες στεροειδών ορμονών , ιδίως δεϋδροεπιανδροστερόνης , η οποία μεταβάλλεται στον πλακούντα σε οιστρογόνα .

Υπάρχει η ένδειξη , ότι η σταθερή αύξηση της δραστηριότητας της εξωτερικής στιβάδας των επινεφριδίων του εμβρύου προκαλεί την έναρξη των διαδικασιών , που οδηγούν στον τοκετό .

Ο φλοιός των επινεφριδίων είναι μεγαλύτερος σε πρόωρα παιδιά , όταν η αιτία του πρόωρου τοκετού είναι άγνωστη , σε σχέση με εκείνα , που η εγκυμοσύνη τερματίζεται με πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα .

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ .

Η ανταλλαγή των αερίων στο έμβρυο γίνεται στον πλακούντα .

Η διάχυση των αερίων δια μέσου της μεμβράνης του πλακούντα είναι ο μηχανισμός , που χρησιμοποιείται και αυτή εξαρτάται από τη διαφορά της μερικής πίεσης του κάθε αερίου .

Μέχρι περίπου τη 12^η εβδομάδα , η διαβατότητα του πλακούντα είναι μικρή , γιατί έχει μικρή επιφάνεια και το πάχος της τροφοβλαστικής μεμβράνης είναι αρκετά μεγάλο .

Από τη 12^η μέχρι την 32^η εβδομάδα η μεμβράνη λεπταίνει και η επιφάνεια αυξάνεται σταθερά .

Όμως η ενεργητική μεταφορά ουσιών διαμέσου του πλακούντα απαιτεί σημαντική προσφορά οξυγόνου και αυτό προκαλεί δυσκολίες στη συγκέντρωση του εμβρυϊκού οξυγόνου .

Όπως όμως και να έχει το πράγμα , η μερική πίεση του οξυγόνου (PO₂) του εμβρυϊκού αίματος είναι χαμηλότερη από ό,τι στο μητρικό αίμα.

Αυτή η PO₂ , που υπάρχει στο έμβρυο , δεν είναι δυνατόν να το διατηρήσει στην ζωή εκτός μήτρας , αλλά το έμβρυο μπορεί να περάσει μερικές περιόδους αναερόβιας μεταβολικής δραστηριότητας .

Ακόμη υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στο έμβρυο και αρκετή από αυτή είναι εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (F) .

Υπολογίζεται ότι κατά τον τοκετό το 20 % της αιμοσφαιρίνης είναι F .

Αυτή έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το οξυγόνο από ό,τι η HbA , που επίσης υπάρχει φυσιολογικά στα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου .

Μετά τον τοκετό η HbF στις περισσότερες περιπτώσεις εξαφανίζεται και συνήθως δεν ανιχνεύεται μετά την ηλικία των 2,5 ετών .

Η PCO₂ και το CO₂ είναι ελαφρά αυξημένα στο αίμα του εμβρύου από ό,τι στο αίμα της μητέρας .

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το CO₂ να διαχέεται από το έμβρυο στη μητέρα .

ΕΜΒΡΥΪΚΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ

Για πολλά χρόνια υπήρχε η άποψη , ότι η αναπνευστική λειτουργία στην ενδομήτρια ζωή ήταν αποτέλεσμα υποξίας .

Τώρα έχει αποδειχθεί , ότι το ανθρώπινο έμβρυο έχει ομαλές αναπνευστικές κινήσεις , κυρίως στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης .

Οι αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου είναι επεισοδιακές και ακολουθούνται από περιόδους άπνοιας .

Η διάρκεια των περιόδων αναπνοής – άπνοιας ποικίλλει.

Η ρύθμιση της περιοδικότητας είναι πολύπλοκη και μάλλον άγνωστη , ενώ οι τρέχουσες απόψεις συνηγορούν για συμμετοχή ανωτέρων φλοιϊκών κέντρων και του δικτυωτού σχηματισμού του Κ.Ν.Σ.

Παράγοντες , που καταστέλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα , όπως ισχυρά ηρεμιστικά , αναλγητικά και ναρκωτικά προκαλούν και ελάττωση ή απουσία των εμβρυϊκών αναπνευστικών κινήσεων .

Ελάττωση επίσης προκαλείται από το κάπνισμα τσιγάρου από την μητέρα , όπως και μετά από κατανάλωση οινόπνευματος, ενώ αυξάνουν μετά τα γεύματα και μετά από χορήγηση γλυκόζης στην μητέρα .

Γενικά οι εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις φαίνεται να αντικατοπτρίζουν την καλή εμβρυϊκή κατάσταση .(95).

Αν και υποτίθεται , ότι οι κινήσεις αυτές είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη των πνευμόνων , ο σκοπός τους παραμένει άγνωστος .

Επίσης υπάρχει η άποψη που θεωρεί τις κινήσεις αυτές ως θωρακική γυμναστική του εμβρύου , που προετοιμάζεται για την λειτουργία την ατμοσφαιρικής αναπνοής .

Είναι φανερό , ότι δεν εισπνέεται αέρας , αλλά αμνιακό υγρό εισέρχεται και εξέρχεται στους πνεύμονες και αυτό αρχίζει κυρίως στο τρίτο τρίμηνο .

Αρχικά έγινε πιστευτό , ότι η παρατήρηση των αναπνευστικών κινήσεων του εμβρύου με υπερηχογράφημα real time θα μπορούσε να δείξει την καλή κατάσταση ή όχι του εμβρύου .(95).

Στην πράξη όμως αυτό δεν συμβαίνει απόλυτα .

Έτσι οι εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις αποτελούν μόνο ένα μέρος του βιοφυσικού εμβρυϊκού περιγράμματος .

Η πρώτη αναπνοή του νεογέννητου γίνεται κανονικά μέσα στα πρώτα 10 δευτερόλεπτα από τον τοκετό .

Η πρώτη αναπνοή είναι μια δυσπνοιϊκή κίνηση , αποτέλεσμα της αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος στην ξαφνική πίεση , στην αλλαγή της θερμοκρασίας και σε άλλους διεγερτικούς εξωγενείς παράγοντες.

Με την πρώτη αναπνοή μια ελαφριά αύξηση στην PO₂ ενεργοποιεί τους χημειούποδοχείς , που στέλνουν ερεθίσματα στο Κ.Ν.Σ. και στους αναπνευστικούς μυς .

Έτσι εξακολουθεί μια ρυθμική , αλλά γρήγορη αναπνοή.

Το αμνιακό υγρό παροχετεύεται από το αναπνευστικό δένδρο ή απορροφάται .

Εάν η ωριμότητα των πνευμόνων είναι καλή , ακολουθεί καλή έκπτυξη τους και καλή ανταλλαγή αερίων .

Εάν όμως έχουμε ανεπάρκεια επιφανειοδραστικού παράγοντα (σχέση λεκιθίνης - σφιγγομυελίνης < του 2) , όπως συμβαίνει στα ανώριμα νεογέννητα , τότε οι κυψελίδες δεν εκπτύσσονται καλά και έχουμε το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας .

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Οι νεφροί δεν θεωρούνται απαραίτητοι για την ανάπτυξη του εμβρύου .

Αυτό γίνεται φανερό σε περιπτώσεις , που έχουμε την σπάνια ανωμαλία της αγενεσίας των νεφρών .

Οι νεφροί παραμένουν ανώριμοι ακόμη και προς το τέλος της εγκυμοσύνης .

Η σπειραματική διήθηση στο νεογέννητο είναι περίπου το 50 % , σχετικά με εκείνη του ενηλίκου .

Επίσης είναι ελαττωμένη η επαναπορρόφηση του νατρίου .

Η ωρίμανση των νεφρών συνεχίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό , παρά το γεγονός αυτό το νεογέννητο πετυχαίνει να ρυθμίζει τους ηλεκτρολύτες τους και την ποσότητα των ουρών .

Στην περίπτωση αγενεσίας των νεφρών (σύνδρομο Potter) έχουμε μεγάλη ελάττωση του αμνιακού υγρού .

Τα παιδιά αυτά έχουν χαμηλή πρόσφυση αυτιών , χαλαρό δέρμα , πλατιά μύτη και μεγάλα χέρια .

Η ανωμαλία αυτή εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 σε 4000 γεννήσεις .

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στο τέλος της εγκυμοσύνης υπάρχει μόνο μερική ανάπτυξη του εγκεφάλου .

Το βάρος του διπλασιάζεται με το τέλος του πέμπτου έτους .

Στην συνέχεια η ανάπτυξη του εγκεφάλου γίνεται πιο αργά και φθάνει στην ήβη στο μέγεθος περίπου του ενηλίκου .

Το έμβρυο έχει μόνο αντανακλαστικά .

Μετά όμως τον τοκετό το ώριμο έμβρυο αναπτύσσει βουλητικό έλεγχο κινήσεων σε κάποιο βαθμό .

Τα νεογέννητα προσπαθούν να διατηρήσουν με το θερμορρυθμιστικό τους μηχανισμό σταθερή θερμοκρασία σώματος

Η θερμοκρασία του εμβρύου είναι περίπου 0,5 βαθμοί Κελσίου πάνω από την θερμοκρασία της μητέρας , πριν και κατά την διάρκεια του τοκετού .

Αμέσως μετά τον τοκετό έχουμε μια πτώση της θερμοκρασίας στο νεογέννητο το λιγότερο 2 – 3° C , γιατί χάνεται η προστασία της μήτρας και του αμνιακού υγρού .

Το νεογέννητο προσπαθεί να παράγει θερμότητα .

Γίνεται καταβολισμός του λίπους του εμβρύου και έτσι για μικρό χρονικό διάστημα αυξάνεται η θερμοκρασία του σώματος .

Εάν αυτή η θερμοκρασία είναι ανεπαρκής ακολουθεί ρίγος στο νεογέννητο .

Το πρόωρο νεογέννητο ή το νεογέννητο , που είναι επηρεασμένο από ναρκωτικά φάρμακα ή είναι ασφυκτικό , δεν μπορεί να διατηρήσει σταθερή θερμοκρασία σώματος και έτσι η θέρμανση του νεογέννητου αποτελεί ένα από τα βασικά στοιχεία της ανάνηψής του .

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Ο σκοπός της παρακολούθησης του εμβρύου είναι η βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος και φυσικά η ελάττωση των ενδομητρίων θανάτων .

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ .

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου είναι :

A) Η υπερηχογραφία και η μέτρηση της ροής του αίματος στην ομφάλια αρτηρία με Doppler και τις βιοφυσικές δοκιμασίες .

B) Η καταγραφή του εμβρυϊκού καρδιακού παλμού με την μέθοδο της καρδιοτοκογραφίας σε κατάσταση ηρεμίας (non stress test) και θέτοντας την μήτρα σε κατάσταση stress , χρησιμοποιώντας ωκυτοκίνη (stress test) .

Οι καρδιακοί παλμοί του εμβρύου , ο βαθμός του μυϊκού τόνου και το επίπεδο εγρήγορσης επιρεάζονται από την οξέωση και την υποξαιμία .(83) (87).

Σε περίπτωση υποξίας του εμβρύου οι εμβρυϊκές κινήσεις και οι περισσότερες από τις βιοφυσικές του λειτουργίες , συμπεριλαμβανομένης και της κατάποσης , μειώνονται με σκοπό την μείωση της κατανάλωσης του οξυγόνου .Έτσι το έμβρυο προσπαθεί να διατηρήσει την παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο σε ικανοποιητικά επίπεδα .

Σε περιπτώσεις χρόνιας υποξίας , επειδή η εμβρυϊκή παραγωγή ούρων εξαρτάται από την αιματική παροχή στο εμβρυϊκό νεφρό , μειώνεται σημαντικά η εμβρυϊκή παραγωγή ούρων , που οδηγούν σε ολιγάμνιο .(72) (88) .

Η ανεύρεση ολιγαμνίου , χωρίς ρήξη των υμένων ή συγγενών ανωμαλιών , έχει σχεδόν πάντα σχέση με την παρουσία χρόνιας εμβρυϊκής υποξίας . Μόνο στην περίπτωση των ανευπλοειδικών εμβρύων είναι δυνατόν να εμφανισθεί δευτεροπαθώς ολιγάμνιο και υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη που δεν οφείλεται σε υποξαιμία (72) .

Η χρησιμοποίηση των υπερήχων και η καταμέτρηση των εμβρυϊκών κινήσεων του εμβρύου μας βοηθά να καταλάβουμε αν το έμβρυο οξυγονώνεται ικανοποιητικά ή αν παρουσιάζει οξέωση . (95) .

Η διαπίστωση της εμβρυϊκής δυσφορίας μας δίνει την δυνατότητα επέμβασης για να τερματίσουμε την εγκυμοσύνη (96).

Οι διακυμάνσεις των φυσιολογικών τιμών των αερίων στο αίμα του ομφαλίου λώρου έχουν καταμεριθεί , με παρακέντηση , σε εγκυμοσύνες στις οποίες το έμβρυο μετά την γέννηση βρέθηκε υγιές .

Τα όρια της υποξαιμίας και της οξέωσης , πέρα των οποίων οι ζωτικές λειτουργίες αρχίζουν να διαταράσσονται , δεν έχουν καθορισθεί με ακρίβεια , ενώ σύμφωνα με τους περισσότερους συγγραφείς . σε έμβρυα που δεν αντιδρούσαν σε δοκιμασίες χωρίς επιβάρυνση , με παρακέντηση ,

βρέθηκε ότι μέσος όρος του pH στην ομφαλική φλέβα 7.28 ± 0.11 , τα δε σκιρτήματα σταμάτησαν σε χαμηλότερα επίπεδα του pH.(154).

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η διάρκεια της ενδομήτριας υποξαιμίας και οξέωσης που μπορούν να επηρεάσουν μακροπρόθεσμα ή βραχυπρόθεσμα την κατάσταση του εμβρύου δεν έχουν τεκμηριωθεί επακριβώς.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΟΥ

ΕΜΒΡΥΟΥ

Στην κλινική πράξη οι τεχνικές που εφαρμόζονται για να εκτιμηθεί η ενδομήτρια κατάσταση του εμβρύου είναι :

- 1) Η εκτίμηση του αριθμού των σκιρτημάτων του εμβρύου από την μητέρα ,
- 2) Μη επιβαρυντικές δοκιμασίες (N.S.T.) ,
- 3) Δοκιμασίες που προκαλούν συσπάσεις της μήτρας (C.S.T.) ,
- 4) Το βιοφυσικό προφίλ ,
- 5) Το τροποποιημένο βιοφυσικό προφίλ , και
- 6) Η μέτρηση της ροής του αίματος της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler .

Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία κάποια μεγάλη μελέτη που να συγκρίνει τις μεθόδους παρακολούθησης του εμβρύου και να δείχνει πια μέθοδος υπερτερεί .(94). (95).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΣΚΙΡΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΚΥΗΜΑΤΟΣ.

Η αντίληψη από την μητέρα της ελάττωσης του αριθμού των σκιρτημάτων του κυήματος συχνά , χωρίς να είναι απόλυτο , προηγείται του ενδομητρίου θανάτου. (96).

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται πιο συχνά είναι η καταμέτρηση των σκιρτημάτων όταν η έγκυος κατακλίνεται στο αριστερό πλευρό της .Καταμέτρηση 10 ξεχωριστών σκιρτημάτων σε χρονική περίοδο 2 ωρών θεωρείται ικανοποιητική .(97).

Ενώ σύμφωνα με μια άλλη μέθοδος (98) οι έγκυες θα πρέπει να καταγράψουν τα σκιρτήματα που αντιλαμβάνονται σε χρονικό διάστημα μιας ώρας τρεις φορές την εβδομάδα . Θεωρούνται ικανοποιητικά τα αποτελέσματα όταν τα σκιρτήματα μεταξύ των εβδομάδων είναι συγκρίσιμα .Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει αμφισβητηθεί έντονα γιατί δεν έχει διαπιστωθεί αν τα προγράμματα αξιολόγησης των σκιρτημάτων είναι δυνατόν να μειώσουν τον κίνδυνο ενδομητρίου θανάτου .(99).

Επί του θέματος αυτού υπάρχουν μόνο δύο τυχαιοποιημένες μελέτες .Η πρώτη ,έγινε στη Δανία και αφορούσε 3.111 έγκυες που σε ποσοστό 39% ήταν κυήσεις υψηλού κινδύνου. Οι έγκυες αυτές , μετά την 32^η εβδομάδα, χωρίστηκαν

σε δυο ομάδες εκ των οποίων η πρώτη (πειραματική ομάδα) κατέγραφε τα εμβρυϊκά σκιρτήματα , ενώ, η δεύτερη (ομάδα μάρτυρας) όχι . (100) .

Ειδικότερα , στην πειραματική ομάδα μετρούσαν τα σκιρτήματα για μια ώρα τρεις φορές την εβδομάδα και ανέφεραν αν παρατηρούσαν μείωση του αριθμού τους , ενώ στην ομάδα των μαρτύρων απλά ρωτούσαν τις έγκυες αν αισθάνονταν τα σκιρτήματα .

Σε σύνολο 1.583 εγκύων (πρώτη ομάδα) καταγράφηκαν τρεις ενδομήτριοι θάνατοι εμβρύων χωρίς εμφανείς διαμαρτίες περί τη διάπλαση και με βάρος σώματος μεγαλύτερο από 1.500 γραμμάρια, ενώ στις 1.569 έγκυες της δεύτερης ομάδας διαπιστώθηκαν 12 ενδομήτριοι θάνατοι. Από τις έγκυες της πειραματικής ομάδας, το 80% συμμορφώθηκε πλήρως με τις οδηγίες ,ενώ ,το 40% παρακολούθηθηκε ενδελεχώς λόγω ελάττωσης του αριθμού των καταμετρούμενων σκιρτημάτων. Η συχνότητα καισαρικής τομής και επεμβατικού κοιλιακού τοκετού βρέθηκε ίδια και στις δύο ομάδες.

Η δεύτερη μελέτη εκτίμησης της μέτρησης των σκιρτημάτων ως μεθόδου ενδομήτριας παρακολούθησης του εμβρύου αφορούσε 68.000 έγκυες από 28 μέχρι 32 εβδομάδες , οι οποίες ταξινομήθηκαν σε δυο ομάδες (101) .

Στην πρώτη ομάδα μετρούσαν τα σκιρτήματα έχοντας ως όριο των 10 σκιρτημάτων εντός 10 ωρών για δύο συνεχείς ημέρες , ενώ, στην δεύτερη ομάδα απλά ρωτούσαν τις έγκυες αν αισθάνονταν τα σκιρτήματα .

Και στις δύο ομάδες το ποσοστό ενδομήτριου θανάτου ήταν χαμηλό και σχεδόν το ίδιο (2,9 -1.000 στην πρώτη ομάδα έναντι 2,7 -1.000 στην δεύτερη).Τα ποσοστά πρόκλησης τοκετού και καισαρικής τομής ήταν τα ίδια μεταξύ των δύο ομάδων.

Όπως προκύπτει από τις τυχαιοποιημένες μελέτες που ασχολήθηκαν με την αποτελεσματικότητα της καταγραφής των σκιρτημάτων ως μεθόδου παρακολούθησης της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου και κατά συνέπεια ως προγνωστικής μεθόδου της έκβασης της κύησης ,η μία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καταγραφή τους ήταν σε θέση να μειώσει το ποσοστό των ενδομήτριων θανάτων , ενώ , η άλλη δεν διαπίστωσε αυτή τη δυνατότητα.

Συμφώνησαν όμως στο ότι η καταγραφή των σκιρτημάτων από τη μητέρα μπορεί ίσως να αύξησε τον αριθμό των επισκέψεων της εγκύου στον ιατρό προς επιβεβαίωση της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου, αλλά δεν διαπιστώθηκε και ταυτόχρονη αύξηση των εισαγωγών στο Νοσοκομείο.

Σύμφωνα με την μελέτη του Hannah (102) όταν ζητήθηκε από 1.707 έγκυες οι οποίες βρίσκονταν σε παράταση κύησης να αναφέρουν ενδεχόμενη ελάττωση κάτω των 6 εμβρυϊκών κινήσεων σε διάστημα 2 ωρών , μόνο οι 38 (2,2%) από αυτές απάντησαν θετικά , ενώ , οι δύο , στις οποίες διαπιστώθηκε ενδομήτριος θάνατος , δεν είχε αναφέρει τίποτε .

Πάντως η γενική διαπίστωση είναι ότι οι μητρικές αναφορές περί ελάττωσης του αριθμού των σκιρτημάτων του εμβρύου θα πρέπει πάντα να ακολουθούνται από επισταμένο έλεγχο με άλλες δοκιμασίες (δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση , δοκιμασία με επιβάρυνση ,τροποποιημένο βιοφυσικό προφίλ) Συνήθως ,αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά , επαρκούν για να αποκλείσουν επικείμενο κίνδυνο του εμβρύου.

Η δοκιμασία με επιβάρυνση βασίζεται στην ανταπόκριση των εμβρυϊκών καρδιακών παλμών σε συνθήκες ατελούς οξυγόνωσης του εμβρύου οι οποίες παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των συσπάσεων της μήτρας (107).

Έτσι , σε ένα ατελώς οξυγονούμενο έμβρυο , η παροδική επιδείνωση της οξυγόνωσης που ακολουθεί τη σύσπαση της μήτρας οδηγεί σε αλλοίωση των καρδιακών παλμών με τη μορφή της τελοσυστολικής επιβραδύνσεως (108).

Μπορούν , δηλαδή , οι ωδίνες, είτε να προκαλέσουν , είτε να επιτείνουν την ένταση και το βαθμό τόσο των όψιμων επιβραδύνσεων οι οποίες οφείλονται σε μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, όσο και των μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων οι οποίες οφείλονται στη συμπίεση του ομφάλιου λώρου από την προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου , κατάσταση ιδιαίτερα συχνή σε περιπτώσεις παρατεινόμενων κύσεων που επιπλέκονται με oligάμνιο.

Με την έγκυο ξαπλωμένη σε αριστερή ημιπλάγια θέση , καταγράφεται με εξωτερική καρδιοτοκογραφία ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός , καθώς και η συχνότητα και η ένταση των ωδίνων.

Όταν παρατηρούνται τουλάχιστον τρεις αυτόματες συσπάσεις της μήτρας διάρκειας άνω των 40 δευτερολέπτων σε διάστημα 10 λεπτών , δεν απαιτείται ωδινοποίηση της μήτρας.

Όμως , σε περίπτωση που οι αυτόματες συσπάσεις είναι λιγότερες από τρεις στο χρονικό όριο των 10 λεπτών , τότε καταφεύγουμε σε ωδινοποίηση είτε με τον ερεθισμό της θηλής του μαστού , είτε με χρήση προσταγλανδίνης (τοπικά), είτε , τέλος με διάλυμα οκυτοκίνης το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια.

Συνήθως ο ερεθισμός των θηλών οδηγεί σε ικανοποιητική συχνότητα μητρικών ωδίνων και σε ολοκλήρωση της δοκιμασίας στο μισό του χρόνου που θα απαιτείται αν χορηγούνταν διάλυμα οκυτοκίνης .

Κατά την επικρατούσα τεχνική η έγκυος πρέπει να ψηλαφίσει τη θηλή για δυο λεπτά ή μέχρι να αρχίσουν οι συσπάσεις .Ο αριθμός των ωδίνων ,αν μέχρι τότε δεν είναι επαρκής , δηλαδή τρεις αυτόματες συσπάσεις της μήτρας διάρκειας άνω των 40 δευτερολέπτων σε διάστημα 10 λεπτών, διακόπτεται η ψηλάφηση και ξαναρχίζει μετά από ένα πεντάλεπτο.

Αν η μέθοδος και πάλι δεν αποδώσει τότε είτε χορηγείται προσταγλανδίνη E2 υπό μορφή γέλης ή δισκίων τοπικά, είτε αρχίζει η ενδοφλέβια χορήγηση οκυτοκίνης με ρυθμό 0,5 mU-min που διπλασιάζεται κάθε 20 λεπτά μέχρι να αποδώσει ικανοποιητικό ρυθμό ωδίνων.

Τέλος η δοκιμασία με επιβάρυνση της μήτρας εκτιμάται από την παρουσία ή απουσία διαταραχών του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού με την μορφή κυρίως μεταβαλλόμενων και όψιμων επιβραδύνσεων και τα αποτελέσματα τους αξιολογούνται ως εξής (107):

Φυσιολογικό αποτέλεσμα (όταν) :

1) Η βασική εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα είναι μεταξύ των 110 και 160 παλμούς ανά λεπτό

2) Κυματοειδής (10 – 25 παλμοί ανά λεπτό) εύρος διακύμανσης της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας .

3) Παρουσία σποραδικών επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με τις εμβρυϊκές κινήσεις
Παθολογικό αποτέλεσμα (όταν) :

1)Παρουσία όψιμων ή μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού , σε πάνω από 50% των συστολών του μυομητρίου

2)Τύπος του εύρους διακύμανσης της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας εστενωμένος κυματοειδής (5 – 10 παλμοί ανά λεπτό) ή σιωπηλός (κάτω από 5 παλμοί ανά λεπτό)

3)Απουσία σποραδικών επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με τις εμβρυϊκές κινήσεις

Ύποπτο αποτέλεσμα

1) Βασική εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα κάτω από 100 ή πάνω από 160 παλμούς ανά λεπτό.

2}Παρουσία μεμονωμένων όψιμων επιβραδύνσεων του καρδιακού ρυθμού, χωρίς να επαναλαμβάνονται με τις επόμενες ωδίνες

3) Παρουσία μεμονωμένων μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού

4)Τύπος του εύρους διακύμανσης της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας , κυματοειδής (10 – 25 παλμοί ανά λεπτό) , εστενωμένος κυματοειδής (5 – 10 παλμοί ανά λεπτό) , ή αλματοειδής (πάνω από 25 παλμοί ανά λεπτό)

5)Μικρή παρουσία ή απουσία επιταχύνσεων σε συνδυασμό με τις εμβρυϊκές κινήσεις .

Στις περιπτώσεις που το αποτέλεσμα είναι παθολογικό θεωρείται ότι πρέπει να προκληθεί τοκετός .

Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι η δοκιμασία με επιβάρυνση έχει συσχετισθεί από μερικούς συγγραφείς (107) .(106) με υψηλό ποσοστό (μέχρι 50%) ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και κατά συνέπεια υπάρχει κίνδυνος υπερθεραπείας .

Σαν αντενδείξεις στην δοκιμασία επιβάρυνσης της μήτρας θα πρέπει να θεωρήσουμε :

- 1) Τον αρχόμενο πρόωρο τοκετό
- 2) Την πρόωρη ρήξη των υμένων
- 3) Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στην μήτρα
- 4) Προδρομικός πλακούντας ή χαμηλή πρόσφυση του πλακούντα

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ (N S T)

Αυτή αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο παρακολούθησης και αξιολόγησης της κατάστασης του εμβρύου τόσο γενικώς, όσο και στις παρατάσεις, επειδή , μη φυσιολογικά καρδιοτοκογραφικά ευρήματα (μη ανταποκρινόμενο- αρνητικό καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας και επαναλαμβανόμενες επιβραδύνσεις) συνοδεύουν ,κατά κανόνα , ένα δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα (110).

Είναι πλέον παραδεκτό (111) ότι σε ένα καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας , οι επιβραδύνσεις (παρατεταμένες , μεταβαλλόμενες και όψιμες) του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού , η ελάττωση του εύρους διακύμανσης της βασικής εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας και η απουσία επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής

συχνότητας παράλληλα με τα εμβρυϊκά σκιρτήματα , παρατηρούνται γενικά σε καταστάσεις εμβρυϊκής δυσχέρειας στις οποίες ελλοχεύει αυξημένος ο κίνδυνος της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και οφείλονται είτε σε μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια , είτε σε συμπίεση της ομφαλίδας από την προβάλλουσα μοίρα.

Η μη επιβαρυντική δοκιμασία στηρίζεται στην υπόθεση ότι η καρδιακή συχνότητα ενός εμβρύου που δεν έχει οξέωση ή δεν έχει οξέωση ή δεν είναι νευρολογικά επηρεασμένο θα επιταχυνθεί παροδικά , παράλληλα με τα εμβρυϊκά σκιρτήματα , γεγονός που αντικατοπτρίζει την καλή κατάσταση του κυήματος.

Απώλεια αυτής της διακύμανσης της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια των εμβρυϊκών κινήσεων παρατηρείται , υπό φυσιολογικές συνθήκες , μόνο κατά τη φάση του ύπνου του εμβρύου , ενώ τις περισσότερες φορές είναι το αποτέλεσμα μιας οποιασδήποτε αιτιολογίας καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος ή της οξέωσης.

Όμως η μέθοδος από μόνη της όχι μόνο δεν είναι επαρκής για να παράσχει πλήρη κάλυψη, αλλά αντίθετα ίσως να ανεβάζει και το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας είτε λόγω λανθασμένων αποτελεσμάτων , είτε επειδή οι συνθήκες in utero μπορούν να αλλάξουν από τη μια στιγμή στην άλλη και κατά αυτόν τον τρόπο να μην γίνουν αντιληπτές.

Έτσι , το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων με χρήση του καρδιοτοκογραφικού ελέγχου μια φορά την εβδομάδα εκτιμάται από 6,1-1000 (110) μέχρι 8,3-1000 (113) , ενώ, όταν ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος γίνεται δύο φορές την εβδομάδα το ποσοστό κατέρχεται στο 1,9-1000 (114).

Σήμερα , κατά τη διάρκεια του τοκετού , θεωρείται απαραίτητος ο συνεχής (113) έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου και επί παθολογικών καρδιοτοκογραφικών ευρημάτων απαιτείται ανάλυση του εμβρυϊκού αίματος (Ph, SpO₂ , pCO₂ , pO₂ , BE , HCO₃), οπότε η μέτρηση του pH και της περισσειας βάσεων , σε συνδυασμό με την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα , θα διευκρινίσουν αν το χαμηλό pH οφείλεται σε αναπνευστική ή μεταβολική οξέωση (115) .

Το pH αποτελεί την καταλληλότερη ίσως παράμετρο εκτίμησης της κατάστασης του εμβρύου, καθόσον αντιπροσωπεύει την συνισταμένη , τόσο των αναπνευστικών , όσο και των μεταβολικών παραγόντων που προκαλούν υποξία .

Αυτή η μέθοδος όμως , παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι έχει τον χαρακτήρα του τυχαιοποιημένου δείγματος επειδή γίνεται μία μόνο φορά, καθότι επανάληψη είναι δυνατή σε 30 λεπτά , αλλά το πρόβλημα αυτό μπορεί να λυθεί με την τοποθέτηση οξύμετρου στο έμβρυο με το οποίο γίνονται πολλαπλές μετρήσεις (117).

Μια προοδευτικά επιδεινούμενη υποξία αναλύεται σε 3 στάδια :

A) Αναπνευστική οξέωση .Έχουμε ελάττωση του pH και του O₂ και αύξηση του CO₂.

B) Αναπνευστική και Μεταβολική οξέωση .Έχουμε επί πλέον αύξηση του γαλακτικού οξέως και περαιτέρω πτώση του pH .

Γ) Βαριά και παρατεταμένη υποξία που οφείλεται κυρίως στην μεταβολική οξέωση .Έχουμε επί πλέον χαμηλό Apgar score .

Με την έγκυο ξαπλωμένη σε αριστερή ημιπλάγια θέση , οι παλμοί του εμβρύου καταγράφονται με τον καρδιοτοκογράφο .(116).

Όταν εμφανιστούν τουλάχιστον 4 επιταχύνσεις της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας πάνω από 15 παλμούς το λεπτό παράλληλα με τα εμβρυϊκά σκιρτήματα , μέσα σε ένα από δύο συνεχή χρονικά διαστήματα των 20 λεπτών , η δοκιμασία θεωρείται θετική , ενώ η παρουσία λιγότερων

των 4 επιταχύνσεων η δοκιμασία χαρακτηρίζεται αρνητική. Ενώ σύμφωνα με τους Αμερικάνους συγγραφείς (117) (118) απαιτούνται το λιγότερο 2 επιταχύνσεις διάρκειας άνω των 15 δευτερολέπτων και με εύρος διακύμανσης τουλάχιστον 15 παλμών ανά λεπτό παράλληλα με τα εμβρυικά σκιρτήματα, μέσα σε ένα από τα δύο συνεχή χρονικά διαστήματα των 20 λεπτών, για να θεωρηθεί η δοκιμασία ως θετική.

Εμφάνιση επιβραδύνσεων κατά την διάρκεια των εμβρυϊκών κινήσεων σε ποσοστό μέχρι και 50 % των δοκιμασιών (119), όταν αυτές είναι σποραδικές και είναι διάρκειας μικρότερης των 30 δευτερολέπτων, δεν είναι ενδεικτικές δυσπραγίας του εμβρύου.

Όταν όμως επαναλαμβάνονται, 3 τουλάχιστον σε χρονικό διάστημα 20 λεπτών, και διαρκούν τουλάχιστον ένα λεπτό συνοδεύονται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας του εμβρύου και φυσικά με αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών.

Τα πλεονεκτήματα της δοκιμασίας χωρίς επιβάρυνσης είναι:

A) Απαιτεί μικρό χρονικό διάστημα.

B) Δεν έχει αντενδείξεις.

Γ) Είναι μια μέθοδος εύκολη για να αξιολογηθεί.

Δ) Μπορεί να διενεργηθεί εύκολα σε κάθε ιατρείο.

ΒΙΟΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ

Η μέθοδος αυτή της προγεννητικής εκτίμησης της γενικής βιοφυσικής κατάστασης του εμβρύου είναι μια μη επιβαρυντική δοκιμασία που στηρίζεται στην αξιολόγηση 4 υπερηχογραφικών παραμέτρων και στην εκτίμηση του καρδιοτοκογραφήματος σε ηρεμία (123).

Η μέθοδος μας βοηθά να διαγνώσουμε καταστάσεις τόσο χρόνιας όσο και οξείας εμβρυϊκής δυσχέρειας.

Το βιοφυσικό προφίλ περιλαμβάνει:

A) Την μη επιβαρυντική δοκιμασία.

B) Την εκτίμηση των αναπνευστικών κινήσεων του εμβρύου, απαιτείται το λιγότερο ένα επεισόδιο ρυθμικής αναπνευστικής κίνησης του εμβρύου διάρκειας 30 ή περισσότερων δευτερολέπτων σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών.

Γ) Εκτίμηση των κινήσεων του εμβρύου, θέλουμε τουλάχιστον 3 σαφείς κινήσεις των μελών του εμβρύου σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών.

Δ) Εκτίμηση του τόνου του εμβρύου, θέλουμε τουλάχιστον ένα επεισόδιο έκτασης και επανόδου στην κάμψη ενός άκρου του εμβρύου ή άνοιγμα και κλείσιμο του χεριού του.

Ε) Προσδιορισμός της ποσότητας του αμνιακού υγρού.

Βαθμολογία	0	1	2
Αναπνευστικές κινήσεις	απουσία	σποραδικές	φυσιολογικές
Κινήσεις μελών ή σώματος	απουσία	σποραδικές	φυσιολογικές
Τόνος	απουσία	ελαττωμένος	φυσιολογικές
AFI	<4 cm	6-7 cm	>7cm
Επιταχύνσεις (NST)	απουσία	σποραδικές	φυσιολογικές

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Οι παράμετροι αξιολόγησης για τον προσδιορισμό του Βιοφυσικού Προφίλ .

Το βιοφυσικό προφίλ θεωρείται φυσιολογικό όταν η βαθμολογία είναι 8 – 10 .

Όταν το σύνολο είναι 6 ή 7 , θεωρείται ύποπτος και σε πρόωρο έμβρυο η εξέταση πρέπει να επαναληφθεί μετά από 24 ώρες και σε κύηση μικρότερη των 34 εβδομάδων πρέπει να χορηγήσουμε κορτικοστεροειδείς ουσίες στην έγκυο .

Όταν το σύνολο είναι μικρότερο ή ίσο με 5 , θεωρείται παθολογικό και αν μας το επιτρέπει η εβδομάδα της κύησης είναι ένδειξη άμεσης πρόκλησης τοκετού.

Σύμφωνα με τους Vintzileo και συν .(123) σε περιπτώσεις εμβρυϊκής υποξίας ελαττώνονται πρώτα οι κινήσεις και στην συνέχεια η αναπνοή και ο τόνος του εμβρύου , λειτουργίες που εξαρτώνται αποκλειστικά από την κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου .

Ο όγκος του αμνιακού υγρού παραμένει αρχικά σταθερός και ελαττώνεται στην συνέχεια σαν επακόλουθο της μειωμένης νεφρικής παροχής σαν αιτία της ανακατα- νομής του αίματος .(124).

Επιβραδύνσεις κατά τον καρδιοτοκογραφικό έλεγχο και ολιγάμνιο κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για τοκετό, επειδή δείχνουν ότι το έμβρυο διατρέχει άμεσο κίνδυνο από τη συμπίεση της ομφαλίδας.

Παρόλο που ο προαναφερθείς ορισμός του ολιγάμνιου είναι αποδεκτός σε παγκόσμια κλίμακα, στην κλινική πράξη η οριακή τιμή κάτω από την οποία πρέπει κανείς να επέμβει δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια και αυτό επειδή ο καθορισμός του χρόνου επέμβασης εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως ηλικία κύησης , η κατάσταση της μητέρας , η εναπομείνασα ποσότητα του αμνιακού υγρού και η κατάσταση του εμβρύου όπως αυτή προκύπτει από τις άλλες δοκιμασίες παρακολούθησής του. Πριν όμως , θα πρέπει να βεβαιωθεί κανείς ότι δεν υπάρχει ρήξη του θυλακίου.

Έτσι , σε τελειόμηνες κύσεις με ολιγάμνιο ,ο τοκετός αποτελεί την πιο σωστή αγωγή , χωρίς να αποκλείεται και η δυνατότητα να μετατεθεί για αργότερα υπό τις εξής προϋποθέσεις : α) ότι η κύηση δεν παρουσιάζει εμφανείς επιπλοκές και β) ότι οι δοκιμασίες ελέγχου της ενδομήτριας κατάστασης του κήματος είναι φυσιολογικές.

Σε κύσεις 34-37 εβδομάδων με ολιγάμνιο , ανάλογα πάντα με την κατάσταση της επιτόκου και του κήματος, η απλή παρακολούθηση ίσως να αποτελεί την καταλληλότερη αντιμετώπιση υπό την προϋπόθεση της συνεχούς παρακολούθησης της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ

Από το τέλος του δευτέρου και τις αρχές του τρίτου τριμήνου η συμβολή των ούρων στο αμνιακό υγρό είναι σημαντική .(125).

Επειδή , επίσης η πλακουντιακή ανεπάρκεια δια μέσου της καταστολής του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος , οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης του κυήματος και ακολούθως σε ολιγάμνιο , η μέτρηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού εκτιμήθηκε ότι μπορούσε να χρησιμεύσει σαν αξιόλογος δείκτης της μητροπλακουντιακής λειτουργίας .

Η αξιοποίηση του δείκτη αυτού οδήγησε στην ανάπτυξη του τροποποιημένου βιοφυσικού προφίλ για την παρακολούθηση της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου.

Το τροποποιημένο βιοφυσικό προφίλ περιλαμβάνει :

A) Την δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση , όπου αξιολογείται οι παρουσία επιταχύνσεων παράλληλα με τα εμβρυϊκά σκιρτήματα σαν βραχυχρόνιο δείκτη της κατάστασης του εμβρύου .

B) Το δείκτη αμνιακού υγρού σαν δείκτη της εμβρυοπλακουντιακής λειτουργίας (Amniotic Fluid Index) .(126) . Δείκτης αμνιακού υγρού μεγαλύτερος του 5, θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει επαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού .

Το τροποποιημένο βιοφυσικό προφίλ θεωρείται ικανοποιητικό όταν η δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση είναι θετική και ο δείκτης του αμνιακού υγρού είναι μεγαλύτερος του 5 και όχι ικανοποιητικό όταν ή η δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση είναι αρνητική ή ο δείκτης αμνιακού υγρού είναι μικρότερος ή ίσος με 5 εκατοστά .

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΜΕ DOPPLER.

Η υπερηχογραφική εξέταση που συνοδεύεται από Doppler είναι μια μη επεμβατική τεχνική που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του αιμοδυναμικού σκέλους των αγγειακών αντιστάσεων .

Αυτή η μέθοδος συμπεριλήφθηκε ως τεχνική εκτίμησης της ενδομήτριας κατάστασης του κυήματος, μόνο μετά από τη διαπίστωση ότι οι κυματομορφές της ταχύτητας ροής του αίματος στην ομφαλική αρτηρία ενός φυσιολογικής ανάπτυξης εμβρύου διέφεραν από τις αντίστοιχες που παρατηρούνται σε καταστάσεις υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου (135).

Ειδικά στα έμβρυα που αναπτύσσονταν φυσιολογικά οι κυματομορφές της ταχύτητας ροής του αίματος στην ομφαλική αρτηρία χαρακτηρίζονταν από υψηλής ταχύτητας διαστολική παροχή , ενώ , στα υπολειπόμενης ενδομήτριας

ανάπτυξης έμβρυα ανευρίσκονταν μειωμένη ταχύτητα διαστολικής παροχής (136).

Σε ορισμένες περιπτώσεις εκσεσημασμένης καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης, η ροή έπαιρνε ή μηδενική τιμή, ή ήταν ακόμη και αντίστροφος, οπότε και η περιγεννητική θνησιμότητα, σε αυτές τις περιπτώσεις, προέκυπτε ιδιαίτερα υψηλή (127) (129).

Οι ανώμαλης μορφής κυματομορφές της ροής ταχύτητας του αίματος στην ομφαλική αρτηρία συνοδεύονταν, παθολογοανατομικώς από αποφράξεις των μικρών αρτηριδίων των τριτογενών πλακουντιακών λαχνών (128) και παθοφυσιολογικώς από υποξία και οξέωση του κυήματος (129), καταστάσεις οι οποίες, κλινικά, οδηγούσαν σε αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (130) (131) (139).

Οι σπουδαιότεροι δείκτες ροής, οι οποίοι βασίζονται στην χαρακτηριστική συχνότητα εναλλαγής της συστολικής φάσης με την εναλλαγή της τελοδιαστολικής συχνότητας και την μέση συχνότητα εναλλαγής κατά τον καρδιακό κύκλο είναι οι εξής:

1) Λόγος συστολής προς διαστολή

2) Δείκτης αντίστασης

3) Δείκτης διακύμανσης

Ως παθολογικός δείκτης ροής θεωρείται αυτός που ή μηδενίζεται κατά το τέλος της διαστολής, ή προκύπτει μεγαλύτερος κατά δύο μονάδες σταθεράς απόκλισης από τη μέση τιμή για την αντίστοιχη εβδομάδα κύησης.

Σύμφωνα με την, τυχαιοποιημένου χαρακτήρα, μελέτη των Marks και Divon (134), 426 έγκυες οι οποίες βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για πιθανή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ταξινομήθηκαν σε δυο ισάριθμες ομάδες των 213 ατόμων.

Από αυτές, οι έγκυες της πρώτης ομάδας παρακολουθήθηκαν με ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler ως μοναδικής τεχνικής για τον ενδομήτριο έλεγχο του κυήματος ενώ οι της δεύτερης ομάδας παρακολουθήθηκαν με καρδιοτοκογραφία χωρίς επιβάρυνση.

Σε γενικές γραμμές, οι έγκυες που παρακολουθήθηκαν με ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα μαιευτικών συμβαμάτων και παρεμβάσεων (εισαγωγή στο Νοσοκομείο για παρακολούθηση με Doppler λόγω οριακού αποτελέσματος κατά την εξέταση) και υποβλήθηκαν σε μικρότερο αριθμό εξετάσεων με Doppler και κατά αραιότερα χρονικά διαστήματα, αλλά, το περιγεννητικό αποτέλεσμα ανάλογα με την εβδομάδα κύησης, η αναλογία εισαγωγής στο Νοσοκομείο για άμεση πρόκληση τοκετού, το βάρος σώματος του νεογνού, η βαθμολογία κατά Apgar και η συχνότητα καισαρικής τομής, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Επίσης, σε μια άλλη τυχαιοποιημένου χαρακτήρα κλινική μελέτη εγκύων με πιθανή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (137) και λαμβανομένου υπόψη ότι ο αριθμός των περιστατικών ήταν συγκριτικά πολύ μικρότερος από τον αντίστοιχο των άλλων δοκιμασιών δεν παρατηρήθηκαν ενδομήτριοι θάνατοι σε 214 κύσεις όπου η ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler ήταν ο τρόπος ενδομήτριας παρακολούθησης του εμβρύου.

Από τη μέχρι σήμερα εφαρμογή της Doppler ταχυμετρίας της ομφαλικής αρτηρίας δεν έχουν διαπιστωθεί σαφή και αξια λόγου πλεονεκτήματα ούτε σε

γενικό πληθυσμό εγκύων (136) , αλλά ούτε και σε άλλες ,πλην της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης σε καταστάσεις κυήσεων υψηλού κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης , η παράταση της κύησης , ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και το φωσφολιπιδικό σύνδρομο (135) .

Ήδη αποδείχτηκε (135) (136) ότι ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία ήταν σε θέση να ανιχνεύσει και να αναδείξει τους παράγοντες κινδύνου σε ποσοστό περίπου 50% και έτσι οι ενδείξεις περιορίστηκαν στην υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του κυήματος (137).

Για αυτό το λόγο ,όταν πρόκειται να ληφθεί απόφαση για τον προσδιορισμό του χρόνου πρόκλησης του τοκετού, πέραν του αποτελέσματος της Doppler ταχυμετρίας της ομφαλικής αρτηρίας ,θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο τα αποτελέσματα των άλλων δοκιμασιών ενδομήτριας παρακολούθησης του κυήματος (υπερηχογραφικός προσδιορισμός της ποσότητας του αμνιακού υγρού,δοκιμασία με επιβάρυνση , δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση , βιοφυσικό προφίλ), όσο και η προσεκτική κλινική εκτίμηση της κατάστασης της εγκύου.

Πρέπει να αναφέρουμε ότι σήμερα στην παρακολούθηση εγκύων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό η παρακολούθηση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας με Doppler δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο του ενδομητρίου θανάτου , αλλά ελαττώνει τις επιπλοκές της εγκύου υπό παρακολούθηση .

Επίσης με την Doppler ταχυμετρία ερευνητές (139) διαπίστωσαν συνάρτηση μεταξύ της αυξημένης αντίστασης ροής (αυξημένο πηλίκο συστολής / διαστολής – S/D ratio) στην ομφαλική αρτηρία και της ελαττωμένης αντίστασης ροής (ελαττωμένο πηλίκο συστολής προς διαστολή) στην μέση εγκεφαλική αρτηρία , το φαινόμενο θα πρέπει να αποδοθεί στην προσπάθεια προφύλαξης του εγκεφάλου του εμβρύου σε μια κατάσταση υποξαιμίας , δηλαδή σε μία προσαρμοστική αντίδραση του κυκλοφοριακού συστήματος του εμβρύου στην υποξαιμία και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο λόγος συστολικής / διαστολικής αντίστασης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να χρησιμεύσει σαν ένας χρήσιμος δείκτης για την ανίχνευση της εμβρυϊκής δυσπραγίας .

Διαπιστώθηκε όμως ότι οι έγκυες στην ομάδα που παρακολουθήθηκε η ενδομήτρια κατάσταση του εμβρύου με Doppler της ομφαλικής ή της εγκεφαλικής αρτηρίας οδηγήθηκαν σε τοκετό 5,5 ημέρες νωρίτερα από την ομάδα των γυναικών που παρακολουθήθηκαν με τις συνηθισμένες μεθόδους ενδομήτριας παρακολούθησης του κυήματος .

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Τόσο η μέτρηση της οιστριόλης στο πλάσμα ή στα ούρα με την οποία φαίνεται η λειτουργία της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας , όσο και η μέτρηση του πλακουντιακού γαλακτογόνου , με τον οποίο ελέγχεται η λειτουργία του πλακούντα , αποδείχθηκαν αρκετά αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες στην προσπάθεια εκτίμησης της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου.(255).

Όταν σε καθημερινές διαδοχικές μετρήσεις διαπιστώνονταν σημαντική πτώση των τιμών τους ή επίμονα χαμηλά επίπεδα , θεωρείται δείκτης κακής κατάστασης του εμβρύου .

Οι βιοχημικές δοκιμασίες δεν χρησιμοποιούνται συχνά σήμερα κυρίως εξ αιτίας του υψηλού κόστους και του χρόνου που απαιτείται μέχρι την έκδοση των αποτελεσμάτων .

ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟ ΓΑΛΑΚΤΟΓΟΝΟ (HPL)

Η έκκριση του πλακουντιακού γαλακτογόνου από την συγκυτιοτροφοβλάστη αρχίζει από την ημέρα της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου .

Το πλακουντιακό γαλακτογόνο παρουσιάζει ιδιότητες τόσο γαλακτογόνες όσο και σωματοτρόπες και θεωρείται ως ένας ισχυρός ανταγωνιστής της ινσουλίνης και θεωρείται υπεύθυνος , τουλάχιστον μερικώς , για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης .Ο φυσιολογικός ρόλος του είναι να διασπά τα λιπίδια και να τα μετατρέπει σε ελεύθερα λιπαρά οξέα .

Η συγκέντρωση του στο μητρικό αίμα αυξάνει αργά και ακολουθεί παράλληλη πορεία με την αύξηση της μάζας του πλακούντα .

Τα υψηλότερα επίπεδα του πλακουντιακού γαλακτογόνου φτάνουν την 32^η εβδομάδα της κύησης και κατόπιν παραμένουν σχεδόν σταθερά .

Αν μετά την 32^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης τα επίπεδα του πλακουντιακού γαλακτογόνου βρεθούν μικρότερα από 4μg / ml , τότε η κύηση βρίσκεται σε κίνδυνο .

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Στις μη έγκυες γυναίκες , οι ωοθήκες είναι οι κυρίως υπεύθυνες για την σύνθεση των οιστρογόνων .

Η ανδροστενδιόλη παράγεται από την ωοθήκη προερχόμενη ή από το οξικό δακτύλιο ή από την χοληστερόλη και χρησιμοποιείται σαν υπόστρωμα για την παραγωγή των οιστρογόνων .

Στην έγκυο , μετά την 7^η εβδομάδα της κύησης , παράγονται από τον πλακούντα .

Στην κύηση ο οξικός δακτύλιος ή η χοληστερόλη δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον πλακούντα για τον σχηματισμό των οιστρογόνων .

Επίσης , ο πλακούντας στερείται των ενζύμων στεροειδο – Α – υδροξυλάση και στεροειδο –17 , 20 – λυάση και δεν μπορεί να παράγει ανδρογόνα από τα προγεστερινοειδή .

Για να συντεθούν τα οιστρογόνα από τον πλακούντα απαιτείται η μετατροπή των ανδρογόνων της κυκλοφορίας που προέρχονται από μητρικές και εμβρυϊκές πηγές.

Το κύριο ανδρογόνο που χρησιμοποιείται από τον πλακούντα είναι η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστενδιόνη (DHEA-S) , ο πλακούντας αποσπά την θειϊκή ομάδα με την βοήθεια της σουλφατάσης , μετατρέποντας την DHEA-S σε δεϋδροεπιανδροστενδιόλη (DHEA) .

Η DHEA μετατρέπεται σε ανδροστενδιόλη μέσω της δράσης της 3β – υδροξυστεροειδο – δεϋδρογενάσης / 4-5 – ισομεράκης και η ανδροστενδιόλη σε τεστοστερόνη μέσω της δράσης της 17β-υδροξυ-στεροειδοδεϋδρογενάσης. Τα τελευταία δύο ανδρογόνα μετατρέπονται αντίστοιχα σε οιστρόνη και οιστραδιόλη μέσω της δράσης μιας αρωματάσης.

Η οιστριόλη έχει την ιδιαιτερότητα η αναγκαστική πρόδρομος ουσία της η 16α –υδροξυ- DHEA-S να προέρχεται κυρίως από το έμβρυο, ενώ οι πρόδρομες ουσίες για την οιστραδιόλη και την οιστρόνη προέρχονται κυρίως από την μητέρα και το έμβρυο.

Περισσότερο από το 90% της οιστριόλης συνδέεται με θειϊκή ή γλυκουρονική ομάδα στο ήπαρ της μητέρας και έτσι συνδεδεμένη απεκκρίνεται στα ούρα.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.

Περισσότερο από 90% της οιστραδιόλης και της οιστριόλης που προέρχονται από την συγκυτιοτροφοβλάστη εισέρχονται στην μητρική κυκλοφορία.

Η οιστρόνη εισέρχεται κατά προτίμηση στο εμβρυϊκό πλάσμα, πράγμα που μπορεί να οφείλεται σε μετατροπή της οιστραδιόλης σε οιστρόνη στην τροφοβλάστη.

Κατά το τέλος της κύησης, η ημερήσια παραγωγή οιστραδιόλης φτάνει τα 20 mg. Η οιστραδιόλη αρχίζει να αυξάνεται κατά το πρώτο τρίμηνο και φτάνει σε επίπεδα μεταξύ 6 και 40 ng / ml κατά το τέλος της κύησης.

Στις πρώτες 16 εβδομάδες της κύησης τα επίπεδα της αυξάνονται περί τις 7 φορές και άλλες 5 φορές μέχρι το τέλος της κύησης. Τα επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα της μητέρας είναι μεγαλύτερα από ότι στο έμβρυο, ενώ οι τιμές της οιστρόνης της μητέρας παρουσιάζουν μεγάλο εύρος προς το τέλος της κύησης (2 έως 30 ng / ml).

Η οιστριόλη είναι το κύριο οιστρογόνο που παράγεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα επίπεδα του ορού στην μητέρα αυξάνονται σημαντικά προς το τέλος της κύησης και η παραγωγή φτάνει περίπου τα 80 mg την ημέρα.

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα της οιστριόλης και οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι περίπου τα ίδια, αλλά η 24ωρη απέκκριση της οιστραδιόλης στα ούρα είναι περίπου δέκα φορές περισσότερη από αυτήν της οιστριόλης, λόγω του μεγαλύτερου ρυθμού μεταβολικής κάθαρσης της οιστριόλης που έχει σχέση με την μικρή χημική συγγένεια της οιστριόλης προς τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.

Η δράσεις των οιστρογόνων στην κύηση είναι πολύπλευρες , οι πιο σημαντικές από αυτές είναι :

Η διέγερση της αιματικής παροχής στην μήτρα , συντελεί στην αύξηση του μεγέθους της μήτρας , την αύξηση των μαζικών αδένων , την χάλαση των πυελικών συνδέσμων , την αύξηση της σύνδεσης των δεσμευτικών πρωτεϊνών από το ήπαρ , την αύξηση της έκκρισης της προλακτίνης από την μητέρα και το φθαρτό και την αύξηση της παραγωγής της αγγειοτενσίνης , της αλδοστερόνης , και του όγκου του αίματος .

Ο ρυθμός καθημερινής παραγωγής της οιστριόλης , κυρίως στο τέλος της κύησης , είναι σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερος αυτού της οιστραδιόλης και της οιστρόνης .

Επομένως αν κρίνουμε με βάση την ποσότητα ενεργείας που καταναλώνεται στην μαζική παραγωγή της οιστριόλης , φαίνεται να είναι μια ποσοτικά σημαντική ορμόνη , αν και αναφέρεται σαν το ασθενέστερο οιστρογόνο σε σύγκριση με την οιστρόνη και την οιστραδιόλη .

ΟΙΣΤΡΙΟΛΗ

Η οιστριόλη στο πλάσμα ή στα ούρα της εγκύου μετράται ως δείκτης της καλής κατάστασης του εμβρύου .

Η ελάττωση των επιπέδων της οιστριόλης στο πλάσμα , σημαίνει επιδείνωση της κατάστασης της υγείας του εμβρύου , ενώ έχει αποδειχθεί ότι μετά τον θάνατο του εμβρύου τα επίπεδα της οιστριόλης μειώνονται σημαντικά .

Σε κήσεις , όταν έχουμε μια αξιοσημείωτη ελάττωση των επιπέδων της οιστριόλης ή επίμονα χαμηλά επίπεδα της υποδηλώνουν επικείμενο ενδομήτριο θάνατο .

Μετά την 28^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης όταν τα επίπεδα της οιστριόλης βρεθούν μικρότερα από 9 μg / ml τότε η κύηση θεωρείται ότι βρίσκεται σε κίνδυνο , ενώ , αν τα επίπεδα βρεθούν μικρότερα από 6 μg / ml τότε ο θάνατος του εμβρύου θεωρείται αναπόφευκτος .

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος ελέγχου της κατάστασης του εμβρύου είναι η μέτρηση της μη συνδεδεμένης οιστριόλης του πλάσματος , λαμβάνοντας υπ'όψη ότι :

A) μια τιμή είναι άνευ σημασίας ,

B) χρειάζονται καθημερινές μετρήσεις

Γ) θεωρείται σημαντική μια πτώση , όταν είναι περίπου 40% της μέσης τιμής των τριών υψηλότερων προηγούμενων τιμών .

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η οιστριόλη είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της κατάστασης του εμβρύου .

Αυτό δεν ισχύει στις περιπτώσεις :

A) στις κυήσεις που εμπλέκονται με σακχαρώδη διαβήτη

B) στις κυήσεις που εμπλέκονται με Rhesus ισοανοσοποίηση με νοσούν το έμβρυο .Στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της οιστρίολης μπορεί να είναι υψηλότερα και από αυτά των φυσιολογικών κυήσεων .

AMNIOΣΚΟΠΗΣΗ

Η μέθοδος της αμνιοσκόπησης ,παράλληλα με την καταμέτρηση των εμβρυϊκών σκιρτημάτων από την μητέρα ,κατά το παρελθόν αποτέλεσε ένα σημαντικό προγνωστικό μέσο για την έκβαση μιας εγκυμοσύνης .

Με την αμνιοσκόπηση διαπιστώνουμε την ύπαρξη κεχρωσμένου αμνιακού υγρού ,σαν επακόλουθο της εμβρυϊκής δυσχέρειας .

Από διεθνείς μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ύπαρξη κεχρωσμένου αμνιακού υγρού συνοδεύταν συνήθως από δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα .(143) (144) (148).

Η αμνιοσκόπηση επινοήθηκε από τον Salling και αποσκοπούσε στην παρατήρηση μέσω του αμνιοσκοπίου το οποίο διαπερνούσε τον τράχηλο με την βοήθεια μιας φωτεινής πηγής του αμνιακού υγρού που βρίσκοταν πίσω από τους εμβρυϊκούς υμένες .

Το 1979 οι Knox και συν.(149) σε μελέτη τους αμφισβητούσαν την προγνωστική ικανότητα της μεθόδου για εκτίμηση της ενδομήτριας κατάστασης του εμβρύου ,γιατί σε κυήσεις μεγαλύτερες των 20 εβδομάδων δεν είναι πάντα εύκολη η ανίχνευση του κεχρωσμένου αμνιακού υγρού ,επειδή διακινούνται κατά μέσο όρο 480 cm³ αμνιακού υγρού την ώρα και συνεπώς ,κάθε 3 ώρες αντικαθίσταται ολόκληρη η ποσότητα του αμνιακού υγρού .(147).

ΥΠΟΞΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή της καρδιοτοκογραφίας συνέβαλε σημαντικά στην ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας ,επειδή οι διαταραχές στο καρδιοτοκογράφημα αντικατοπτρίζουν σε ένα μεγάλο βαθμό την εμβρυϊκή υποξία και οξέωση και έτσι είναι δυνατή η έγκαιρη αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων .(151).

Από την παθοφυσιολογία γνωρίζουμε ότι η μεταφορά του οξυγόνου από την μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία γίνεται με παθητική διάχυση ,επειδή η μερική πίεση του οξυγόνου στο έμβρυο είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτήν στην έγκυο ,γι' αυτό και όταν χορηγείται οξυγόνο

στην μητέρα παρατηρείται ταυτόχρονα και μια αύξηση του διαθέσιμου οξυγόνου στο έμβρυο .(162).

Παρά την φυσιολογικά χαμηλή μερική πίεση του οξυγόνου , οι εμβρυϊκοί ιστοί έχουν επαρκή ποσότητα οξυγόνου για να καλύψουν τις ανάγκες τους λόγω κυρίως των αυξημένων επιπέδων της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης , η οποία παρουσιάζει μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης του οξυγόνου .

Στις περιπτώσεις που διαταράσσεται ή περιορίζεται η ανταλλαγή των αερίων , οι εφεδρείες οξυγόνου του εμβρυϊκού αίματος λειτουργούν σαν δικλείδα ασφαλείας με ταυτόχρονη ενεργοποίηση και άλλων μηχανισμών όπως είναι η μεταβολή της καρδιακής παροχής , η αύξηση της χωρητικότητας του αίματος σε οξυγόνο , η μείωση των κινήσεων και της αναπνοής του εμβρύου κ.α.

Εάν η κατάσταση αυτή επιμένει (156) (157), τότε ενεργοποιείται ο αναερόβιος μεταβολισμός με αποτέλεσμα αφ' ενός την αύξηση της παραγωγής του γαλακτικού οξέος και των ιόντων υδρογόνου , αφ' δε την μείωση της περίσσειας των βάσεων .

Έτσι , το έμβρυο αναπτύσσει μεταβολική οξέωση η οποία ελαττώνει τη συγγένεια της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο και προκαλεί μια περαιτέρω μείωση του κορεσμού του οξυγόνου με τελικό αποτέλεσμα την έκπτωση της λειτουργίας των οργάνων και τον κίνδυνο για μόνιμες βλάβες των ιστών .(143) (144) (150).

Εργασίες (151) (152) που αφορούσαν στις τιμές του κορεσμού του οξυγόνου , όπως αυτές έχουν προσδιορισθεί μετά από ομφαλοκέντηση , έχουν δείξει ότι αυτός στα μεν έμβρυα εκτός τοκετού παρουσίασε μέση τιμή 74,86 % , στα δε έμβρυα κατά την διαδικασία του τοκετού εμφανίστηκε σημαντικά μειωμένος , λόγω της ελαττωμένης ανταλλαγής των αερίων στην διάρκεια των ωδινών , με αποτέλεσμα το τελειόμηνο έμβρυο στον τοκετό να θεωρείται επαρκώς οξυγονούμενο όταν ο κορεσμός του οξυγόνου είναι μεγαλύτερος από 40% και μόνο τιμές κάτω από 30% σχετίζονται με υποξαιμία και προοξέωση .

Η διάγνωση της περιγεννητικής ασφυξίας ή βαρειάς υποξίας (153) απαιτεί την παρουσία των εξής χαρακτηριστικών :

A) χαμηλό Apgar score (μικρότερο του 7)

B) μεταβολική οξέωση (p H μικρότερο του 7.20) και

Γ) νεογνικές επιπλοκές (π.χ. νεογνική εγκεφαλοπάθεια) .

Φυσικά , ένα χαμηλό Apgar score μπορεί να οφείλεται τόσο στην περιγεννητική ασφυξία , όσο και σε άλλους παράγοντες , όπως προωρότητα , λοιμώξεις , τραύμα , συγγενείς ανωμαλίες κ.α.

Η υπεροχή της καρδιοτοκογραφίας απέναντι στις άλλες μεθόδους ενδομήτριας παρακολούθησης του εμβρύου ως προς την έγκαιρη διάγνωση της εμβρυϊκής υποξίας και οξέωσης , οφείλεται στην έγκαιρη ερμηνεία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της παθογένεσης της υποξίας και οξέωσης στο έμβρυο.

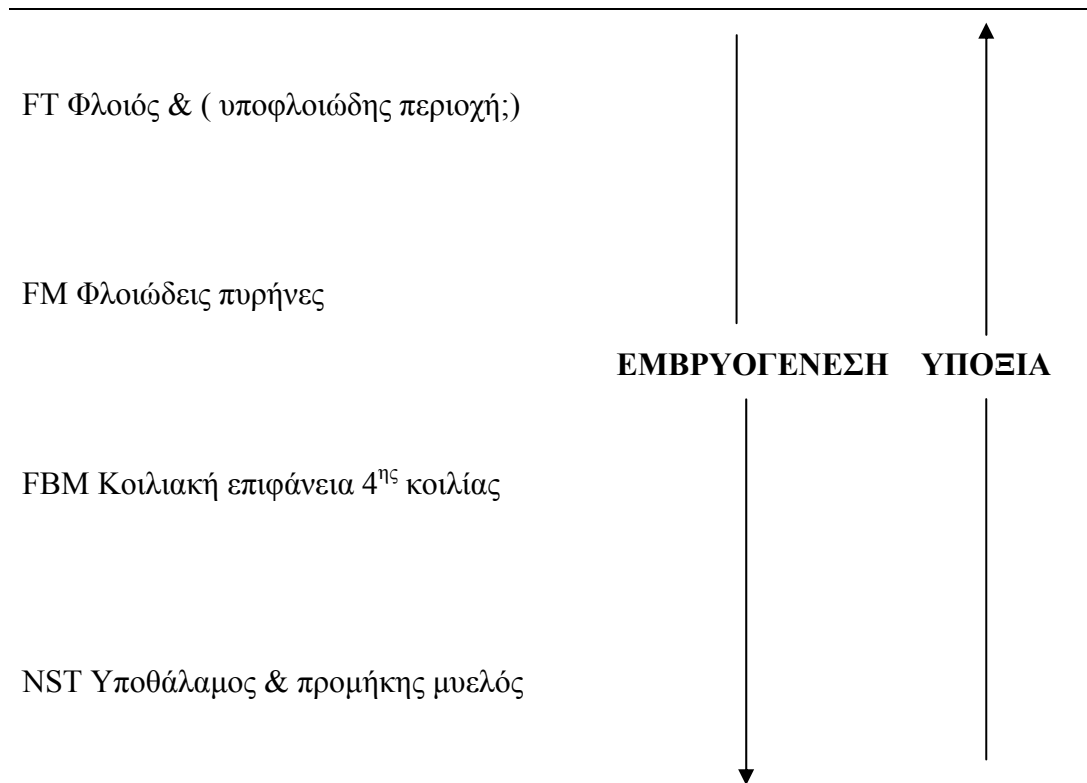
Στην εμβρυογένεση και την μετέπειτα εξέλιξη του εμβρυϊκού κεντρικού νευρικού συστήματος χρειάζονται απαραίτητα αυξημένες

πυκνότητες οξυγόνου για την ανάπτυξη των διαφόρων κέντρων και πυρήνων του εγκεφάλου .

Έχει βρεθεί ότι οι βιοφυσικές δραστηριότητες οι οποίες εμφανίζονται πρώτες κατά την εμβρυογένεση του εμβρυϊκού οργανισμού εξαφανίζονται τελευταίες όταν επιδράσει παρατεινόμενη υποξία , ενώ , οι σχετικά αργότερα εμφανιζόμενες βιοφυσικές εκδηλώσεις θεωρείται ότι εξαφανίζονται λίγο νωρίτερα .

Έτσι , το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας που συνδέεται με την έλλειψη εκδήλωσης σωματικού τόνου στα έμβρυα είναι το υψηλότερο (42,8%) , ενώ , η εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα θα είναι η πρώτη βιοφυσική παράμετρος που θα εκδηλώσει διαταραχή , όταν υπάρξουν συνθήκες υποξίας .

ΚΕΝΤΡΑ ΕΜΒΡΥΪΚΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.



ΕΙΚΟΝΑ 2

Ανάπτυξη των διαφόρων κέντρων του κεντρικού νευρικού συστήματος στο έμβρυο, σε σχέση με τις διάφορες βιοφυσικές λειτουργίες κατά την σειρά επηρεασμού τους σε συνθήκες παρατεινόμενης και έντονης υποξίας.

FT: εμβρυϊκός τόνος.

FM: εμβρυϊκές κινήσεις.

FBM: εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις.

NST: δοκιμασία χωρίς επιβάρυνση.

Σε ότι αφορά την εμβρυϊκή υποξία, αυτή μπορεί να είναι είτε παροδική οπότε με την ενεργοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών δεν εμφανίζεται οξέωση, είτε παραμένουσα με συνέπεια να καταλήξει αρχικά σε αναπνευστική και αργότερα σε μεταβολική οξέωση επιδρώντας έτσι δυσμενώς στην λειτουργικότητα πολλών οργάνων και συστημάτων του εμβρυϊκού οργανισμού.

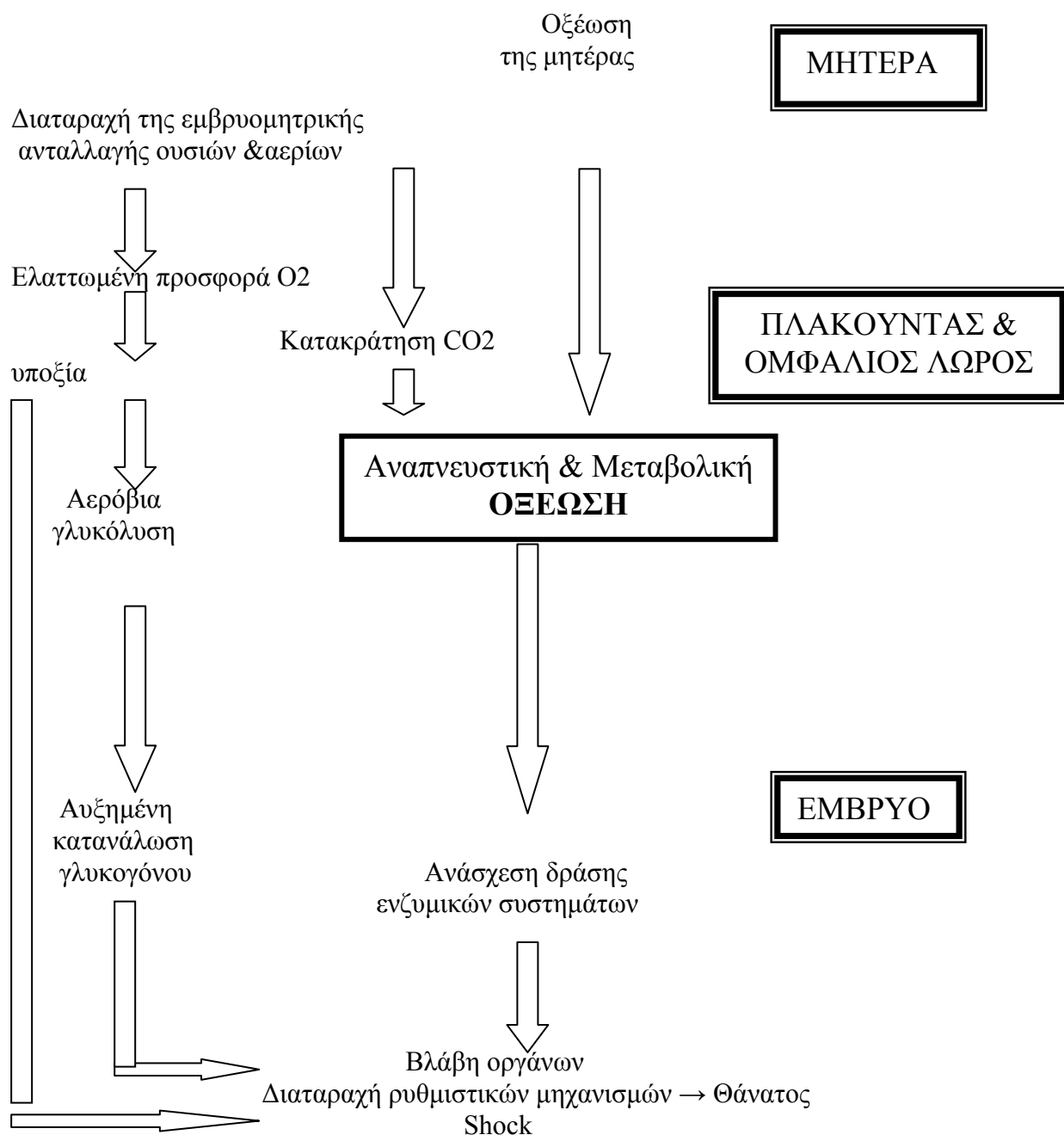
ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Οι Martin και συν. (159) σε εργασία τους απέδειξαν ότι οι όψιμες επιβραδύνσεις της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας αποτελούν την πιο πρώιμη ένδειξη της εμβρυϊκής δυσχέρειας.

Αυτές θεωρούνται αποτέλεσμα της εμβρυϊκής ιστικής υποξίας η οποία προέρχεται από την συσσώρευση του γαλακτικού οξέως και εκδηλώνονται πριν από την εμφάνιση:

Της απώλειας των επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας παράλληλα με τα εμβρυϊκά σκιρτήματα, την ελάττωση του εύρους διακύμανσης της βασικής εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας, της εμφάνισης των επιβραδύνσεων του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού και της διαπίστωσης των διαταραχών του pH του αίματος της ομφαλικής αρτηρίας.

Σε περίπου ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι O'leary και Andricopoulos (160) που με τις μελέτες τους απέδειξαν ότι σε συνθήκες αρχόμενης υποξίας οι όψιμες επιβραδύνσεις της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας προηγούνται της απώλειας της δυνατότητας για αντίδραση με επιταχύνσεις της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας.



ΕΙΚΟΝΑ 3
Δημιουργία και κλινική σημασία της εμβρυικής οξέωσης .

Οι όψιμες επιβραδύνσεις παρατηρήθηκαν σε συνθήκες ήπιας υποξαιμίας , ενώ , η απώλεια της δυνατότητας για αντίδραση , η οποία εκδηλώνεται με απουσία επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας , εμφανίζεται μόνον εφόσον έχει επέλθει η μεταβολική οξέωση .

Το pH του εμβρυϊκού αίματος παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα όταν εμφανίζονταν οι όψιμες επιβραδύνσεις και μόνο εάν συνέχιζε να επιμένει η υποξαιμία ελαττώνονταν σημαντικά και την πτώση του αυτήν την ακολουθούσε η απώλεια των επιταχύνσεων της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας .

Κλινικές μελέτες (157) (158) έδειξαν ότι μόνο το 20% των περιπτώσεων με όψιμες επιβραδύνσεις παρουσίασαν ταυτόχρονα και χαμηλό pH του αίματος του ομφάλιου λώρου κατά τον τοκετό .

Σύμφωνα με εργασία των Boehm και συν.(163) , όταν οι όψιμες επιβραδύνσεις παραμένουν για χρονικό διάστημα μικρότερο της μίας ώρας δεν παρατηρούνται υποξαιμικές βλάβες στον εγκέφαλο του νεογνού που να συνδέονται με την παρουσία τους και συμπέραναν ότι όσο νωρίτερα αποπερατωθεί ο τοκετός , τόσο μικρότερη θα είναι η συνάρτηση μεταξύ όψιμων επιβραδύνσεων και περιγεννητικού αποτελέσματος .

Έτσι φαίνεται ότι η καρδιοτοκογραφία πριν και κατά την διάρκεια του τοκετού , θεωρείται σαν η πιο ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος για την έγκαιρη διάγνωση της αρχόμενης εμβρυϊκής υποξίας .

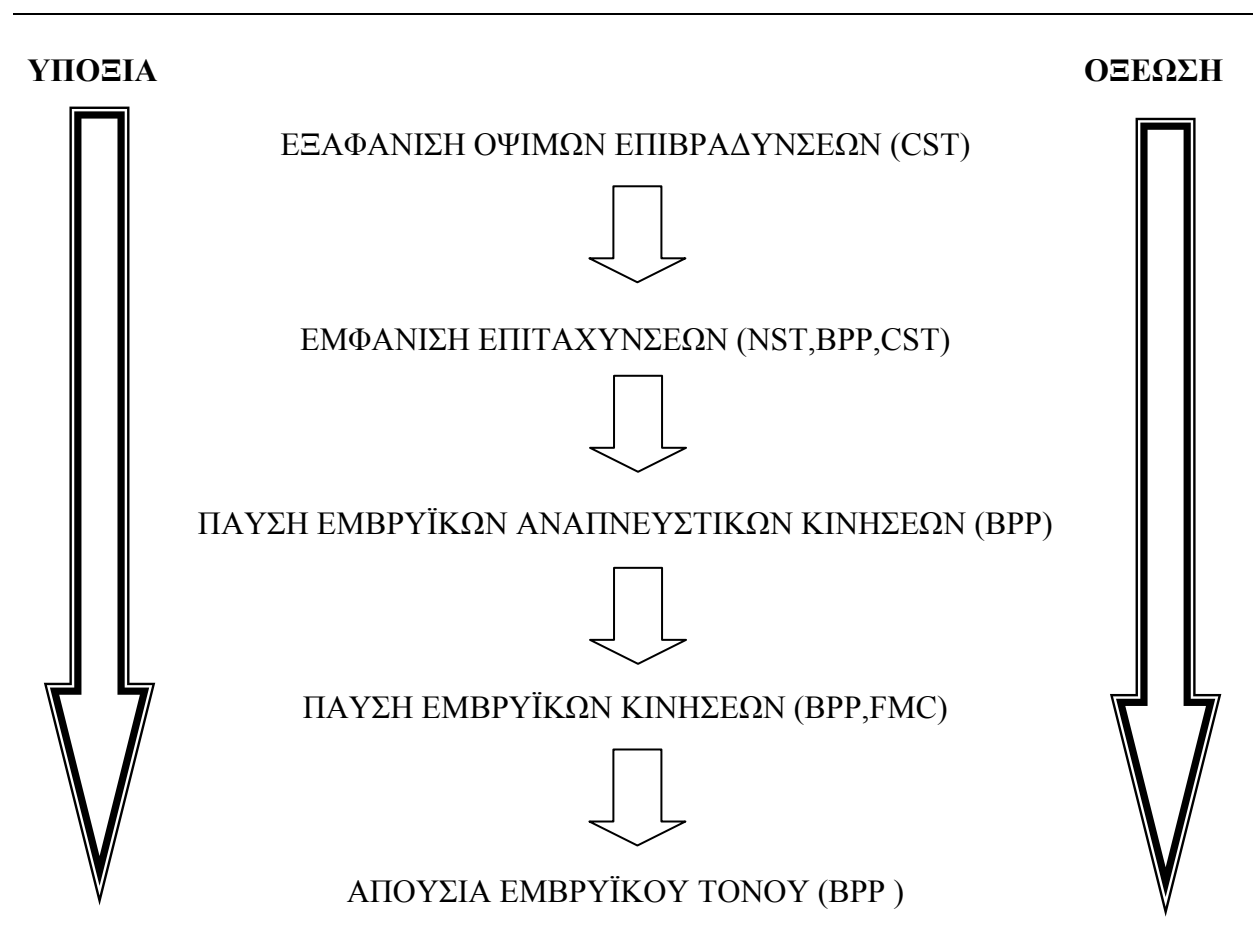
Το πρόβλημα που φαίνεται να υπάρχει με την δοκιμασία της καρδιοτοκογραφίας είναι ότι πολλά κατά τεκμήριο παθολογικά καρδιοτοκογραφικά ευρήματα δεν σημαίνουν και εγκατεστημένη εμβρυϊκή οξέωση .

Στις περιπτώσεις που η γενικότερη κλινική κατάσταση και φυσικά η εμπειρία μας κάνει να υποπτευθούμε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα , τότε η εφαρμογή άλλων διαγνωστικών μεθόδων ενδομήτριας παρακολούθησης του εμβρύου όπως το βιοφυσικό προφίλ , είναι σε θέση να συνεισφέρουν στην εξαγωγή σωστών συμπερασμάτων .

Σύμφωνα με εργασία των Vintzileos και συν.(164) και το λεγόμενο αξίωμα της κλιμακούμενης υποξίας σύμφωνα με το οποίο όσο περισσότερο αναπτύσσονται και ωριμάζουν τα διάφορα κέντρα του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος στον εγκέφαλο , τόσο περισσότερο αναπτύσσουν την αντίσταση τους στην υποξαιμία .

Τα παλαιότερα κέντρα , δηλαδή αυτά που αναπτύχθηκαν πιο νωρίς , συνεχίζουν την λειτουργία τους και με χαμηλότερη παροχή οξυγόνου επειδή έχουν αναπτύξει αντίσταση στην υποξαιμία , ενώ , τα κέντρα που αναπτύχθηκαν αργότερα , παρουσιάζουν διαταραχή στην λειτουργία τους ακόμη και με μικρή ελάττωση του κυκλοφορούντος οξυγόνου .

ΑΞΙΩΜΑ ΤΗΣ ΚΛΙΜΑΚΟΥΝΕΝΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ



ΕΙΚΟΝΑ 4

Ο επηρεασμός των καρδιοτοκογραφικών κριτηρίων και των βιοφυσικών παραμέτρων του εμβρύου , κατά την διάρκεια της εμφάνισης και διατήρησης της εμβρυϊκής υποξίας και οξέωσης .

ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΑΠΟΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ.

Η οξεία εμφάνιση της ασφυξίας κατά τον τοκετό συνδέεται με μικρότερα ποσοστά εμφάνισης ενός δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος, σε σύγκριση με την χρόνια ή παρατεταμένη υποξία κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής.(161).

Μια έστω και βαριάς μορφής, υποξία κατά τον τοκετό δεν έχει τόσο δυσμενή πρόγνωση και συνήθως συνοδεύεται από καλό περιγεννητικό αποτέλεσμα επειδή η κατάλληλη ανάνηψη, τις περισσότερες φορές, αποτρέπει την δημιουργία σοβαρών βλαβών στο νεογνό, ενώ, μια παρατεταμένη κατάσταση, έστω και ελαφράς μορφής οξέωση, μπορεί να δημιουργήσει σοβαρή εγκεφαλική βλάβη.

Σήμερα, υπολογίζεται ότι μόνο το 8% των περιπτώσεων με εγκεφαλική παράλυση οφείλεται σε ασφυξία κατά την διάρκεια του τοκετού και πως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η βλάβη είχε ήδη συμβεί κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής. (158) (162) (163).

Έτσι δεν μπορούμε με τα σημερινά δεδομένα να εκμηδενίσουμε την πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών βλαβών, όπως δεν το κατορθώνει και η αυξημένη συχνότητα της καισαρικής τομής που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια.

APGAR SCORE ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑ

Η βαθμολογία κατά Apgar αποτελεί μια αρκετά αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ανάγκης για ανάνηψη του νεογνού, αν και η χαμηλή βαθμολογία δεν σημαίνει απαραίτητα εμβρυϊκή υποξαιμία ή οξέωση, επειδή υπάρχουν και άλλοι (154) (169) παράγοντες οι οποίοι μπορούν να την επηρεάσουν όπως η προωρότητα, η χορήγηση στην έγκυο αναλγητικών ή ναρκωτικών ουσιών, ο οξύς τοκετός, οι συγγενείς μυοπάθειες και νευροπάθειες, ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού, το οξύ εγκεφαλικό τραύμα, οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι ανωμαλίες των πνευμόνων, η απόφραξη των αεροφόρων οδών κ.α.

Η βαθμολογία κατά Apgar δεν πρέπει να χρησιμεύει σαν κύρια ένδειξη για ανάνηψη, διότι αναφέρεται στην κατάσταση του νεογνού τουλάχιστον μετά από ένα λεπτό από την γέννηση του, η ασφυξία μπορεί να ξεκινήσει ενδομήτρια και να συνεχίζεται και μετά την γέννηση.

Η προγνωστική αξία της μεθόδου για την εκτίμηση της νεογνικής θνησιμότητας και την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης, φαίνεται να είναι περιορισμένη.

Πράγματι, η βαθμολογία κατά Apgar προέκυψε φυσιολογική στα περισσότερα νεογνά που αργότερα παρουσίασαν εγκεφαλική παράλυση.(154) (167).

ΕΙΔΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως Πρόωρος τοκετός θεωρείται ο τοκετός που αρχίζει από την 25^η εβδομάδα της κύησης μέχρι και την 36^η, θεωρώντας ως τελειόμηνη κύηση την 41^η εβδομάδα.

Ο χρόνος των 41 εβδομάδων υπολογίζεται με αφετηρία την πρώτη ημέρα της τελευταίας έμμηνης ρύσης της εγκύου με βασική προϋπόθεση ότι δύο εβδομάδες περίπου μετά την τελευταία έμμηνο ρύση ακολούθησε ωοθηλακιορρηξία.

Η Διεθνής Ένωση Μαιευτήρων – Γυναικολόγων (FIGO) (44) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) (45) όρισαν ως πρόωρο τοκετό την κύηση που τερματίζεται πριν την 36^η εβδομάδα της κύησης από την ημερομηνία τοκετού που έχει καθοριστεί εκ των προτέρων.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Θα πρέπει να τονιστεί ότι σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία (43) στο μισό των περιπτώσεων των πρόωρων τοκετών δεν υπάρχει πλήρης εκτίμηση της διάρκειας της κύησης που να στηρίζεται σε ακριβή πιστοποίηση της διάρκειας του γεννητικού κύκλου της γυναίκας και στον προγραμματισμένο υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Ο Καθορισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού (Π.Η.Τ.) με την δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια είναι ουσιαστικής σημασίας, επειδή στον πρόωρο τοκετό είναι δυνατόν να δημιουργηθούν προβλήματα (ιατρικά, ατομικά, κοινωνικά, ακόμη και νομικά) τα οποία να απαιτούν :

A) Την εξακρίβωση της πραγματικής κατάστασης της υγείας του εμβρύου, καθώς και τις πιθανότητες επιβίωσης του εμβρύου.

B) Τον καθορισμό του πλέον κατάλληλου τρόπου και χρόνου αποπεράτωσης του τοκετού.

Επίσης, εκτός από την υγεία του εμβρύου και την ασφάλεια την μητέρας, πρέπει να υπολογίζουμε επίσης :

A) Το υψηλό κόστος νοσηλείας

B) Τα πιθανά νομικά προβλήματα που πιθανώς να προκύψουν

Γ) Το άγχος που δημιουργεί αυτή η κατάσταση στους ίδιους τους γονείς και τους συγγενείς.

Ο υπολογισμός της πιθανής ημερομηνίας τοκετού με βάση την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρήσης συνεχίζει να αποτελεί ακόμη

και σήμερα τον πιο σημαντικό τρόπο εκτίμησης της ηλικίας κύησης σε Παγκόσμια κλίμακα .

Με την εφαρμογή της υπερηχογραφίας στην Μαιευτική , στις περιπτώσεις που πρώτη ημέρα της εμμηνορρυσίας δεν ήταν γνωστή, η ηλικία της κύησης γίνεται με βάση τα εξής υπερηχογραφικά ευρήματα :

A) Το κεφαλογλουτιαίο μήκος (CRL) σε κύσεις μικρότερες των 13 εβδομάδων (46) και

B) Την αμφιβρεγματική διάμετρο (BPD) σε κύσεις από 14 έως και 22 εβδομάδων (47) , υπολογίζοντας ότι το ποσοστό λάθους είναι 3,2 ημέρες κατά μέσο όρο .(48).

Το 1995 δημοσιεύτηκε η εργασία των Opatola και Mongelli (49) κατά την οποία η υπερηχογραφική εκτίμηση των παραμέτρων που αναφέρθηκαν για τον υπολογισμό την πιθανής ημερομηνίας τοκετού Π.Η.Τ. στο πρώτο μισό της κύησης είναι ο πιο ακριβής προγνωστικός δείκτης για τον υπολογισμό της Π.Η.Τ.

Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι ακόμη και στις περιπτώσεις που η τελευταία έμμηνος ρήση είναι δεδομένη , αυτό δεν σημαίνει ότι αυτή αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του χρονικού προσδιορισμού της ημέρας που έγινε η γονιμοποίηση για τον λόγο ότι , δεν μπορεί να εκτιμηθεί η ημέρα κατά την οποία έγινε η ωοθηλακιορρηξία , ούτε είναι δεδομένο ότι η ωοθηλακιορρηξία συμβαίνει μια σταθερή ημέρα σε διαδοχικούς κύκλους . (50).

Υπάρχουν λοιπόν οι ψευδείς πρόωροι τοκετοί που στην πραγματικότητα είναι κύσεις μεγαλύτερης εβδομάδας λόγω εσφαλμένης εκτίμησης , ή της πρώτης ημέρας της τελευταίας εμμηνορρυσίας , είτε της χρονικής στιγμής κατά την οποία έλαβε χώρα η ωοθηλακιορρηξία και η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 12 % .

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος υπολογισμού της εβδομάδας κύησης και της πιθανής ημερομηνίας τοκετού γίνεται με βάση το Μαιευτικό ιστορικό (παρά το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή είναι συχνά αναξιόπιστη) .(51) .

Οι Warsof και συν. (52) σε μια μελέτη πέντε ετών βρήκαν ότι από τις 4.000 γυναίκες που εξετάστηκαν και οι οποίες είχαν υποβληθεί σε υπερηχογραφικό έλεγχο κατά την διάρκεια του πρώτου μισού της κύησης , το 23 % ανέφερε σαν αβέβαια την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνορρυσίας , το 13 % ανέφερε πρόσφατη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και το 11 % διαταραχές κύκλου .

Είναι λοιπόν σημαντικό ο επιτυχής υπολογισμός της Π.Η.Τ. ώστε ο υπολογισμός των πρόωρων τοκετών να είναι ακριβής . Για αυτό τον λόγο πρέπει να ληφθούν σοβαρά όλοι οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν με ακρίβεια στην εκτίμηση της Π.Η.Τ.

Οι παράγοντες αυτοί είναι :

- 1) Η αξιολόγηση των διαφόρων στοιχείων που προκύπτουν από το ατομικό ιστορικό της εγκύου , διαταραχές που αφορούν την συχνότητα της εμμηνορρυσίας , τυχόν μια μόνο επαφή , λήψη αντισυλληπτικών χαπιών .

- 2) Η ημερομηνία διαπίστωσης του πρώτου θετικού τεστ κύησης
- 3) Τα ευρήματα της αμφίχειρης γυναικολογικής εξέτασης που έγινε στην αρχή της εγκυμοσύνης σε σχέση με την αναφερόμενη Τ.Ε.Ρ.
- 4) Η πρώτη διαπίστωση των καρδιακών παλμών του εμβρύου με την χρήση των υπερήχων στην 7^η εβδομάδα της κύησης με την χρήση της κοιλιακής κεφαλής και στην 6^η εβδομάδα με την χρήση της κολπικής κεφαλής .
- 5) Η τακτική και σχολαστική μέτρηση και καταγραφή του ρυθμού αύξησης του μεγέθους της μήτρας , από το άνω χείλος της ηβικής σύμφυσης μέχρι το υψηλότερο σημείο του πυθμένα της μήτρας .
- 6) Την σωστή χρήση του υπερήχου στην Μαιευτική .

Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και όπως αναφέραμε από την 6^η εβδομάδα της κύησης η ανίχνευση της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου και η μέτρηση του κεφαλουριαίου μήκους, που θα πρέπει να είναι ίσο ή μεγαλύτερο από 10 χιλιοστά (53), αποτελεί έναν αξιόπιστο παράγοντα προσδιορισμού της ηλικίας κύησης .(54).

Η μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου της κεφαλής του εμβρύου έχει διαγνωστική αξία μετά την 14^η εβδομάδα της κύησης .(55).

Στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (56) η χρήση του υπερήχου αποβλέπει , στον προσδιορισμό της ηλικίας της εγκυμοσύνης , στον προσδιορισμό της Π.Η.Τ. με ακρίβεια 95 % και πιθανή απόκλιση ± 10 ημερών , όσο και για την αρτιμέλεια του εμβρύου και τον αποκλεισμό πιθανών συγγενών ανωμαλιών του (20 – 22 εβδομάδες) , ενώ στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η μέτρηση μόνο της αμφιβρεγματικής διαμέτρου της κεφαλής του εμβρύου έχει περιορισμένη αξία , επειδή προσδιορίζει την πιθανή ημερομηνία του τοκετού με απόκλιση μεγαλύτερη των τριών εβδομάδων . (57) , (58) .

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Χρησιμοποιώντας σαν μοναδικό κριτήριο την αναφερόμενη πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνορρυσίας , το 9 % των κυήσεων προέκυψαν σαν πρόωρες , ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε ο υπερηχογραφικός έλεγχος η συχνότητα έπεσε στο 5,3 % .

Τα καρδιοτοκογραφικά ευρήματα προ του τοκετού , τόσο κατά την δοκιμασία ηρεμίας , (59) (60) (61) τόσο και μετά από διέγερση με ωκυτοκίνη (62) (63) παρουσιάζει ιδιαίτερη βαρύτητα στην εκτίμηση της λειτουργικότητας του πλακούντα .

Κατά συνέπεια , σε περίπτωση απουσίας παθολογικών καρδιοτοκογραφικών ευρημάτων κατά την δοκιμασία ηρεμίας , μπορεί εύκολα , με την διέγερση με ωκυτοκίνη , να ανιχνευθεί μια λανθάνουσα αναπνευστική ανεπάρκεια του πλακούντα και με τον τρόπο αυτό να προληφθεί ένα δυσάρεστο περιγεννητικό αποτέλεσμα .

Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών κυμαίνεται από διάφορες στατιστικές από 3,5 % μέχρι 9,8 % .

Το 1/3 αυτών οφείλονται σε κάποια σοβαρή επιπλοκή από την μητέρα ή το έμβρυο , ενώ το υπόλοιπο ποσοστό οφείλεται σε αυτόματη έναρξη του τοκετού , συμπεριλαμβανομένων και των περιπτώσεων με πρόωρη ρήξη των υμένων .

Μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό των πρόωρων τοκετών παραμένει σταθερό τα τελευταία τριάντα χρόνια . (37) .

Αμερικάνικη μελέτη δείχνει ποσοστό πρόωρων τοκετών στο 10 % και το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας στο 83 % . (27) , ενώ σε άλλη εργασία στο 75 % . (29) .

Η δε συχνότητα του πρόωρου τοκετού παραμένει περίπου σταθερή τις τελευταίες δεκαετίες ακόμα και στις πιο προοδευμένες μαιευτικά χώρες όπως οι Η.Π.Α.

Μια έγκυος με παρουσία πρόωρου τοκετού στην προηγούμενη κύηση της έχει 20 φορές περισσότερη πιθανότητα για πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και 4 φορές περισσότερες πιθανότητες για πρόωρο τοκετό . (191) .

Ο λόγος αυτής της αδυναμίας προόδου είναι κυρίως ότι δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί η αιτία της πρόκλησης του πρόωρου τοκετού με αποτέλεσμα και η αντιμετώπιση του να είναι δύσκολη.

Το πόσο ακόμη πρέπει να προχωρήσουμε στην έρευνα σχετικά με την αιτιολογία του πρόωρου τοκετού φαίνεται και σε εργασία της Μαιευτικής του Πανεπιστημίου της Αλαμπάμας που σε σύνολο 13.119 γεννήσεων μόνο στο 23.2 % υπήρχαν παράγοντες που θεωρητικά θα μπορούσε να προληφθεί ο πρόωρος τοκετός , στους υπόλοιπους πρόωρους τοκετούς δεν αναγνωρίστηκε κανένας από τους γνωστούς παράγοντες πρόκλησης . (33) .

Έχει δε αποδειχθεί μεγαλύτερο ποσοστό πρόωρου τοκετού σε εγκύους που έχουν γεννηθεί με πρόωρο τοκετό. Ποσοστό που είναι αντιθέτως ανάλογο με την ηλικία της γυναίκας , όταν γέννησε με πρόωρο τοκετό . (28) .

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η διάγνωση του πρόωρου τοκετού μπορεί να θεωρηθεί σαν αξιόπιστη (64) όταν τουλάχιστον ένας από τους ακόλουθους όρους είναι αληθής :

1) Ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων σε έγκυες με σταθερό εμμηνορρυσιακό κύκλο , η οποία έχει επιβεβαιωθεί το λιγότερο με μια από τις εξής εξετάσεις :

A) θετικό test κύησης περίπου στην 6^η εβδομάδα της κύησης .

B) αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση στην 10^η εβδομάδα .

Γ) υπερηχογραφικός έλεγχος στην 24^η εβδομάδα .

ΕΜΠΛΟΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ .

Η πολυπαραγοντική αιτιολογία του πρόωρου τοκετού είναι η βασική αιτία για την οποία δεν μπορούμε να έχουμε σημαντική πρόοδο στην προσπάθεια επίλυσης του.

Οι περισσότερες έρευνες τα τελευταία χρόνια , κυρίως για την πρόωρη ρήξη των υμένων , επικεντρώνονται στην εμπλοκή μικροβιακών παραγόντων .

Είναι γνωστή η εμπλοκή του β – αιμολητικού στρεπτόκοκκου στον πρόωρο τοκετό από πρόωρη ρήξη των υμένων , χωρίς ακόμη να γνωρίζουμε τον μηχανισμό με τον οποίο προκαλεί την ρήξη των υμένων . (1) .

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση στρεπτοκόκκων - β στην μήτρα προβάτων με άρρηκτους υμένες προκάλεσε πρόωρο τοκετό . Σύμφωνα δε με έρευνα στις Η.Π.Α ο στρεπτόκοκκος – β έχει την ικανότητα να διαπερνά τους άρηκτους εμβρυϊκούς υμένες και να εισχωρεί στο αμνιακό υγρό , η έρευνα έγινε μελετώντας υμένες και αμνιακό υγρό από έγκυες που γέννησαν πρόωρα με καισαρική τομή. (15) .

Έρευντική μελέτη όμως από την Δανία υποστηρίζει το αντίθετο (192).

Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι οι άρρηκτοι εμβρυϊκοί υμένες είναι μια ασφαλής προστασία κατά της μόλυνσης από τον στεπτόκοκκο . (17) .

Ενώ σε άλλες μελέτες φαίνεται να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα η χρήση ινδομεθακίνης και αντιβίωσης χωρίς περίδεση του τραχήλου στην πρόληψη πρόωρου τοκετού οφειλόμενου σε ανεπάρκεια του τραχήλου . Έτσι υποψιαζόμαστε την παρουσία μικροοργανισμών στον τράχηλο της εγκύου που με την δράση τους προκαλούν την ανεπάρκεια του τραχήλου . (185) (201) (202) (219) .

Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να ενοχοποιήσουν διάφορες ομάδες μικροοργανισμών στην πρόωρη ρήξη των υμένων .

Από μέλετες συνδέθηκαν με την πρόωρη ρήξη των υμένων με τα χλαμύδια τραχομάτις (16) , τα Καμπυλοβακτηρίδια (*Campylobacter jejuni*) . (2) , ενώ αναφέρονται και δύο περιπτώσεις με Λιστέρια . (6) .

Η λήψη αντιβιοτικών , που έχουν ευαισθησία τα συνήθει παθογόνα μικρόβια στον κόλπο της εγκύου , δεν φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο

για πρόωρο τοκετό (213) , έτσι γίνεται προσπάθεια μείωσης του κινδύνου αυτού χρησιμοποιώντας τον Λακτοβάκιλλο (*Lactobacilli*) στον κόλπο της εγκύου με σκόπο να εκδιώξουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς και να επαναφέρει την ισορροπία του κόλπου . (184) .

Φαίνεται επίσης σε εγκύους που ο κόλπος τους παρουσιάζει φυσιολογική σε ποσότητα και είδη Λακτοβακίλλους (*Lactobacillus acidophilus* , *Lactobacillus fermentus*) παρουσιάζουν λιγότερα νεουτρόφιλα και $pH < 5$, που ερμηνεύεται σαν προστασία από ανιούσες φλεγμονές του κόλπου . Τα αυξημένα νεουτρόφιλα > 5 και το $pH > 5$ είναι συνηφασμένα σε μεγάλο βαθμό με έναρξη πρόωρου τοκετού . (204) .

Σε μελέτες φαίνεται ότι η παράγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2 , hydrogen peroxide) από τους Λακτοβακίλλους έχει προστατευτικές ικανότητες μη επιτρέποντας την εγκατάσταση άλλων παθογόνων μικροοργανισμών . (208) .

Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να ενοχοποιήσουν διάφορες ομάδες μικροοργανισμών στην πρόωρη ρήξη των υμένων .

Από μέλετες συνδέθηκαν με την πρόωρη ρήξη των υμένων με τα χλαμύδια τραχομάτις (16) , τα Καμπυλοβακτηρίδια (*Campylobacter jejuni*) . (2) , ενώ αναφέρονται και δύο περιπτώσεις με Λιστέρια . (6) .

Η λήψη αντιβιοτικών , που έχουν ευαισθησία τα συνήθει παθογόνα μικρόβια στον κόλπο της εγκύου , δεν φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (213) , έτσι γίνεται προσπάθεια μείωσης του κινδύνου αυτού χρησιμοποιώντας τον Λακτοβάκιλλο (*Lactobacilli*) στον κόλπο της εγκύου με σκόπο να εκδιώξουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς και να επαναφέρει την ισορροπία του κόλπου . (181) .

Φαίνεται επίσης σε εγκύους που ο κόλπος τους παρουσιάζει φυσιολογική σε ποσότητα και είδη Λακτοβακίλλους (*Lactobacillus acidophilus* , *Lactobacillus fermentus*) παρουσιάζουν λιγότερα ουδετερόφιλα και $pH < 5$, που ερμηνεύεται σαν προστασία από ανιούσες φλεγμονές του κόλπου . Τα αυξημένα ουδετερόφιλα > 5 και το $pH > 5$ είναι συνηφασμένα σε μεγάλο βαθμό με έναρξη πρόωρου τοκετού . (204)

Σε μελέτη φαίνεται ότι η παράγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2 , hydrogen peroxide) από τους Λακτοβακίλλους έχει προστατευτικές ικανότητες μη επιτρέποντας την εγκατάσταση άλλων παθογόνων μικροοργανισμών . (208) .

Μελέτες έχουν δείξει ότι και η παρουσία μικροοργανισμών που ανήκουν στην φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου της γυναίκας , όπως το Ουρεόπλασμα ουρεαλίτικους , όταν αναπτυχθούν σε μεγάλες ποσότητες μπορούν να προκαλέσουν χοριοαμνιονίτιδα και πρόωρο τοκετό .

Σύμφωνα με μελέτες υψηλές συγκεντρώσεις από Ουρεόπλασμα ουρεαλίτικους στον τράχηλο και την μήτρα προκαλούν πρόωρο τοκετό σε ποσοστό 32 % που συνοδεύεται από έμβρυα με βάρος $<$ από 1.500 g . (19) , (183) . Η φλεγμονή μπορεί να είναι ενδομήτρια ή εξωμήτρια .

Η ύπαρξη υποκλινικής χοριοαμνιονίτιδας αποτελεί σημαντική αιτία εκδήλωσης πρόωρου τοκετού και γέννησης εμβρύων με χαμηλό σωματικό βάρος . (185) .

Πολλές περιπτώσεις με πρόωρη ρήξη των υμένων , πάνω από το 1/3 των περιπτώσεων με ιδιοπαθή εκδήλωση πρόωρου τοκετού , πιθανών να οφείλονται σε υποκλινική ενδοαμνιακή φλεγμονή .

Προϊόντα βακτηριδίων , όπως λιποπολυσακχαρίτες μπορεί να ανευρεθούν στο αμνιακό υγρό χωρίς άλλα ευρήματα φλεγμονής , έχουν

βρεθεί επίσης Ig A προτεάση, Νευραμιδάση, Μουτσινάση, προτεάση, Φωσφολυπάση, Λυμφοκίνες όπως και PAF (Platelet – activating factor) προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν πρόωρη πήξη των υμένων. (5).

Επίσης, ενδογενή προϊόντα (κυτοκίνες) ως αποτέλεσμα φλεγμονής, μπορεί να ανευρίσκονται στο αμνιακό υγρό σε αυτές της κύσεις.

Ενώ σύμφωνα με διεθνείς εργασίες έχουμε αυξημένα ποσοστά πρόωρων τοκετών σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων βιταμίνης C της εγκύου κυρίως λόγω πρόωρης ρήξης των υμένων, ποσοστά που μειώνονται αναλογικά με την αύξηση της βιταμίνης. (209).

Η χορήγηση και μόνο κιτοκινών που προκαλούν φλεγμονή έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι είναι ικανές να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό ακόμη και με άρρηχτους υμένες. (18).

Σαν μηχανισμό δράσης φαίνεται να προκαλούν, με κάποιο τρόπο, την παραγωγή προσταγλαντινών. (13).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ENZYMΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΠΡΟΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ.

Στην προσπάθεια πρόβλεψης των περιπτώσεων που πιθανόν να ακολουθήσει πρόωρος τοκετός ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν ουσίες όπως ένζυμα και πρωτεΐνες που η αύξηση τους ή η ελάττωση τους να συνδέεται με πρόωρο τοκετό.

Έτσι η παρουσία της μεταλλοπρωτεΐνης 9 (MMP-9) στο πλάσμα της εγκύου ή του εμβρύου, σε μελέτες, συνδέθηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων όπως και η χαμηλή συγκέντρωση της (Ιντερλευκίνης) IL-1b, IL-6, TNF-R1 (tumor necrosis factor receptors 1) και 2 συνδέθηκαν με αυξημένες πιθανότητες πρόωρου τοκετού, χωρίς ρήξη των εμβρυϊκών υμένων. (173).

Σε άλλες μελέτες αυξημένα ποσοστά της MCP-1 (Monocyte chemotactic protein – 1) στον τράχηλο και στην μήτρα της εγκύου όπως και η παρουσία της Interleucin – 6 promoter - 174 στο πλάσμα της εγκύου συνδέθηκαν με αυξημένες πιθανότητες πρόωρου τοκετού. (174). (175).

Επίσης μελέτες γίνονται σχετικά με την φωσφολιπάση A2 (phospholipase A2) όπου φαίνεται ότι η αύξηση της στο πλάσμα ή στο αμνιακό υγρό μπορεί να είναι ικανός δείκτης πρόωρου τοκετού. (196).

Επίσης φαίνεται ότι η αύξηση του αναστολέα της ουρικής τριψίνης (urinary trypsin inhibitor) μειώνει την πιθανότητα πρόωρου τοκετού. Η μελέτη έγινε σε πειραματόζωα (ποντίκια). (9).

Η μέτρηση της Εμβρυϊκής φιβρονεκτίνης (fetal fibronectin) στην μήτρα και τον τράχηλο της εγκύου σε τιμές πάνω από 300 ng/ml (φυσιολογικές τιμές έως 50 ng/ml) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αντιθέτως τιμές έως 50 ng/ml στις 24 έως και 30 εβδομάδες κύησης είναι θετικός προγνωστικός δείκτης για τελειόμηνο τοκετό. (195).

Όπως φαίνεται να είναι αυξημένη η Monocyte chemotactic protein – 1 σε εγκύους με αρχόμενο πρόωρο τοκετό, (206). Ενώ ελαττώνεται η Interleukin – 6 promoter – 174. (207).

Τα τελευταία χρόνια δίνεται μεγάλη βαρύτητα στον δείκτη φимπρονεκτίνης για την αξιολόγηση των περιστατικών που πρέπει να χρησιμοποιήσουμε τοκολιτική αγωγή κυρίως λόγω της ικανοποιητικής αξιοπιστίας του τεστ αλλά και λόγω του χαμηλού κόστους. (195) .

Είναι σήμερα αποδεκτό ότι το ένα τρίτο της αυτόματης έναρξης πρόωρων τοκετών είναι αποτέλεσμα επιπλοκής της κύησης με φλεγμονή . (1) (2) (15) (16) (19) (180) (181) (182) .

Κυρίως πρόωρων τοκετών μέχρι 32 εβδομάδων , δηλαδή αυτών που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα . (207) .

Έτσι μελέτες έδειξαν την παρουσία , σαν ένδειξη φλεγμονής της πρωτεΐνης ιντερλευκίνης-6 (Interleukin – 6) και του ενδοεπιθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης (vascular endothelial growth factor) . (174) .

Σε Αμερικάνικη μελέτη φαίνεται ισχυρή σχέση μεταξύ αύξησης των ουδετερόφιλων > 5 και του $pH > 5.0$ και του πρόωρου τοκετού . (179) .

Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ .

Βασικό καθήκον του μαιευτήρα είναι να αναγνωρίσει με την σωστή παρακολούθηση της εγκύου (ατομικό και τυχόν μαιευτικό ιστορικό , υπερηχογραφική εξέταση , πυελογραφία , εμβρυομετρία , δοκιμασίες λειτουργίας του πλακούντα) τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο . (65) (66) .

Είναι λοιπόν σημαντική η εντατική παρακολούθηση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας που , εκτός από τον προσδιορισμό του πλακουντιακού γαλακτογόνου και της οιστριόλης , μπορούν να χρησιμοποιηθούν η μη επιβαρυντική δοκιμασία (NST) , οι δοκιμασίες διέγερσης με ωκυτοκίνη , η ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler και οι βιοφυσικές μέθοδοι που περιλαμβάνουν το βιοφυσικό προφίλ και την τυχόν τροποποίηση του . (254) .

Σκοπός αυτών των δοκιμασιών είναι να πληροφορηθούμε για την κατάσταση ωριμότητας του εμβρύου η οποία αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τον προσδιορισμό του εμβρυϊκού κινδύνου , αλλά και τους τυχόν κινδύνους που προέρχονται από την συμπίεση της ομφαλίδας .

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΠΡΟΣ ΑΠΟΦΥΓΗ ΠΡΟΩΡΩΝ ΣΥΣΠΑΣΕΩΝ

Θεωρητικά ο οργανισμός της εγκύου γυναίκας με δύο τρόπους προστατευτικού μηχανισμού μπορεί να δράσει πάνω στο μυομήτριο.

Ο πρώτος αφορά στην μεταβολή των φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων των μυικών ινών της μήτρας.

Ο μηχανισμός αυτός χαρακτηρίζεται από αποκλεισμό των συνάψεων ανάμεσα στα κύτταρα, με την παρεμπόδιση στην αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών που προκαλούν τη συστολή, δηλαδή μεταξύ της ακτίνης και της μυοσίνης, όπως και με την αναστολή της δράσης των ενζυμικών συστημάτων, που δρουν στο μηχανισμό σύσπασης - χάλασης του μυός.

Ενώ δεν φαίνεται, σύμφωνα με μελέτες, να μειώνεται το κολαγόνο στις εμβρυϊκές μεμβράνες σε περίπτωση πρόωρου τοκετού. (195).

Στον πλακούντα, σε περίπτωση πρόωρου τοκετού, φαίνεται σύμφωνα με διεθνείς εργασίες, να αποτυγχάνει η μετατροπή της μυϊκής στοιβάδας των σπιροειδών αρτηριών. (191).

Ο δεύτερος τρόπος ενέργειας του ανασταλτικού μηχανισμού είναι δυνατόν να αφορά στην πρόληψη της άφιξης των ερεθισμάτων στο τελικό όργανο.

Αυτό μπορεί να γίνει με δέσμευση των νευρικών οδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή των προσαγωγών – απαγωγών τόξων στο νωτιαίο ανακλαστικό.

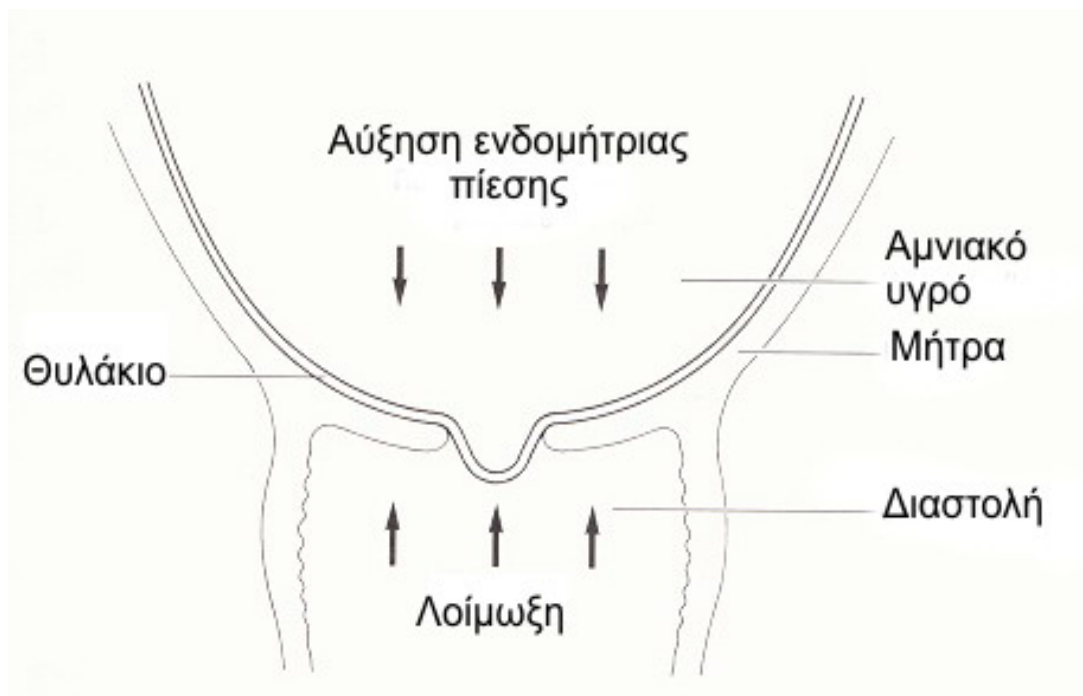
Ακόμη μπορεί να γίνει με παρεμπόδιση ή αδρανοποίηση χημικών παραγόντων, που έχουν την δυνατότητα για να διεγείρουν τα κύτταρα του μυομητρίου.

Είναι γνωστό, ότι οι ορμόνες ρυθμίζουν τη λειτουργία των νευρικών και μυικών κυττάρων και επιδρούν στη λειτουργία άλλων ενδοκρινών αδένων.

Είναι έτσι εύκολο το συμπέρασμα, ότι ο ενδοκρινικός παράγοντας συμμετέχει ενεργά στην έναρξη του τοκετού.

Ορισμένοι ερευνητές δίνουν πρωτεύοντα ρόλο στον παράγοντα έμβρυο, που συμμετέχει στην κινητοποίηση του τοκετού με ορμόνες, που παράγονται στην εμβρυϊκή υπόφυση και στα εμβρυϊκά επινεφρίδια. (28) (230).

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται μερικοί από τους παραγόντες που ενοχοποιούνται ότι μπορούν να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό, αν και πολλές φορές η επίτοκος γεννά πρόωρα χωρίς να υπάρχει εμφανής αιτία πρόκλησης πρόωρου τοκετού.



ΕΙΚΟΝΑ 5

Παράγοντες που προκαλούν διαστολή του τραχήλου και έναρξη πρόωρου τοκετού.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΟΥΝ ΠΡΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ

ΜΗΤΡΙΚΟΙ

- ΣΟΒΑΡΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΙ ΝΟΣΟΙ
- ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
- ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΙ
- ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
- ΧΑΜΗΛΗ ΚΟΙΝΟΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
- ΟΡΓΑΣΜΟΣ

ΕΜΒΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΙ

- ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
- ΕΜΒΥΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ
- ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ
- ΠΡΟΔΡΟΜΙΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ
- ΥΠΕΡΔΙΑΤΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

ΜΗΤΡΙΑΙΟΙ

- ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ
- ΛΟΙΜΩΞΗ
- ΟΓΚΟΙ ΜΗΤΡΑΣ (ινομώματα)
- ΡΗΞΗ ΥΜΕΝΩΝ

ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΙΣ ΛΑΘΕΜΕΝΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΓΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΟΚΕΤΟΥ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΩΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ

Οξεία συστηματική νόσος, π.χ. πυελονεφρίτιδα ή εμπύρετη ίωση, μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη κινητικότητα της μήτρας και πρόκληση πρόωρου τοκετού.

Σε Αμερικάνικες μελέτες φαίνεται ότι έγκυες που έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη ή από υπέρταση πριν την κύηση έχουν αυξημένες πιθανότητες πρόωρου τοκετού σε σχέση με μη πάσχουσες γυναίκες. Ποσοστά πρόωρων τοκετών α) με Σακχαρώδη Διαβήτη 38%, β) με χρόνια υπέρταση 33%, μη πάσχουσες 13,9%. (187).

Επίσης έγκυες με χρόνια υπέρταση που εκδηλώθηκε πριν την εγκυμοσύνη παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο στην εγκυμοσύνη να εμφανιστεί προεκλαμψία ή εκλαμψία. Φαίνεται ότι σημαντική είναι η επιθετική υπέρταση, που δεν ελέγχεται εύκολα με την φαρμακευτική αγωγή. (193).

Επίσης χρόνια υπέρταση με ταυτόχρονη ουρολοίμωξη ή φλεγμονή των γεννητικών οργάνων ανεβάζει κατά πολύ τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. (193).

Σοβαρά χρόνια νοσήματα, π.χ. χρόνια νεφροπάθεια, η καρδιοπάθεια, συνδέονται με τοκετό νεογέννητων μικρού βάρους, αλλά συχνά δεν μπορεί να διευκρινιστεί απόλυτα, εάν τα νεογέννητα αυτά έχουν γεννηθεί πρόωρα ή είναι μικρού βάρους για την ηλικία της εγκυμοσύνης.

Πρόωρος τοκετός συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό ή υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων.

Μελέτες έχουν αποδείξει μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε ασθενείς με αιμορραγίες τρίτου τριμήνου, προεκλαμψία, ασθενείς με μεγάλο βάρος, μεγάλη ηλικία της ασθένους, αιμορραγίες πρώτου τριμήνου, το κάπνισμα, ιστορικό αποβολής, πολύδυμος κύηση, καθώς και εργαζόμενες εγκύους σε εργασίες μέσης ή υψηλής σωματικής δραστηριότητας. (21), (22), (23), (36).

ΚΟΙΝΟΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ .

Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση της εγκύου είναι σημαντικός παράγων πρόωρου τοκετού κυρίως για εγκυμοσύνες από 22 μέχρι 32 εβδομάδων . (26) . Ενώ έγκυες σε ικανοποιητική κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχουν χαμηλότερα ποσοστά πρόωρων τοκετών και οι πρόωροι τοκετοί τους είναι πάνω από 35 εβδομάδες . Σε αυτό βοηθά σημαντικά η καλύτερη ιατρική παρακολούθηση της εγκύου , οι καλύτερες συνθήκες διαβίωσης και η απουσία άγχους από την ζωή τους .

Δείγμα του ρόλου που παίζει το άγχος στην εξέλιξη μιας εγκυμοσύνης είναι και το γεγονός ότι στις Η.Π.Α το υψηλότερο ποσοστό πρόωρων τοκετών το έχουν οι έγκυες που δεν έχουν καμία κοινωνική ασφάλεια . (36) (38) (194) .

Επίσης έγκυες , χωρίς σωστή προγεννητική φροντίδα φαίνεται ότι εκτός από μεγάλο ποσοστό πρόωρων τοκετών , έχουν μεγάλα ποσοστά γεννήσεων πριν την 32 εβδομάδα της κύησης με μεγαλύτερα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας . (208) .

Σε αυτές τις κατηγορίες εγκύων σημαντικός παράγων πρόωρου τοκετού είναι η αργοπορημένη προσέλευση της εγκύου στον Μαιευτήρα . (38) .

Ενώ σε άλλη μελέτη αναφέρονται σαν σημαντικοί παράγοντες πρόωρου τοκετού :

Βάρος της εγκύου πριν τον τοκετό μικρότερο των 45,5 kg , οι έγχρωμες γυναίκες , η μη παρουσία συζύγου , προηγούμενος πρόωρος τοκετός , εγκυμοσύνη μεγαλύτερη της δεύτερης , καθώς και στις περιπτώσεις που η έγκυος παρουσίαζε αιμόρροια κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (30) , (31) , (32) , (39) .

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ .

Σε μελέτη σχετικά με τον πρόωρο τοκετό χωρίζοντας τις εγκύους σε δύο ομάδες :

- α) καπνίστριες και
- β) μη καπνίστριες , φαίνεται ότι οι καπνίστριες έχουν 50 % μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης πρόωρου τοκέτου από τις μη καπνίστριες . (34) .

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΟΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ .

Έχει βρεθεί ότι υπάρχει σχέση ανάλογη μεταξύ πρόωρου τοκετού και αριθμού τσιγάρων που κάπνιζαν οι έγκυες , καθώς και αύξηση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών σε έγκυους που κατανάλωναν περισσότερο των 400 mg καφεΐνης ημερησίως . (34) .

Τυφλές κακώσεις ή διατριπαινόντα τραύματα του υπογαστρίου ή της μήτρας είναι προφανώς επικίνδυνα για την εξέλιξη της κύησης .

Επίσης αύξηση των συστολών της μήτρας, που συνδέεται με αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών, έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες, που παρουσιάζουν συχνά οργασμό σε προχωρημένη κύηση ή ύστερα από συνουσία.

Σύμφωνα με μερικές μελέτες η διατροφή, η υγιεινή, οι σεξουαλικές συνήθειες, η φυλή, η ηλικία, ο τρόπος εργασίας, η χρήση φαρμάκων και το κάπνισμα επιρεάζουν τη συχνότητα γέννησης λιποβαρών νεογέννητων, αλλά δεν είναι πάντοτε σαφές, εάν τα νεογέννητα αυτά είναι πρόωρα ή τελειόμηνια μικρού βάρους κατά τον τοκετό. (34) (35).

Ανάλυση των συμπερασμάτων βρετανικής μελέτης αποδεικνύει, ότι η νεαρή ηλικία της μητέρας, το χαμηλό της κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το μικρό βάρος της, το γεγονός ότι είναι ανύπαντρη και το κάπνισμα συνδέονται με αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών. (21), (22).

Βεβαρημένο ιστορικό πρόωρων τοκετών αποτελεί επίσης προδιαθέσιμο παράγοντα.

Γενετικές ανωμαλίες του εμβρύου συνδέονται με αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών.

Επίσης υπάρχει μια πιο μεγάλη συχνότητα πρόωρων τοκετών σε ασθενείς με αιμορραγία στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης από προδρομικό πλακούντα ή από πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα.

Υπερδιάταση της μήτρας από πολύδυμες κύησης ή πολυάμνιο αποτελούν αιτία πρόωρου τοκετού.

Πρόωρος τοκετός σε δίδυμη κύηση προκαλείται σε ποσοστό 30 – 40 %

Μελέτες έχουν συσχετίσει μήκος του τραχήλου μικρότερο ή ίσο με 2 cm μεταξύ της 25 και 28 εβδομάδας κύησης με πρόωρο τοκετό, (177), (176) ενώ σε τρίδυμες κυήσεις το μήκος του τραχήλου δεν πρέπει να είναι μικρότερο από 2,5 cm. (197) (178).

Ενώ όταν το μήκος του τραχήλου ήταν μικρότερο από 15 mm στην 19 με 24 εβδομάδα της κύησης το ποσοστό των πρόωρων τοκετών πλησίαζε το 50 %. (212).

Το πολυάμνιο σε σχέση με φυσιολογική κύηση έχει διπλάσια συχνότητα πρόωρου τοκετού.

Προηγηθείσα τεχνητή έκτρωση, που προκάλεσε μηχανική διαστολή του τραχήλου πάνω από 8 mm, είναι συχνά υπεύθυνη για πρόωρο τοκετό, επίσης παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό πρόωρων τοκετών σε εγκύους που είχε προηγηθεί κωνοειδής εκτομή του τραχήλου της μήτρας. (253).

Σε περίπτωση ανεπάρκειας του τραχήλου λόγω μηχανικής διαστολής του τραχήλου ή προηγούμενου πρόωρου τοκετού γίνεται περίδεση του τραχήλου στην προσπάθεια πρόληψης πρόωρου τοκετού από πολλά Μαιευτικά κέντρα και στην Μαιευτική Γυναικολογική κλινική του Γ.Ν.Δράμας σύμφωνα με την μέθοδο Mc Donalds με ικανοποιητικά αποτελέσματα, χειρισμός που όμως αμφισβητείται από διεθνείς μελέτες που δείχνουν ίδια ποσοστά πρόωρων τοκετών σε ομάδες εγκύων με ανεπάρκεια τραχήλου που έγινε περίδεση του τραχήλου με αυτά εγκύων με ανεπάρκεια χωρίς να υποβληθούν σε περίδεση.

Ως κύρια αιτία αυτών των αποτελεσμάτων θεωρείται η μη σωστή αξιολόγηση των περιστατικών με πραγματική ανεπάρκεια τραχήλου. (233). (234).

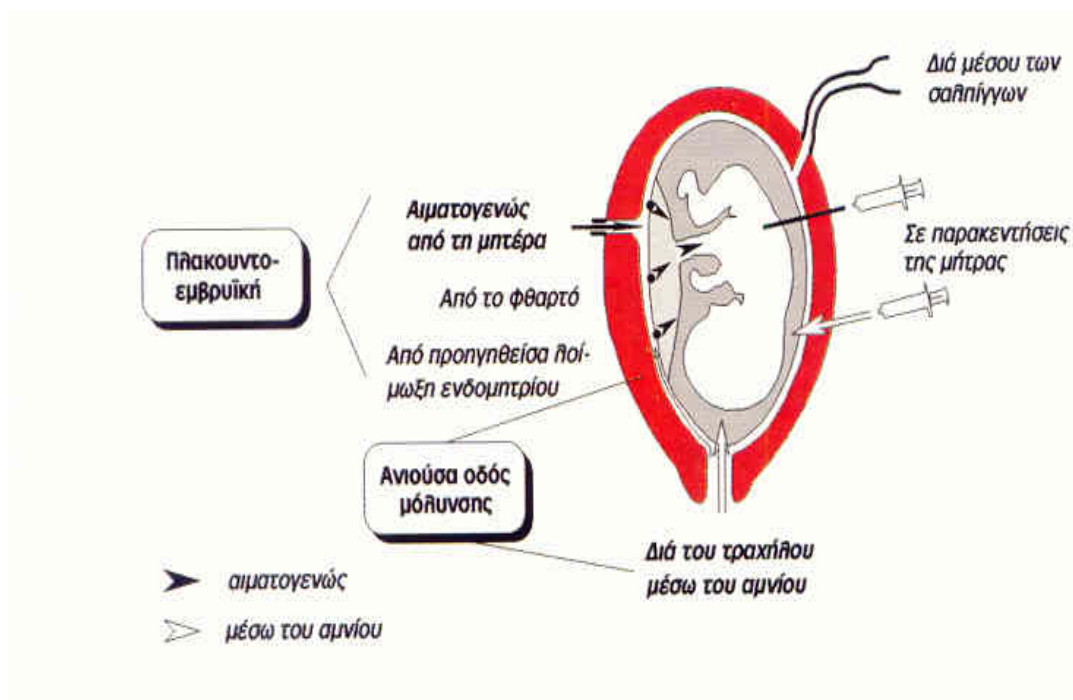
Γενικώς, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. (240). (241).

Επίσης , γυναίκες με ακραίες ηλικίες (μικρότερες των 18 ετών και μεγαλύτερες των 35 στην πρώτη εγκυμοσύνη) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. (155) (256).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι οδοντικές παθήσεις και οι παθήσεις των ούλων μπορεί να επιρεάσουν την εγκυμοσύνη προκαλώντας πρόωρο τοκέτο . (20) .

Μελέτες δείχνουν επίσης μεγαλύτερο ποσοστό πρόωρων τοκετών σε γυναίκες που πέτυχαν εγκυμοσύνη με εξωσωματική γονιμοποίηση . (252) .

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ Η ΕΞΩΜΗΤΡΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ .



ΕΙΚΟΝΑ 6

Συσχέτιση ενδομήτριας η εξωμήτριας φλεγμονής και πρόωρου τοκετού.

Η φλεγμονή μπορεί να είναι ενδομήτρια ή εξωμήτρια .

Η ύπαρξη υποκλινικής χοριοαμνιονίτιδας αποτελεί σημαντική αιτία εκδήλωσης πρόωρου τοκετού και γέννησης εμβρύων με χαμηλό σωματικό βάρος . (179) .

Πολλές περιπτώσεις με πρόωρη ρήξη των υμένων , πάνω από το 1/3 των περιπτώσεων με ιδιοπαθή εκδήλωση πρόωρου τοκετού , πιθανόν να οφείλονται σε υποκλινική ενδοαμνιακή φλεγμονή .

Προϊόντα βακτηριδίων , όπως λιποπολυσακχαρίτες μπορεί να ανευρεθούν στο αμνιακό υγρό χωρίς άλλα ευρήματα φλεγμονής , έχουν βρεθεί επίσης Ig A προτεάση, Νευραμιδάση , Μουτσινάση , προτεάση , Φωσφολυπάση , Λυμφοκίνες όπως και P A F (Platelet – activating factor) προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν πρόωρη πήξη των υμένων . (5) .

Επίσης , ενδογενή προϊόντα (κυτοκίνες) ως αποτέλεσμα φλεγμονής , μπορεί να ανευρίσκονται στο αμνιακό υγρό σε αυτές της κυήσεις.

Ενώ σύμφωνα με διεθνείς εργασίες έχουμε αυξημένα ποσοστά πρόωρων τοκετών σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων βιταμίνης C της εγκύου κυρίως λόγω πρόωρης ρήξης των υμένων , ποσοστά που μειώνονται αναλόγικα με την αύξηση της βιταμίνης . (209) .

Η χορήγηση και μόνο κιτοκινών που προκαλούν φλεγμονή έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι είναι ικανές να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό ακόμη και με άρρηκτους υμένες . (18) .

Σαν μηχανισμό δράσης φαίνεται να προκαλούν , με κάποιο τρόπο , την παραγωγή προσταγλανδινών .(13) (18).

ΣΕ ΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ .

Η αντιμετώπιση των εγκύων με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό γίνεται

α) όταν μπει η διάγνωση πρόωρου τοκετού και

β) όταν η έγκυος έχει εκείνες τις προϋποθέσεις , που οδηγούν σε υποψία για μετέπειτα πρόωρο τοκέτο.

Στην πρώτη περίπτωση μπαίνει η διάγνωση πρόωρου τοκετού στις πρωτοτόκες με άρρηκτους υμένες που ο τράχηλος δεν έχει εξαλειφθεί και με διαστολή τραχήλου μέχρι 2 εκατοστά , όταν υπάρχουν συστολές της μήτρας κάθε 7 με 10 λεπτά , διάρκειας τουλάχιστον 30" και να συνεχίζονται τουλάχιστον επί 1 ώρα .

Στις πολυτόκες με άρρηκτους υμένες χωρίς εξάλειψη τραχήλου και με διαστολή τραχήλου μέχρι 3 εκατοστά ή με ερρηγμένους υμένες με ή χωρίς εξάλειψη τραχήλου.

Η προσπάθεια αναστολής του τοκετού γίνεται σε έγκυους εβδομάδας κύησης από 20 μέχρι 36 εβδομάδες κύησης και είμαστε επιφυλακτικοί και σίγουρα μετά από προσεκτικό έλεγχο κυρίως υπερηχογράφημα β ή και γ - επιπέδου συνοδευόμενο από ορμονικό έλεγχο (α - Τέστ) για έγκυες εβδομάδας κύησης μικρότερης των 17 εβδομάδων , λόγω του υψηλού ποσοστού συγγενών ανωμαλιών που έχει διαπιστωθεί να υπάρχουν .

Όσον αφορά το ανώτερο όριο ηλικίας εγκυμοσύνης , που πρέπει να γίνεται προσπάθεια αναστολής του τοκετού πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν η κλινική κατάσταση της μητέρας καθώς και τυχόν επιπτώσεις της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής στην μητέρα όπως και η κατάσταση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας , καθώς και η κατάσταση του εμβρύου .

Στην αξιολόγηση της κατάστασης του εμβρύου ένας σημαντικός δείκτης είναι η σχέση λεκιθίνης - σφίγγομυελίνης.

Έτσι μεταξύ 32 και 36 εβδομάδας της εγκυμοσύνης , εφ' όσον ο δείκτης λεκιθίνης-σφίγγομυελίνης δείχνει ωριμότητα , αν και η ωριμότητα των πνευμόνων δεν συνεπάγεται ωριμότητα και των υπολοίπων οργάνων του εμβρύου,είμαστε αρκετά λιγότερο επιφυλακτικοί σχετικά με την θνησιμότητα και νοσηρότητα του εμβρύου .

Θεωρείται επιτυχής η θεραπευτική αγωγή όταν αναστέλλουμε τον πρόωρο τοκετό για τουλάχιστον 24 ώρες , ώστε να μπορέσουμε να χορηγήσουμε κορτικοστεροειδή στην έγκυο με σκοπό να βοηθήσουμε την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου.

Ένα σημαντικό πρόβλημα που μπορούμε να συναντήσουμε με την μακροχρόνια χρήση τοκολυτικών , κυρίως σε περιπτώσεις ρήξης των εμβρυϊκών υμένων , είναι η εμφάνιση πυρετού που μας αναγκάζει να σταματίσουμε την θεραπεία .

Ο υπεύθυνος παράγων δεν έχει ακόμα αναφερθεί αν και υπάρχουν μελέτες που θεωρούν υπεύθυνο το *Acinetobacter Calcoaceticus* . (7) .

ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ .

Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών προγεννητικά ελαττώνει τον κίνδυνο της εκδήλωσης των ενδοκοιλιακών αιμορραγιών , του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας , και τη θνησιμότητα , σε πρόωρα νεογνά . Μελέτες έχουν δείξει ότι σε εγκυμοσύνες χωρίς παρακολούθηση από μαιευτήρα το ποσοστό των πρόωρων τοκετών καθώς και της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι περίπου εξαπλάσιο . (25) .

Σε μελέτη ερευνητές διαπίστωσαν σοβαρή ή μέτριας σοβαρότητας ασφυξία του εμβρύου πριν την γέννηση ενώ η έγκυος βρισκονταν σε κατάσταση διεξαγωγής πρόωρου τοκετού στο 50 % των εμβρύων , η διαπίστωση της ασφυξίας γίνονταν με μέτρηση της ροής της ομφαλικής αρτηρίας , ροή μικρότερη από 12 mmol / L. Θεωρήθηκε παθολογική . (183) (185) (254).

Η μεγαλύτερη νεογνική θνησιμότητα παρατηρείται σε πρόωρα που ο τοκετός λαμβάνει χώρα από την 20^η μέχρι την 30^η εβδομάδα της κύησης (ή σε νεογνά που το βάρος γέννησης είναι μικρότερο από 1600 gr) .

Η επιβίωση νεογνών που γεννήθηκαν σε κέντρα τριτοβάθμιας περίθαλψης έχει βελτιωθεί , ιδιαίτερα σε κυήσεις από 24 μέχρι 30 εβδομάδες .

Σημαντική αύξηση στην συχνότητα επιβίωσης παρατηρείται στις 25 – 26 εβδομάδες της κύησης .

Έχει παραμείνει υψηλή η μακράς διάρκειας νοσηλεία για τα νεογνά που γεννιούνται την 25^η εβδομάδα ή νωρίτερα , και επιβιώνουν .

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται αντενδείξεις για πρόληψη πρόωρου τοκετού.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ - ΕΚΛΑΜΨΙΑ

ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΑΣΥΜΒΙΒΑΣΤΗ ΜΕ ΤΗΝ ΖΩΗ

ΝΕΚΡΟ ΕΜΒΡΥΟ

ΧΟΡΙΟΑΜΝΙΟΝΙΤΙΔΑ

ΒΑΡΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΒΑΡΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΒΑΡΙΑ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ ΕΚ ΜΕΡΟΥΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Οι περιπτώσεις που αντενδείκνεται η πρόκληση πρόωρου τοκέτου.

Σαν βαριά επιδείνωση της προεκλαμψίας θεωρείται το HELLP σύνδρομο (αιμόλυση , υψηλά επίπεδα ενζύμων , πτώση των αιμοπεταλίων) , όμως σύμφωνα με μελέτες φαίνεται πως δεν παρουσιάζεται σημαντική διαφορά στον αριθμό των πρόωρων τοκετών ούτε στην περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα με την μόνη διαφορά την χορήγηση σε περίπτωση HELLP παραγόντων του αίματος . (200) .

Καθώς επίσης αντένδειξη αναστολής του πρόωρου τοκετού είναι σε περιπτώσεις διαστολής του τραχήλου μεγαλύτερης των 4 εκατοστών , καθώς θεωρείται ότι η έγκυος προχώρησε στην ενεργό φάση του τοκετού.

Δεν αποτελεί αντένδειξη η κολπική αιμορραγία από προδρομικό πλακούντα , εκτός φυσικά εάν η αιμορραγία είναι μαζική και εκθέτει σε κίνδυνο την ζωή της μητέρας και του εμβρύου.

Πρέπει δε να γίνεται διαφοροδιάγνωση μεταξύ προδρομικού και πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα , γιατί η τελευταία ,εφ' όσον είναι εκτεταμένη

αποτελεί μια διαδικασία μη αναστρέψιμη , που η παράταση της θα θέσει σε άμεσο κίνδυνο την ζωή του εμβρύου και της εγκύου.

Πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ του εμβρύου του πρόωρου τοκετού και του IUGR.

Το έμβρυο της εγκύου που κινδυνεύει με πρόωρο τοκετό έχει φυσιολογική ανάπτυξη για την εβδομάδα που βρίσκεται, ενώ το IUGR για κάποιο σημαντικό λόγο υπολείπεται σε ανάπτυξη.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι φαρμακολογικοί παράγοντες στην προσπάθεια να αναστείλουν την δραστηριότητα της μήτρας (συσπάσεις της μήτρας) .

Μπορούμε να τους κατατάξουμε σε δύο κατηγορίες .

Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται φάρμακα που προκαλούν αναστολή ερεθισμάτων πάνω στο μυομήτριο , όπως η αιθανόλη , οι αναστολείς των προσταγλαδινών και φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς της οξυτοκίνης (215) και στην δεύτερη κατηγορία φάρμακα που δρουν με αναστολή της μετακίνησης ιόντων εκατέρωθεν της μεμβάνης των κυττάρων ή μεταβάλλοντας την μεταφορά των Ca^{++} μέσα στα κύτταρα .

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το θειϊκό μαγνήσιο , οι β - αδρενεργικοί παράγοντες και η διαζοξίνη .(216) (64) (213) (214) .

Πρέπει να αναφέρουμε ότι κανένας φαρμακολογικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε δεν είχε αξιολόγα αποτελέσματα στην αναστολή της δραστηριότητας της μήτρας .

Σαν κύρια αιτία αυτής της αποτυχίας θεωρείται το γεγονός ότι ακόμα δεν ξέρουμε την αιτία που προκαλεί την πρόωρη δραστηριότητα της μήτρας ή την πρόωρη ρήξη των υμένων .

Τελευταία οι έρευνες για την ανακάλυψη της αιτίας που ευθύνεται για την πρόωρη ρήξη των υμένων στρέφονται προς μικροβιολογικούς παράγοντες με περισσότερες υποψίες στον στρεπτόκοκκο .(220) (221) (15).

Γίνονται , σχετικά με αυτό το θέμα , αρκετές εργασίες κυρίως στις Η.Π.Α. χωρίς να έχουν ανακοινωθεί ικανά στοιχεία , για να βγουν συμπεράσματα .(230).

Ο φαρμακολογικός παράγοντας που περισσότερο χρησιμοποιείται σήμερα είναι το θειϊκό μαγνήσιο κυρίως λόγω των λιγοτέρων ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζει και του χαμηλού κόστους .

ΘΕΠΙΚΟ ΜΑΓΝΗΣΙΟ

Είναι ένας φαρμακολογικός παράγοντας για τον οποίον έχουμε μεγάλη κλινική πείρα λόγω της χρησιμοποίησης του σε ασθενείς με τοξιναιμία .

Σε έγκυες γυναίκες μια πυκνότητα μαγνησίου στον ορό 4 με 8 mg ανά dl αναστέλλει με επιτυχία τις συσπάσεις της μήτρας , τόσο τις αυτόματες όσο και αυτές που προκαλούνται με χορήγηση οκυτοκίνης για περίοδο 24 ωρών , ενώ για περίοδο μιας εβδομάδας το ποσοστό μειώνεται στο 74 % .

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες στην μητέρα λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής που προκαλεί αναφέρονται παροδική ναυτία , κεφαλαλγία , ταχυκαρδία . Έχουν αναφερθεί και εφιδρώσεις , νυσταγμός και ξηρότητα στόματος . Ενώ δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο .

Ετσι υπάρχουν μελέτες , κυρίως από Ευρωπαίους μελετητές , που δεν συμφωνούν με την χρήση του $MgSO_4$ στην αναστολή του πρόωρου τοκετού κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών που παρουσιάζονται και του σχετικά χαμηλού ποσοστού επιτυχίας.(216) .(238).(232).

Στις ίδιες μελέτες φαίνεται ότι υπάρχει θετική σχέση της χρήσης Μαγνησίου με την διατροφή με την ταυτόχρονη χορήγηση σκευασμάτων Βήτα 2 αγωνιστών , Beta-2 mimetics , με την σωστή ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος του εμβρύου . (184) .

Καλό είναι να ελέγχονται τα αντανακλαστικά της μητέρας κάθε μια ώρα γιατί σε μια πυκνότητα 10 – 12 mg - dl εξαφανίζεται το αντανακλαστικό του γόνατος που σημαίνει ότι πρέπει να ελαττώσουμε την δοσολογία για να μην έχουμε ανεπιθύμητες ενέργειες .

ΑΙΘΑΝΟΛΗ

Η χρησιμοποίηση της αιθανόλης ξεκίνησε όταν αποδείχθηκε ότι αναστέλλει την ενδογενή παραγωγή οκυτοκίνης.

Μπορεί να αναστείλλει τον τοκετό για 24 – 72 ώρες σε ασθενείς με άρρηκτο θυλάκιο και διαστολή τραχήλου μικρότερη των 3 cm , ενώ για αναστολή του τοκετού για μια εβδομάδα το ποσοστό πέφτει στο 42 % .

Η αιθανόλη παρουσιάζει συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες στην μητέρα με συχνότερη την διανοητική σύγχυση , ενώ για πυκνότητες πάνω από 35 mg ανά dl μπορεί να προκαλέσει ακόμα και κόμα . Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι , ναυτία , εμετός και ευερεθιστότητα . Στο έμβρυο παρουσιάζονται κατάπτωση του Κ.Ν.Σ. αλλά και λήθαργος , άπνοια , ελαττωμένος τόνος κυρίως σε πρόωρα χαμηλού βάρους , λόγω του γεγονότος ότι η αιθανόλη διέρχεται τον πλακούντα , επομένως οι πυκνότητες στο αίμα του του εμβρύου είναι όμοιες με εκείνες της μητέρας .

ΡΙΤΟΔΡΙΝΗ – ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΤΡΥΨΙΝΗΣ ,
ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗ , ΝΙΜΕΣΟΥΛΙΔΗ , ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ,
ΑΤΟCΙΒΑΝ.

Σε μελέτες σε ασθενείς με ακέραιο θυλάκιο και με διαστολή μικρότερη των 3 cm , η κύηση παρατείνεται κατά μέσο όρο κατά 28 ημέρες ενώ σε ασθενείς με ερρηγμένο θυλάκιο κατά 8 ημέρες .(217).(232).

Η χορήγηση γίνεται σε συνεχή έγχυση i.v σε διάλυμα γλυκόζης 5 % .

Η έγχυση γίνεται με ρυθμό 0,5-1,0 mg-min.μέχρι να σταματήσουν οι συστολές της μήτρας και φυσικά δεν έχουμε έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να είναι ταχυκαρδίες , ερυθρότητα στο πρόσωπο , αίσθημα θερμότητας και σπάνια προκάρδιο άλγος.

Η δοσολογία μπορεί να ελαττωθεί στα 0,25 - 0,5 mg / min .

Είναι δυνατή η χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα με δόση 10 - 40 mg την ημέρα σε τετράωρα η εξάωρα διαστήματα .

Σύνγχρονες μελέτες δείχνουν αισιόδοξα στοιχεία σχετικά με την δυνατότητα χρησιμοποίησης του ανταγωνιστή της ουρικής τρυψίνης (urinary trypsin inhibitor) στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού . (9) .

Θέση στην θεραπεία για πρόληψη πρόωρου τοκετού έχουν και τα αντιβιοτικά .

Σε μελέτη στην οποία σε επαπειλούμενους πρόωρους τοκετούς μελετήθηκαν αποικίες με Ουρεόπλασμα , η χρήση ερυθρομυκίνης αποδείχθηκε χρήσιμη στην θεραπευτική αγωγή . (11) , (14) .

Ενώ σε Γαλλική μελέτη το 1997 σε 323 εγκύους δείχνει θετικά αποτελέσματα, στην προσπάθεια πρόληψης του πρόωρου τοκετού , με ψυχολογική υποστήριξη της εγκύου . (24) .

Θετική επίδραση στην επιβράδυνση της εξέλιξης του πρόωρου τοκετού έχουν και η Ινδομεθακίνη και η Νιμεσουλίδη παρουσιάζουν όμως μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο , όπως η μείωση του αμνιακού υγρού , η μείωση της παραγωγής ούρων από το έμβρυο και το κλείσιμο του βοτάλειου πόρου του εμβρύου , έτσι η χρήση τους δεν είναι καθόλου ασφαλής .

Μερικές μελέτες τα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι η χρήση των ουσιών αυτών για χρονικό διάστημα μικρότερο των 48 ωρών , παρουσιάζουν τις αναφερόμενες παρενέργειες που όμως μετά από 72 ώρες υποχώρουν και το έμβρυο επανέρχεται στην προ της θεραπείας κατάσταση .

Έτσι η χρησιμοποίησή τους είναι σχετικά ασφαλής για χρονικό διάστημα έως 48 ώρες . (185) (243) .

Γενικά φαίνεται ότι η χρήση της ριτοδρίνης μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του πρόωρου τοκετού από 48 ώρες έως 7 ημέρες , η χρήση του MgSO₄ μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του πρόωρου τοκετού για 48 ώρες.

Τα καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται να έχει η συνδιασμένη χρήση ριτοδρίνης και MgSO₄ που μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του πρόωρου τοκετού περισσότερο από 7 ημέρες . (184) (214).

Επίσης σημαντικά αποτελέσματα φαίνεται να έχει το Atosiban στην κατάληξη των υποδοχέων της οξυτοκίνης άρα και της αναστολής των ωδινών στον απειλούμενο πρόωρο τοκετό .(215) (242) .

Τελευταία στην διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται επεμβατικές μέθοδοι κυρίως για την διόρθωση της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών

υμένων , όπως η χρήση ζελατίνης μεταξύ των ερηγμένων υμένων και του ενδομητρίου στην προσπάθεια να σταματήσει η ροή του αμνιακού υγρού , χωρίς ενθαρυντικά αποτελέσματα .(186) .

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Από το 1986 μέχρι και το 1998 μελετήθηκαν 464 έγκυες γυναίκες με πρόωρο τοκετό, ηλικίας από 15 ως 43 ετών και ηλικία κύησης από 25 ως 36 εβδομάδες, σε σύνολο 7046 τοκετών.

Στο σύνολο των πρόωρων τοκετών οι 293 αφορούσαν χριστιανές γυναίκες και οι 171 μουσουλμάνες.

Από τους πρόωρους τοκετούς οι 35 αφορούσαν πολύδυμες κυήσεις (43 δίδυμες, 1 τρίδυμη).

Σε 123 περιπτώσεις πρόωρου τοκετού η αποπεράτωση του τοκετού έγινε με φυσιολογικό τοκετό, και σε 341 με καισαρική τομή. Υπήρχαν επίσης 30 προηγηθείσες καισαρικές τομές και 6 δις προηγηθείσες.

Σε σύνολο 1720 απειλούμενων πρόωρων τοκετών το ποσοστό αποτυχίας αναστολής του τοκετού ήταν 26.9% (464 πρόωροι τοκετοί).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης μας η αποπεράτωση του τοκετού σε περίπτωση μη αναστολής του γινόταν με καισαρική τομή σε κυήσεις κάτω των 32 εβδομάδων και σε όλες τις περιπτώσεις ισχιακής προβολής ή ανώμαλου σχήματος.

Σε κυήσεις από 32 – 36 εβδομάδες γινόταν προσπάθεια φυσιολογικού τοκετού με ευρεία περινεοτομία και μαιευτικές βάλβες, έτσι ώστε να ελαττωθεί κατά το δυνατόν η πιθανότητα κάκωσης του νεογνού, ιδιαίτερα κατά την έξοδο της κεφαλής. Σε περίπτωση καρδιοτοκογραφικών αλλοιώσεων ή μη εξέλιξης τοκετού η αποπεράτωση γινόταν με καισαρική τομή.

Όλα τα πρόωρα νεογνά μεταφέρονταν αμέσως στο τμήμα εντατικής νοσηλείας νεογνών το οποίο αποτελεί συνέχεια του μαιευτηρίου. Η συνεργασία μαιευτήρων – νεογνολόγων σε θέματα πλήρους ενημέρωσης ως προς το ιστορικό μητέρας – νεογνού όπως και προληπτικής χορήγησης κορτιζόνης ήταν άμεση και συνεχής.

Μελετήθηκαν όλοι η πρόωροι τοκετοί ως προς διάφορους επιδημιολογικούς παράγοντες (θρήσκευμα μητέρας, ηλικία κύησης, βάρος νεογνού) όπως επίσης και ως προς την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το ποσοστό των πρόωρων τοκετών (464) στο σύνολο των τοκετών της μελέτης μας (7046) είναι 6.58% (εικόνα 7). Στο σύνολο των πρόωρων τοκετών οι 293 αφορούσαν χριστιανές γυναίκες (63.14%) και οι 171 μουσουλμάνες (36.86) (εικόνα 8).

Από τους πρόωρους τοκετούς οι 35 (7.54%) αφορούσαν πολύδυμες κυήσεις (43 δίδυμες, 1 τρίδυμη).

Η συσχέτιση των πρόωρων τοκετών με το σύνολο των τοκετών ανά έτος φαίνεται στην εικόνα 9. Η συσχέτιση των πρόωρων τοκετών με το σύνολο των τοκετών στις δυο ημιπεριόδους μελέτης φαίνεται στον πίνακα 7.

Η συσχέτιση της ηλικίας της μητέρας με πρόωρο τοκετό παρουσιάζεται στην εικόνα 10 και πίνακα 8.

Η συσχέτιση του τόκου με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού παρουσιάζεται στην εικόνα 11 και πίνακα 9.

Σε 123 περιπτώσεις πρόωρου τοκετού (26.5%) η αποπεράτωση του τοκετού έγινε με φυσιολογικό τοκετό , και σε 341 με καισαρική τομή (73.5%) (πίνακας 10)

Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα σημαντικότερα επιδημιολογικά στοιχεία της μελέτης μας.

Στους πίνακες 12, 13, 14 παρουσιάζεται η περιγεννητική θνησιμότητα νεογνών από πρόωρο τοκετό ανά εβδομάδα κύησης, στο σύνολό της και ανά θρήσκευμα.

Η μεταβολή της περιγεννητικής θνησιμότητας στις δυο ημιπεριόδους μελέτης μας φαίνεται στον πίνακα 15.

Η αιτιολογία της περιγεννητικής θνησιμότητας παρουσιάζεται στον πίνακα 16.

Στον πίνακα 17 παρουσιάζεται η περιγεννητική θνησιμότητα σε πολύδυμες κυήσεις.

Η περιγεννητική θνησιμότητα σε σχέση με τον τρόπο αποπεράτωσης τοκετού παρουσιάζεται στον πίνακα 18.

Ο αριθμός των νεκρών νεογνών σε σχέση με το βάρος γέννησης περιγράφεται στον πίνακα 19.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρόωρος τοκετός σήμερα αφορά το 8% - 12% του συνόλου των κυήσεων, καταγράφεται ως η πρωταρχική αιτία εισαγωγής στις Μαιευτικές κλινικές και αποτελεί τη βασικότερη (75%) αιτία τόσο της περιγεννητικής και νεογνικής θνησιμότητας και θνητότητας, όσο και των απώτερων νεογνικών επιπλοκών (27),(37)

Υπολογίζεται ότι από τα νεογνά που θα γεννηθούν μεταξύ 24^{ης} και 26^{ης} εβδομάδας, το 65% θα αποβιώσει είτε κατά τον τοκετό είτε αργότερα σε ΜΕΘ νεογνών, ενώ από εκείνα που θα επιβιώσουν και θα παρακολουθηθούν για τουλάχιστον 30 μήνες, τα μισά θα παρουσιάσουν επιπλοκές, οι οποίες σε ποσοστό 50% θεωρούνται σοβαρές (183),(249),(259)

Η κοινωνική, ψυχολογική και οικογενειακή επιβάρυνση την οποία συνεπάγεται ο πρόωρος τοκετός θεωρείται πολύ υψηλή και συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι το εβδομαδιαίο κόστος νοσηλείας σε ΜΕΘ νεογνών αγγίζει τα 10000 € (25),(259).

Βέβαια, η μεγάλη πρόοδος που σημειώθηκε την τελευταία δεκαετία στους τομείς της αιτιοπαθογένειας και της παθοφυσιολογίας του πρόωρου τοκετού αύξησε σημαντικά τις δυνατότητες παρέμβασης του Μαιευτήρα σε ότι αφορά την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται ο πρόωρος τοκετός παρέμεινε σταθερή τα τελευταία 30 χρόνια, κυμαινόμενη

- Για τις μονήρεις κυήσεις μεταξύ 8 -12 %
- Για τις δίδυμες περί το 51%
- Για τις τρίδυμες περί το 91%

Σε γενικές γραμμές, το 50% των πρόωρων τοκετών συμβαίνουν μεταξύ 35^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας, ενώ μόλις το 15% πριν από την 32^η εβδομάδα. Η πολύδυμη κύηση αποτελεί την αιτία του 10% των πρόωρων τοκετών (22),(252),(261),(262).

Στη δική μας μελέτη, το συνολικό ποσοστό πρόωρου τοκετού ανέρχεται στο 6,6% , το ποσοστό πρόωρου τοκετού κάτω από την 36^η εβδομάδα φτάνει το 72,8% , ενώ το αντίστοιχο ποσοστό κάτω των 32 εβδομάδων κύησης πλησιάζει το 28%.

Το ποσοστό πολύδυμης κύησης στο σύνολο των πρόωρων τοκετών στη μελέτη μας ήταν 7.5%. Το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας νεογνών από πολύδυμες κυήσεις στο σύνολο των πολύδυμων νεογνών (35) ανέρχεται σε 40%, ενώ της περιγεννητικής θνησιμότητας στο σύνολο των νεογνικών θανάτων προώρων στο 16.6%.

Η ηλικία της εγκύου (μικρότερη των 20 ετών και μεγαλύτερη των 35 ετών) αποτελεί επιδημιολογικό παράγοντα κινδύνου που συνδέεται με την εμφάνιση προωρότητας (155),(256). Στη δική μας μελέτη, το μεγαλύτερο ποσοστό των πρόωρων τοκετών εμφανίζεται στις ηλικίες μεταξύ 20- 35 ετών. Η διαφορά αυτή πιθανόν να οφείλεται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός τοκετών πραγματοποιείται σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα όπως επίσης και στο γεγονός ότι ως τριτοβάθμιο κέντρο περίθαλψης έχουμε εισροή πρόωρων νεογνών για περίθαλψη από περιφερειακά κέντρα, ιδιαίτερα σε ηλικίες εγκύων μεταξύ 20-35 ετών.

Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί η διαφορά ποσοστού προωρότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ των δυο πληθυσμών της μελέτης μας (χριστιανών και μουσουλμάνων). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό

πρόωρων τοκετών στον πληθυσμό των μουσουλμάνων (8,6%) σε σχέση μ' αυτό των χριστιανών (5,4%). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αντίστοιχες παρατηρήσεις σε πληθυσμούς με διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, διατροφικές συνήθειες), τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία έναρξης του πρόωρου τοκετού. Πιθανοί επιπρόσθετοι λόγοι που μπορούν να ερμηνεύσουν τη διαφορά αυτή ανάμεσα στους δυο πληθυσμούς που μελετήσαμε είναι η μη καλή γνώση της ελληνικής γλώσσας από τις μουσουλμάνες γυναίκες και κατά συνέπεια η δυσκολία της επικοινωνίας τους με το γιατρό, όπως επίσης και η μη αποδοχή από τις γυναίκες αυτές της συνεχούς παρακολούθησης της κύησης από την αρχή της, για λόγους που σχετίζονται με τη δομή της κοινωνικής τους ζωής και της φιλοσοφίας τους.

Η ηλικία εγκυμοσύνης και το βάρος σώματος του νεογνού κατά τη γέννηση αποτελούν τα πιο διαδεδομένα κριτήρια ταξινόμησης κάθε περίπτωσης πρόωρου τοκετού σε συγκεκριμένες ομάδες (22).

Γενικά, ο κίνδυνος περιγεννητικής και πρώιμης νεογνικής θνησιμότητας βρέθηκε αντιστρόφως ανάλογος με την ηλικία κύησης. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος παραμένει πολύ υψηλός μέχρι την 26^η εβδομάδα, στη συνέχεια ελαττώνεται για να κυμανθεί σε επίπεδα κάτω του 10% κατά την 27^η και 28^η εβδομάδα και στο 2% - 3% κατά την 32^η εβδομάδα, ενώ με την έναρξη της 34^{ης} εβδομάδας τείνει να εξισωθεί με αυτόν που παρατηρείται στις τελειόμηνες κύσεις (27),(29) .

Στη δική μας μελέτη, η περιγεννητική θνησιμότητα κυμάνθηκε ως εξής:

<26 εβδ 100%, 29 εβδ 7,5%, 32 εβδ 5,4%, 34-36 εβδ 1% - 1,5%

Τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα μ' αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας γεγονός που ενισχύει τη βεβαιότητα παροχής υψηλού επιπέδου μητρικής και νεογνικής περιγεννητικής φροντίδας.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, σε κύσεις μικρότερες των 27 εβδομάδων ο τοκετός διεκπεραιώνεται δια της φυσιολογικής οδού, ενώ σε κύσεις μεταξύ 28 – 32 εβδομάδων προτιμάται η επιλεκτική καισαρική τομή, επειδή θεωρείται ότι βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επίσης η καισαρική τομή επιλέγεται ως τρόπος αποπεράτωσης τοκετού και σε όσες περιπτώσεις διαπιστώνεται ισχιακή προβολή, μέχρι και την 34^η εβδομάδα. (244),(259).

Στη μελέτη μας, φυσιολογικός τοκετός σε πρόωρα νεογνά διενεργήθηκε σε όσα παρουσίαζαν κεφαλική προβολή πάνω από 32 και κάτω από 28 εβδομάδες, ή σε περιπτώσεις επικείμενου άμεσου τοκετού. Η αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα της καισαρικής τομής σε σχέση με το φυσιολογικό τοκετό οφείλεται προφανώς στο ότι η πλειονότητα των πρόωρων τοκετών διενεργήθηκε σε εβδομάδες μεταξύ 28 – 32, άρα ο θάνατος σχετίζεται με τις επιπλοκές της προωρότητας.

Φαίνεται πως το βάρος γέννησης είναι ο πιο ουσιώδης παράγοντας ο οποίος καθορίζει τόσο τη δυνατότητα επιβίωσης όσο και την εμφάνιση των πρώιμων και όψιμων νευρολογικών επιπλοκών. Η εκτίμηση των ποσοστών επιβίωσης των νεογνών καθίσταται πιο έγκυρη όταν εκτός από την ηλικία κύησης αναφέρεται και το βάρος σώματος του νεογνού, ιδιαίτερα για τοκετούς που συνέβησαν πριν την 28^η εβδομάδα κύησης (263). Κατά τον Volpe (258) η θνησιμότητα των νεογνών με βάρος <1000 gr είναι 90% περίπου, ενώ σ' αυτά < 1500n gr αγγίζει το 50%.

Τα ποσοστά της μελέτης αυτής είναι συγκρίσιμα μ' αυτά της δικής μας μελέτης, αφού το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας στα νεογνά <1000 gr είναι 64,3 %, και σ' αυτά από 1500 – 2499 gr είναι περίπου 35,7%.

Σήμερα, χάρη στη σημαντική πρόοδο της τεχνολογίας, όσο και των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την ανάνηψη του νεογνού, το συνολικό

ποσοστό περιγεννητικής και πρώιμης νεογνικής θνησιμότητας στις χώρες της ΕΕ έχει μειωθεί από 13,1‰ που ήταν το έτος 1986 σε 6,1‰ κατά το 2000 (260).

Η συνολική περιγεννητική θνησιμότητα στη δική μας μελέτη κυμάνθηκε από 12,8/1000 τοκετούς στο πρώτο μισό της μελέτης μας (1986 – 1992) μέχρι 10,9/1000 τοκετούς στο δεύτερο μισό της μελέτης (1993 – 1998). Αναλυτικότερα η περιγεννητική θνησιμότητα για τις Χριστιανές ήταν 5,1/1000 τοκετούς (7046), ενώ για τις Μουσουλμάνες 6,8/1000 τοκετούς (7046). Η μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας που παρατηρείται, οφείλεται κατά κύριο λόγο στη βελτίωση της παροχής περιγεννητικής φροντίδας στη μονάδα εντατικής νοσηλείας πρόωρων νεογνών του Νοσοκομείου μας, παρά την αύξηση των πρόωρων τοκετών με το πέρασμα του χρόνου λόγω αύξησης του ποσοστού πολύδυμων κυήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Η σχετικά αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα στον πληθυσμό των μουσουλμάνων πιθανόν να οφείλεται στη λιγότερο τακτική παρακολούθηση των πρόωρων κυήσεων και την καθυστερημένη διάγνωση του απειλούμενου πρόωρου τοκετού, και κατά συνέπεια στην αύξηση των περιγεννητικών επιπλοκών που αυξάνουν την περιγεννητική θνησιμότητα, παρά τη δυνατότητα ίδιας ποιότητας περιγεννητικής φροντίδας που προσφέρεται στους δυο πληθυσμούς.

Η αιτιοπαθογένεια του πρόωρου τοκετού θεωρείται πολυπαραγοντικού τύπου, καθόσον έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες οι οποίοι προέρχονται τόσο από τη μητέρα όσο και από το έμβρυο, και οι οποίοι παρουσιάζουν διαφόρων τύπων αλληλεπιδράσεις (21),(22),(34),(35),(171), (176), (240),(241), (253).

Μέχρι και το πρόσφατο παρελθόν, η επιστημονική γνώση για το συγκεκριμένο θέμα ήταν εξαιρετικά ελλιπής, και μόλις τελευταία κατέστη δυνατή η μερική, τουλάχιστον, διαλεύκανση ορισμένων παθογενετικών μηχανισμών οι οποίοι ανεξάρτητα από τη φύση τους οδηγούν στην εκδήλωση του συνδρόμου του πρόωρου τοκετού.

Σύμφωνα λοιπόν με πρόσφατες αναφορές της βιβλιογραφίας, ως οι πιο συχνές αιτίες πρόωρου τοκετού θεωρούνται:

Η φλεγμονή του φθαρτού και των υμένων (χοριοαμνιονίτιδα)

Το μητρικό και το εμβρυϊκό stress

Η μητροπλακουντιακή υποξία και

Οι αιμορραγίες που προέρχονται από το φθαρτό (173),(182).

Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται ο πρόωρος τοκετός κυμαίνεται περί το 12% όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται υπεύθυνος για τα 2/3 των νεογνικών θανάτων.

Σε γενικές γραμμές, η συχνότητα των σοβαρών νεογνικών επιπλοκών αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η εβδομάδα κύησης κατά την οποία λαμβάνει χώρα ο τοκετός, και κυρίως όταν πρόκειται για τοκετούς μεταξύ 24^{ης} και 27^{ης} εβδομάδας, ενώ έχει βρεθεί ότι ποσοστό 10% από τα νεογνά που θα γεννηθούν πριν από την 28^η εβδομάδα θα είναι φορείς βαριών αναπηριών και θα χρειάζονται ειδική φροντίδα και αγωγή για όλη τη διάρκεια της ζωής τους (25), (166).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, κύρια αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού είναι το ΣΑΔ (78.5%)

Προκύπτει, συνεπώς, σαφής ο λόγος για τον οποίο με το που θα τεθεί η διάγνωση του απειλούμενου πρόωρου τοκετού, και απουσία αντενδείξεων, θα πρέπει να χορηγηθεί τοκολυτική θεραπεία, η οποία ενώ καθυστερεί σε σημαντικό ποσοστό εγκύων την έλευση του τοκετού για ένα ή δυο εικοσιτετράωρα, δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει στατιστικά σημαντικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα .

Στη φαρέτρα της σύγχρονης τοκολυτικής αγωγής συμμετέχουν οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές ή β- μιμητικά φάρμακα, το θειϊκό μαγνήσιο, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, και οι ανταγωνιστές της ουκυτοκίνης (184), (185), (213), (214), (215) .

Το θειϊκό μαγνήσιο, οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, η ινδομεθακίνη και η νιμεσουλίδη παρουσιάζουν προβλήματα, είτε λόγω της αδυναμίας τους να παρεμποδίσουν επί μακρόν την εξέλιξη του απειλούμενου πρόωρου τοκετού, είτε λόγω των παρενεργειών που παρουσιάζουν στην έγκυο ή το έμβρυο (243), (250).

Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ο συνδυασμός θειϊκού μαγνησίου και β-αγωνιστών, λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας, των χαμηλότερων δοσολογιών που απαιτούνται και των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (184), (214).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των αναστολέων ουκυτοκίνης φάνηκε να παρέχει μια χρήσιμη εναλλακτική λύση στη χορήγηση των β-μιμητικών λόγω του υψηλού ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν τα τελευταία. Σε προοπτικές διπλές – τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που αναφέρονται στη χρησιμότητα της χορήγησης του Atosiban σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, όλες καταλήγουν στο κοινό συμπέρασμα ότι το Atosiban είναι εξίσου αποτελεσματικό με τα μέχρι πρόσφατα ευρέως χορηγούμενα τοκολυτικά ως προς την αναστολή του πρόωρου τοκετού αλλά επιπλέον υπερτερεί έναντι αυτών ως προς την ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου (215), (242), (259).

Σημαντικό παράγοντα επιτυχίας στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού αποτελεί η επιτάχυνση της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Τα συμπεράσματα των ερευνών πάνω στη χορήγηση κορτικοστεροειδών για την ελάττωση του Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας των νεογνών συνοψίστηκαν σε δυο μετα-αναλύσεις (264),(265),(259) από τις οποίες προκύπτουν τα ακόλουθα:

- Η χορήγηση στεροειδών ελαττώνει κατά 50% περίπου τις πιθανότητες για εμφάνιση ΣΑΔ στα πρόωρα (24^η – 34^η εβδ) νεογνά και κυρίως σ' εκείνα που γεννιούνται κατά το χρονικό διάστημα από 24 ώρες μέχρι και 7 ημέρες από τη χορήγησή τους, ενώ για όσα νεογνά γεννιούνται εκτός του διαστήματος αυτού, το μεν γενικό όφελος φαίνεται να παραμένει, αλλά δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ΣΑΔ σε σχέση με τα νεογνά στα οποία δε χορηγήθηκαν στεροειδή.

- Το ευεργετικό αποτέλεσμα δεν περιορίζεται από φύλο, φυλή, αλλά ούτε και από την ηλικία κύησης, εφόσον αυτή βρίσκεται μεταξύ 24^{ης} και 34^{ης} εβδ.

- Δε διαπιστώθηκε παράλληλη αύξηση της πιθανότητας για εμφάνιση περιγεννητικής λοίμωξης.

Επιπλέον, η χορήγηση στεροειδών ελαττώνει και τα ποσοστά εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και περικοιλιακής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, με συνέπεια να επηρεάζει θετικά τη συνολική νεογνική θνησιμότητα και θνητότητα, χωρίς να επιδρά δυσμενώς στην ψυχοπνευματική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (266).

Σημαντικό φάρμακο φάρμακο επίσης τα τελευταία χρόνια στα νεογνολογικά τμήματα έχει αναδειχθεί ο επιφανειοδραστικός παράγοντας (surfactant) που βοηθά στην αύξηση της μέγιστης χωρητικότητας του εμβρυϊκού πνεύμονα και στην ελάττωση της πίεσης που απαιτείται για την έκπτυξή του (247)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα στη σύγχρονη Μαιευτική, κυρίως από την 26^η ως την 30^η εβδομάδα κύησης.

Τα αίτια πρόκλησης του πρόωρου τοκετού φαίνεται να είναι πολλά. Αυτό δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στο να βρεθεί ικανοποιητική θεραπεία στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού.

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού δεν έχουν προς το παρόν τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, κυρίως σε θεραπείες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών. Παρουσιάζουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες έτσι ώστε να καθιστούν αρκετά δύσκολη τη θεραπεία για την έγκυο.

Η χρήση νεότερων σκευασμάτων, όπως του αναστολέα υποδοχέων οξυτοκίνης (Atosiban) και του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant) εξασφαλίζει μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά πολύ μεγάλο κόστος θεραπείας.

Το υψηλότερο ποσοστό πρόωρων τοκετών και περιγεννητικής θνησιμότητας στο μουσουλμανικό πληθυσμό από ότι στο χριστιανικό δείχνει ότι σημαντικοί παράγοντες πρόκλησης πρόωρου τοκετού είναι η ελλιπής ιατρική παρακολούθηση και διαφορά σε κοινωνικοοικονομικούς – περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη.

Η περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα, στην μελέτη μας, δείχνει ότι

στis γυναίκες που νοσηλεύτηκαν και επεράτωσαν τον τοκετό τους, στην πανεπιστημιακή Μ/Γ κλινική και είχαν την άμεση φροντίδα τα νεογνά τους, από την κλινική εντατικής παρακολούθησης των προώρων του Παν. Νοσοκ. Αλεξανδρούπολης, ήταν χαμηλή και πλησιάζει αυτή, των προηγμένων στον τομέα αυτό, κρατών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη διερευνήθηκε η επιδημιολογία πρόωρων τοκετών που διαγνώστηκαν και παρακολούθηθηκαν στην Πανεπιστημιακή Μαιευτική – Γυναικολογική κλινική του Δ . Π . Θ . Επίσης εξετάστηκε η πιθανή αιτιολογία και η περιγεννητική θνησιμότητα .

Ο αριθμός των πρόωρων τοκετών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ημιπεριόδους μελέτης .

Το μεγαλύτερο ποσοστό πρόωρων τοκετών παρουσιάστηκε σε χριστιανές εγκύους και σε πρωτοτόκες ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών.

Στην πλειονότητα τους οι τοκετοί αυτοί αποπερατώθηκαν με καισαρική τομή.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν έδειξαν στατιστική αύξηση της συχνότητας και της περιγεννητικής θνησιμότητας σε σύγκριση με την αντίστοιχη της Διεθνούς Βιβλιογραφίας , με μικρή υπεροχή της περιγεννητικής θνησιμότητας στον πληθυσμό των μουσουλμάνων.

Συμπερασματικά θεωρείται σκόπιμη η πρώιμη διάγνωση , η σωστή και σύγχρονη παρακολούθηση και η προσπάθεια επιμήκυνσης της διάρκειας της κύησης καθώς και η σωστή επιλογή χρόνου και τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού για την ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας του εμβρύου .

SUMMARY

We conducted a retrospective study on the epidemiology of premature labors that were diagnosed and medically observed at the Department of Obstetrics and Gynecology of Democritus University.

We also investigated the possible etiology and the perinatal morbidity and mortality related to premature labor.

The distribution of premature labor did not present statistically significant difference in the two half-study periods.

Christian women as well as primiparas less than 35 years of age presented such kind of labor, and in the majority of cases cesarean section was performed .

The frequency and perinatal mortality of premature labor found in our study were comparable to the ones reported in the literature with slightly increased perinatal mortality in the Muslim population .

In conclusion parameters such as the prompt diagnosis, the correct and modern treatment, the elongation of gestation and the timely completion of labor are considered mandatory for the elimination of perinatal morbidity and mortality due to premature labor.

ΠΙΝΑΚΕΣ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ
ΤΟΚΕΤΩΝ ΣΤΙΣ ΔΥΟ Η Μ Ι Π Ε Ρ Ι Ο ΔΟΥΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
(1986-1992, 1993-1998)**

ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΚΕΤΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ
1986 - 1992	3567	228
1993 - 1998	3479	236

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

**ΠΡΟΩΡΟΙ ΤΟΚΕΤΟΙ
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ**

ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΟΚΕΤΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % (ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΚΕΤΩΝ, n=7046)
<20	112	1.75
21-35	326	4.61
>36	26	0.35
Σύνολο	464	6,71

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

ΤΟΚΟΣ ΚΑΙ ΠΡΩΡΟΙ ΤΟΚΕΤΟΙ

1ΤΟΚΕΣ	236
2ΤΟΚΕΣ	155
3ΤΟΚΕΣ	51
4ΤΟΚΕΣ	11
5ΤΟΚΕΣ	4
ΑΝΩ ΤΩΝ 5 ΤΟΚΕΤΩΝ	7

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

**ΤΡΟΠΟΣ ΑΠΟΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ
ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ (464)**

ΤΡΟΠΟΣ ΑΠΟΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΟΚΕΤΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ (464)
Φυσιολογικός τοκετός	123	26.5
Καισαρική τομή	341	73.5

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

1986 – 1998	
7046 Τοκετοί	1720 απειλούμενοι
	464 πρόωροι τοκετοί (482 νεογνά) (16 δίδυμες / 1 τρίδυμη)
	26.9% αποτυχία θεραπείας για αναστολή τοκετού
	84 νεογνικοί θάνατοι προώρων (36 χριστιανών, 48 μουσολμάνων)
	7.5% πολύδυμες κνήσεις στο σύνολο των πρόωρων τοκετών

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

**ΝΕΚΡΑ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΟΥΣΟΥΛΜΑΝΩΝ
ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ**

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ (84)
25	12	14.2
26	9	10.7
27	8	9.5
28	7	8.3
29	3	3.5
30	3	3.5
31	3	3.5
32	1	1.1
33	0	0
34	2	2.3
35	0	0
36	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	48	

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

**ΝΕΚΡΑ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΧΡΙΣΤΙΑΝΩΝ
ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ**

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ (84)
25	9	10.7
26	7	8.3
27	7	8.3
28	6	7.1
29	2	2.3
30	2	2.3
31	1	1.1
32	1	1.1
33	1	1.1
34	0	0
35	0	0
36	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	36	

ΠΙΝΑΚΑΣ 13

**ΝΕΚΡΑ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ (ΧΡΙΣΤΙΑΝΩΝ ΚΑΙ
ΜΟΥΣΟΥΛΜΑΝΩΝ) ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ
ΤΟΚΕΤΩΝ**

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ (464)	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ (84)
25	21	4.5	25
26	16	3.4	19
27	15	3.2	17.8
28	13	2.2	15.4
29	5	1.1	5.9
30	5	1.1	5.9
31	4	0.8	4.7
32	2	0.4	2.3
33	1	0.2	1.1
34	2	0.4	2.3
35	0	0	0
36	0	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	84		

ΠΙΝΑΚΑΣ 14

**ΜΕΤΑΒΟΛΗ
ΤΗΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΠΕΡΙΟΔΟΥΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (1986 – 1992, 1993 – 1998)**

1986 - 1992	7046 τοκετοί	84 νεογνικοί θάνατοι προώρων	Περιγεννητική θνησιμότητα 11.9 / 1000 τοκετούς
1986 - 1992	3567 τοκετοί	46 νεογνικοί θάνατοι προώρων	Περιγεννητική θνησιμότητα 12.8 / 1000 τοκετούς
1993 - 1998	3479 τοκετοί	38 νεογνικοί θάνατοι προώρων	Περιγεννητική θνησιμότητα 10.9 / 1000 τοκετούς

ΠΙΝΑΚΑΣ 15

**ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΚΑΤΑ ΣΕΙΡΑ
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ**

ΑΙΤΙΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΙΚΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ (84)	ΠΟΣΟΣΤΟ % ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ (464)
ΣΑΔ και επιπλοκές	66	78.5	14.2
Σηψαιμία	6	7.1	1.2
Συγγενείς καρδιοπάθειες	5	5.9	1.0
Εγκεφαλική αιμορραγία	1	1.1	0.2
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	1	1.1	0.2
Άλλα*	5	5.9	5.9
Σύνολο	84		

*: υποθερμία, υπογλυκαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου, υπερχολερυθριναιμία κλπ

ΠΙΝΑΚΑΣ 16

ΠΟΛΥΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

Αριθμός κυήσεων	17
Δίδυμη κύηση	16
Τρίδυμη κύηση	1
Αριθμός πρόωρων νεογνών	35
500-1000 gr	8
1000 - 1500	13
1500 - 2000	10
2000 - 2500	6
Νεογνικοί θάνατοι προώρων σε πολύδυμες κυήσεις (17)	14 40 % στο σύνολο των νεογνών από πολύδυμες κυήσεις (35)
Νεογνικοί θάνατοι πρόωρων από πολύδυμες κυήσεις στο σύνολο νεκρών πρόωρων νεογνών	14 από 84 νεογνικούς θανάτους πρόωρων (16.6%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 17

**ΤΡΟΠΟΣ ΑΠΟΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΤΟΚΕΤΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ**

Αριθμός τοκετών	Τρόπος αποπεράτωσης	Περιγεννητική θνησιμότητα (% στο σύνολο των πρόωρων τοκετών, n=464)
123	Φυσιολογικός τοκετός	33(7.1.%)
341	Καισαρική τομή	51 (10.9%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 18

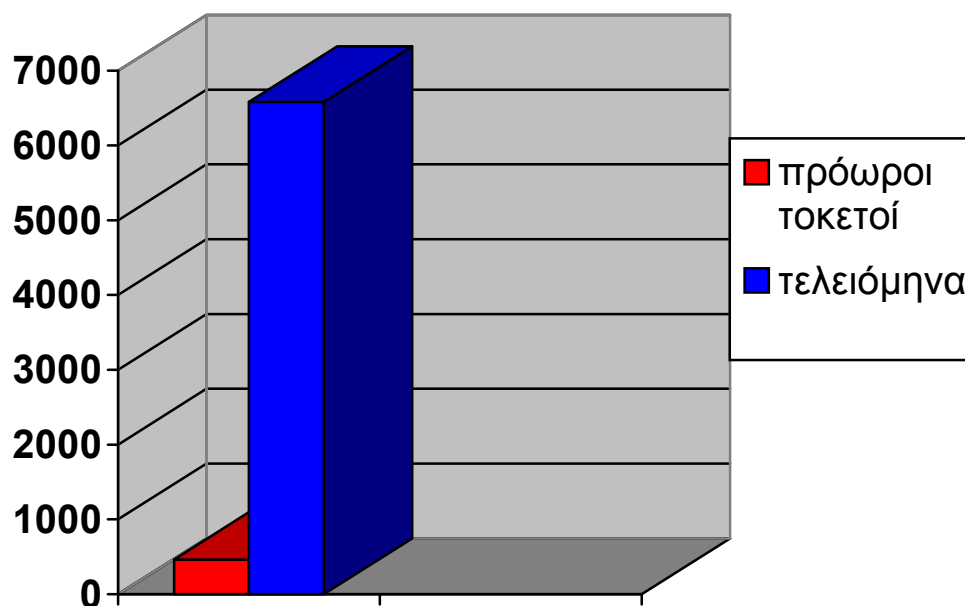
ΝΕΚΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
(ποσοστό % στο σύνολο των νεογνικών θανάτων προώρων, n=84)

Βάρος γέννησης	Χριστιανές	%	Μουσουλμάνες	%	Σύνολο	%
0-500 gr	10	11.9	12	14.2	22	26.1
500-1000 gr	14	16.6	18	21.4	30	35.7
1000-1500 gr	9	10.7	13	15	22	26.1
1500-2000 gr	3	3.5	5	6	8	9.5
2000-2500 gr	0	0	0	0	0	0
Σύνολο	36		48		84	

ΠΙΝΑΚΑΣ 19

EIKONEΣ

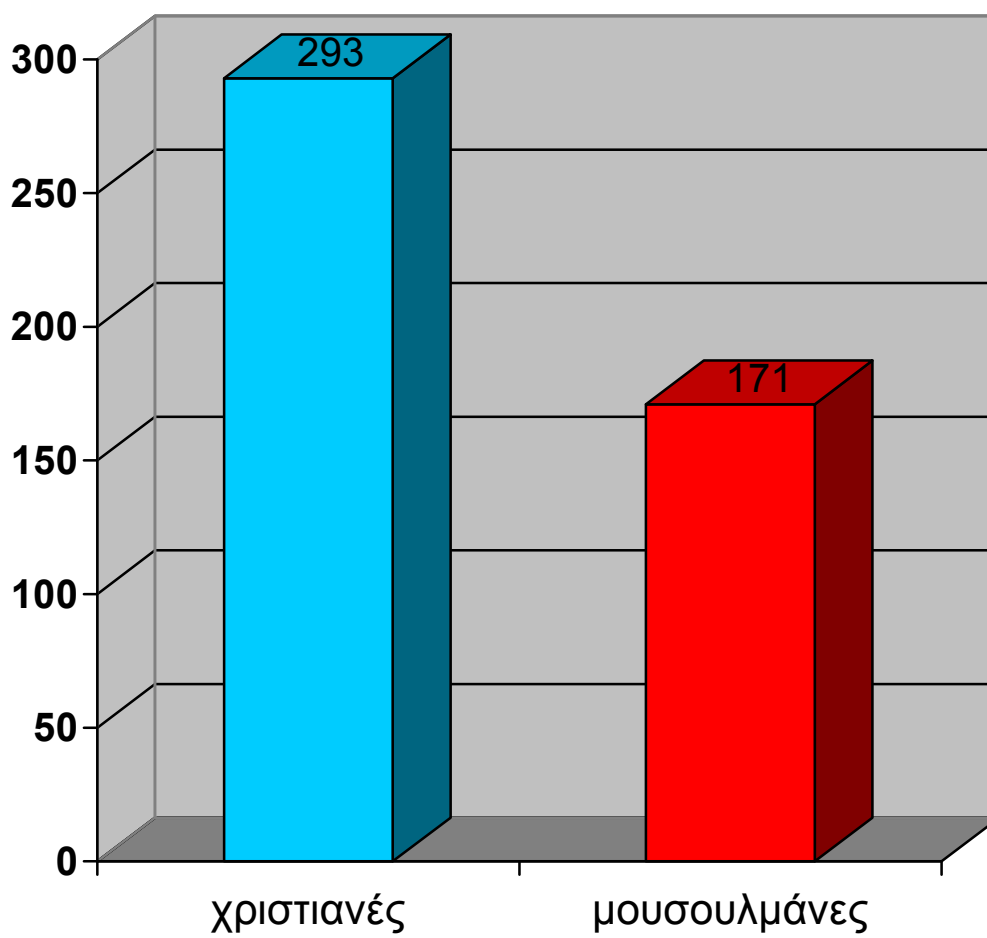
ΠΡΩΩΡΟΙ ΤΟΚΕΤΟΙ ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ (7046)



■ πρόωροι τοκετοί	464
■ τελειόμηνα	6582

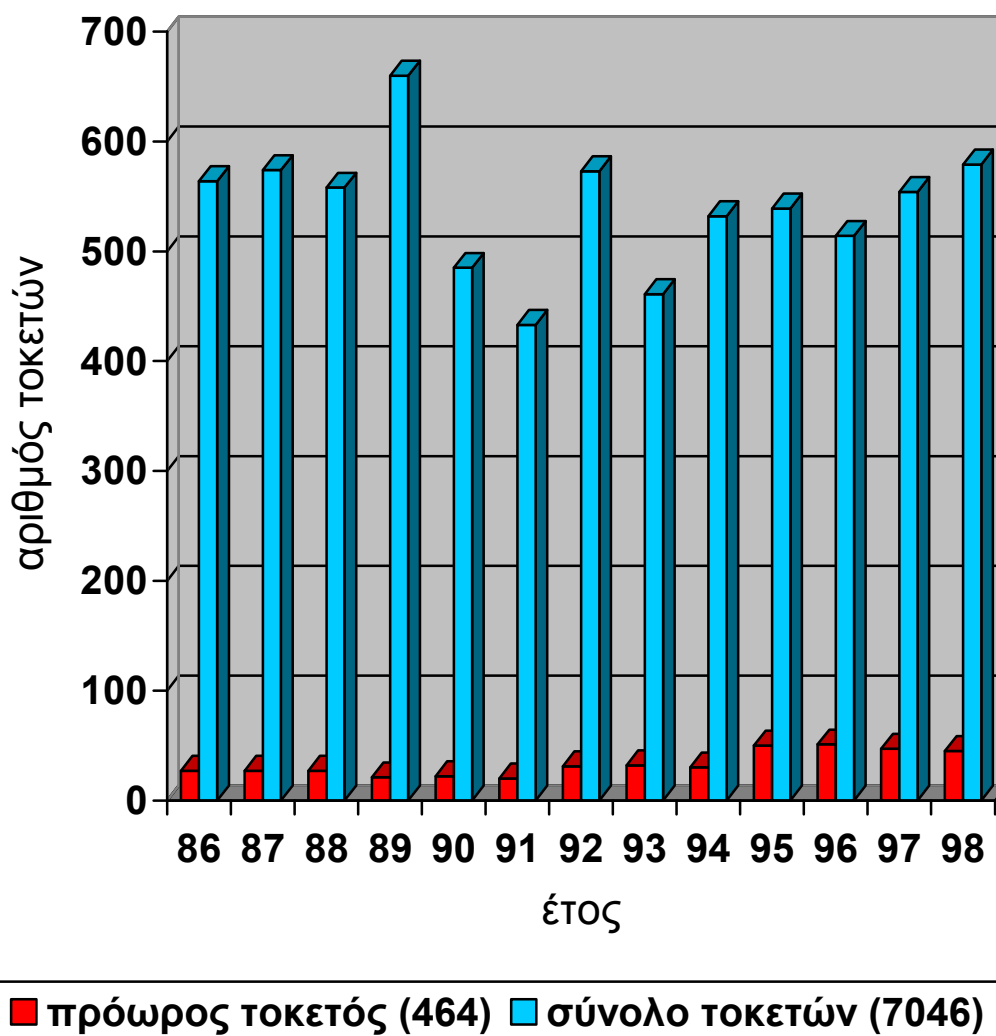
ΕΙΚΟΝΑ 7

ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΙΑ



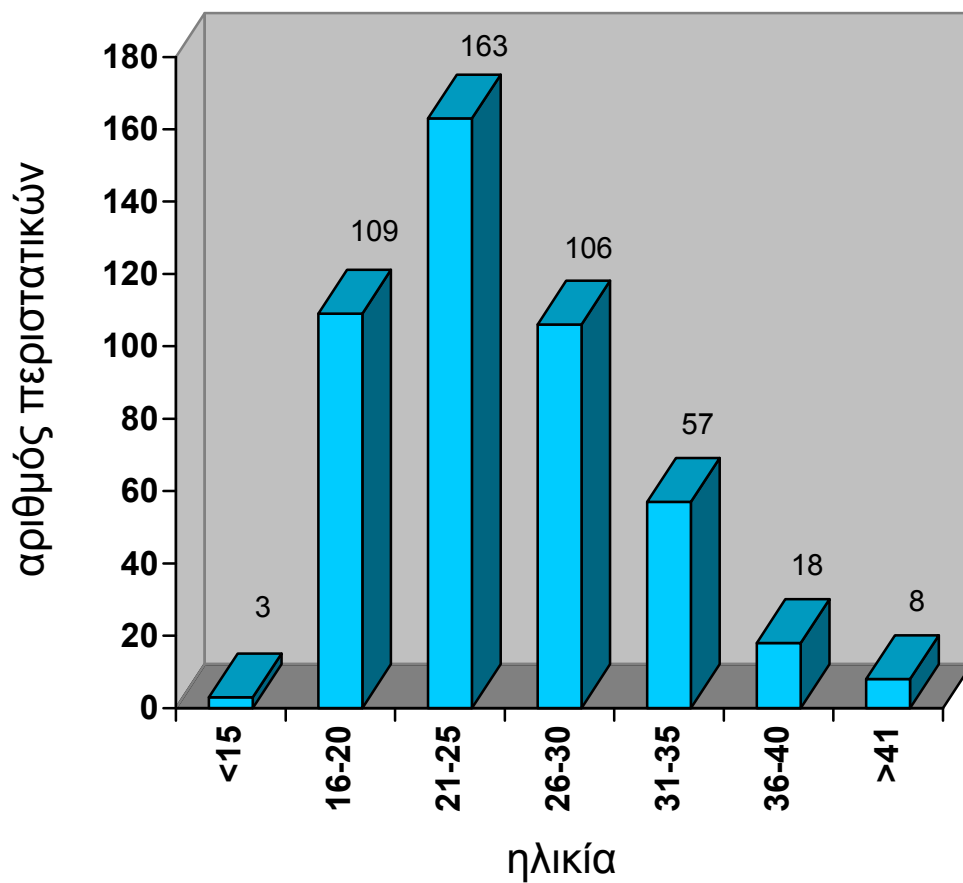
ΕΙΚΟΝΑ 8

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΡΟΩΡΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ ΑΝΑ ΕΤΟΣ



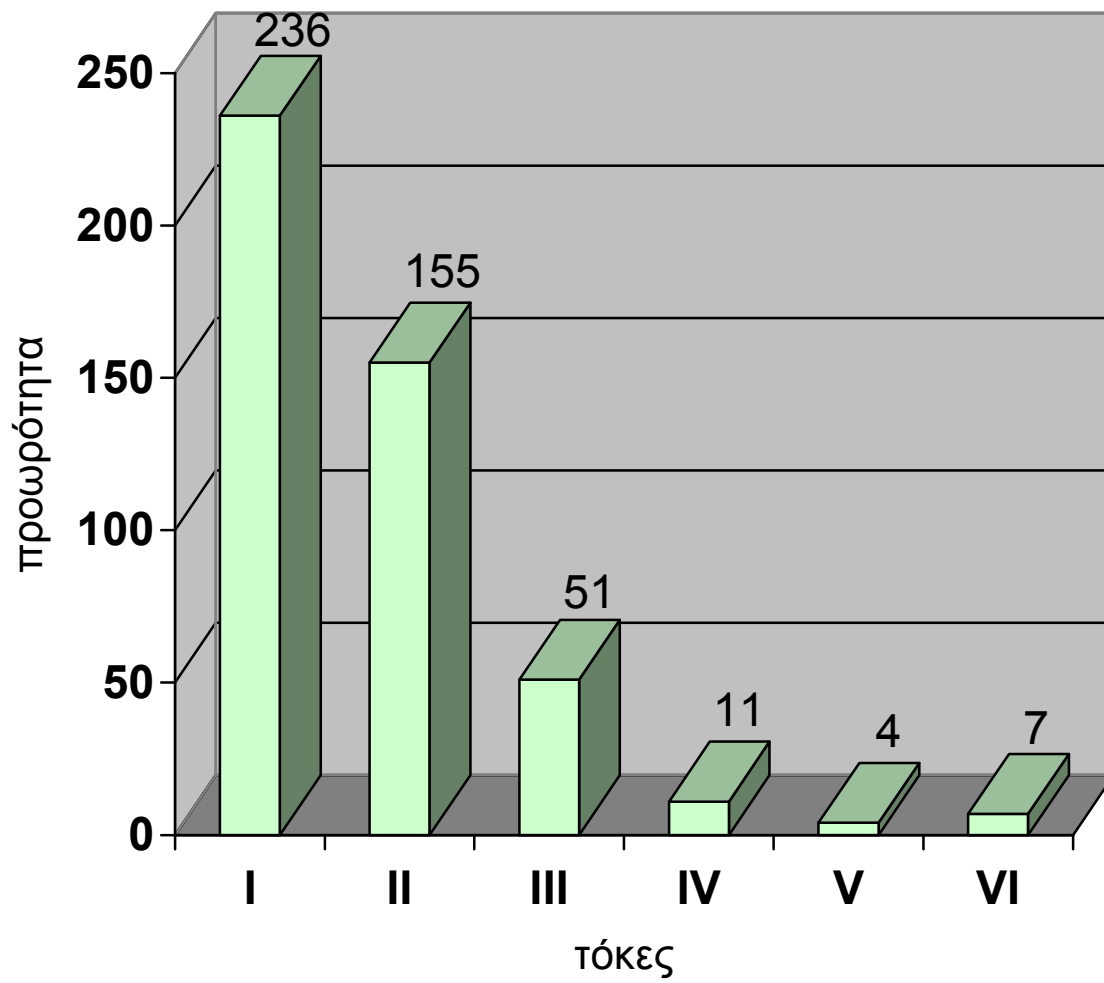
ΕΙΚΟΝΑ 9

ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ



ΕΙΚΟΝΑ 10

ΤΟΚΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ



ΕΙΚΟΝΑ 11

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Varner MW , Turner JW , Petzold CR , Galask RP .Ultrastructural alterations of term human amniotic epithelium following incubation with group B beta-hemolytic streptococci .
Am J Reprod Immunol 8 . 27-32. 1985.
2. Miller RC , Guard RW .A case of premature labour due to *Campylobacter jejuni* infection .
Aust N Z J Obstet Gynaecol . 22 . 118-20. 1982.
3. Lorenz RP , Appelbaum PC , Ward RM .Chorioamnionitis and possible neonatal infection associated with *Lactobacillus* species.
J Clin Microbiol . 16 . 558-61. 1998.
4. Wahbeh CJ , Hill GB , Eden RD .Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor.
Am J Obstet Gynecol ; 15. 148 . 739-43. 1994.
5. Mc Gregor JA.Prevention of preterm birth. New initiatives based on microbial-host interaction.
Department of Obstetrics and Gynecology , University of Colorado Health Sciences Center , Denver .
Obstet Gynecol Surv ; 43 . 1-14. 1988.
6. Romero R , Winn M , Hobbins JC .*Listeria monocytogenes* chorioamnionitis and preterm labor.Department of Obstetrics and Gynecology , Yale University School of Medicine , New Haven .
Am Perinatal. 5 . 286-8 . 1998.
7. Brezinka C , Allerberger F , Huter O .*Acinetobacter* as a problem pathogen in patients with long-term tocolysis.Universitätsklinik für Frauenheilkunde , Innsbruck.
Zentralbl Gynakol . 112 . 921-3. 1990.
8. Mittendorf R , Williams MA , Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria.
Department of Epidemiology , Harvard School of Public Health , Boston , Massachusetts.
Clin Infect Dis.14 . 927-32. 1992.
9. Kaga N , Katsuki Y , Obata M .Role of urinary trypsin inhibitor in the maintenance of pregnancy in mice.
Toxicology Laboratory , Shizuoka , Japan . Obstet Gyneol. 88 . 872-82.1996.
10. Sfameni SF , Talbot JM , Chow SL.*Candida glabrata* chorioamnionitis following in vitro fertilization and embryo transfer.
University of Melbourne , Department of Obstetrics and Gynecology , East Melbourne , Victoria. Aust N Z Obstet Gynaecol.37 . 88-91.1997.
11. Antsaklis A , Daskalakis G , Michalas S. Erythromycin treatment for subclinical *Ureaplasma urealyticum* infection in preterm labor.
First Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University Medical School , Greece. Fetal Diagn Ther.12 . 89 -92. 1997.

12. Lechner W , Rosboth D , Fille M. Induction of uterine contractions by Shigella.
Universitätsklinik für Frauenheilkunde , Universität Innsbruck. Z Geburtshilfe Neonatol . 202: 38-9. 1998.
13. Bennett PR , Alvi SA , Elber MG. Formulation of prostaglandin production.
ICSM Institute of Obstetrics and Gynaecology , Hammersmith Hospital , London , UK. Placenta ; 19 : 45 – 7 . 1998.
14. Bowman ED , Dharmalingam A , Fan WQ. Impact of erythromycin on respiratory colonization of *Ureaplasma urealyticum* and the development of chronic lung disease in extremely low weight infants.
Department of Pediatrics , The Royal Women Hospital , Carlton , Victoria , Australia. *Pediatr Infect Dis* . 17 . 615-20. 1998.
15. Winram SB , Jonas M , Chi E. Characterization of group B streptococcal invasion of human chorion and amnion epithelial cell in vitro.
Department of Pediatrics , Children Hospital , University of Washington , USA. *Infect Immun* . 66 . 4932-41. 1998.
16. S , Peterson EM , De La Maza LM. A murine model for the study of Chlamydia.
Department of Pathology , University of California California , USA . *Infect Immun* : 123 – 5 . 1999.
17. Peter SD , Schonheyder HC , Uldjerg N. Chorioamniotic membranes contribute.
Department of Obstetrics and Gynecology , Aalborg Hospital , Denmark. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* : 786 – 9 . 1999.
18. Mussalli GM , Blanchard R , Brunnert R. Inflammatory cytokines in a murine model.
Department of Obstetrics and Gynecology , Columbia University . New York . USA. *Soc Gynecol Invest* ; 6 : 985 – 8. 1999.
19. Abete-Horn M , Scholz M , Wolff C. High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery .
Institute of Microbiology , University Julius-Maximilians , Würzburg , Germany. *Acta Obstet Gynecol Scand* ; 79 . 937-8 . 2000.
20. McGaw T . Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants.
Division of Oral Medicine and Pathology , Faculty of Medicine and Dentistry , University of Alberta . *J Can Assoc* . 68 . 165-9. 2002.
21. Meis PJ , Wells HB , Peter TJ. Factors associated with preterm birth.
Department of Obstetrics and Gynecology , Bowman Gray School of Medicine of Wake Forest University , Winston-Salem . USA. *Am J Obstet Gynecol* ; 173 . 597-602. 2002.
22. Lumley J. The epidemiology of preterm birth.
Centre for the study of Mothers and Children's Health , Monash University , Carlton , Victoria , Australia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* . 7. 477-98. 1993.

23. Nowakowska D , Wenerski J , Krasomski G. Risk of preterm birth in twin pregnancy.
Instytutu Centrum Zdrowia Matki . Polki. Ginekol Pol : 124 – 7. 2000.
24. Mamelie N , Segueilla M , Munoz F. Prevention of preterm birth in patients birth with symptoms of preterm labor- the benefits of psychologic support.
Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale Unit ,Lyon ,France. Am J Obstet Gynecol ; 177 . 947-52. 1997.
25. Leong WP , Viegas OA , Ratnam SS. Premature childbirth . Social and behavioural risks.
Department of Obstetrics and Gynaecology, National University of Singapore. J Biosol Sci . 25 . 465-72. 1993.
26. Ancel PY , Di Renzo G C , Breart G . Social differerces of very preterm birth in Europe.
Unite de Recherches Epidemiologiques sur des Sante et des Enfants .Villejuif , France. A J Epidemiol . 149 . 908-15. 1999.
27. Wheeler DG Preterm birth prevention .
Broadlawns Medical Center , Des Moines , Iowa . J Nunse Midwifery . 39 66S-80S. 1994 .
28. Porter TF , Fraser AM , Ward RH . The risk of preterm birth across generations
Department of Obstetrics and Gynecology , University of Utah , Sat Lake City , USA Obstet Gynecol . 90 . 63-7. 1997.
29. Freda MC , Damus K , Merkatz I . What do pregnant women know
Albert Einstein of Medicine , Bronx , New York . USA. Obstet Gynecol Neonatal Nurs . 20 : 35 – 9 . 1999.
30. Mueller-Heubach E , Guzik DS .Evaluation of risk scoring in a preterm birth
Department of Obstetrics and Gynecology, Magee-Womens , Pittsburgh. Am J Obstet Gynecol : 2345 – 8 . 2000.
31. Siedlecka J, Makowiec – Dabrowska T. Risk factors for premature birth.
Zakoadu Fiziologii Pracy i Ergonomii Instytutu Medycyny Pracy im. OŁodzi. Med 51 . 609-14. 2000.
32. Mueller-Heubach E , Guzik DS . Evaluation of risk scoring in a preterm birth
Department of Obstetrics and Gynecology , University of Pittsburgh .Am J Obstet Gynecol : 358 – 63 . 2001.
33. Tucker JM , Goldenberg RL , Davis RO .
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama , Birmingham .Obstet Gynecol : 25 – 7 . 2001.
34. Wisborg K , Henriksen TB .Is smoking during pregnancy .
Ugeskr Laeger :123 – 6 . 2000.
35. Wisborg K , Henriksen TB , Hedegaard M. Smoking during pregnancy .Arhus Universitetshospital , Skejby Sygehus . Ugeskr Laeger 56 : 76 – 8 . 2001.

36. Escriba-Aguir V , Perez-Hoyos S Physical load and psychological demand at work during pregnancy .
Valencia school for Health Studies , Spain .Gac Sanit 15 , 6-13. 2001.
37. Yan JS , Yin CS . No decline in preterm birth rate .
Department of Obstetrics and Gynecology ,Tri-Service General Hospital ,
Taipei , Taiwan, China. Int J Gynaecol Obstet 34 : 68 –71 . 2001.
38. Hanke W , Kalinka J , Szymczak w .Social-occupational risk factors .
Zakladu Epidemiologii , Instytutu Medycyny .Med Pr 98 : 48 –0 . 1998.
39. Hickey CA , Cliver SP , McNeal SF. Low pregravid body mass index.
Department of Maternal and Child Health,University of Alabama at Birmingham,
USA. Obstet Gynecol 57 : 971 – 4 . 2001.
40. Kristensen J , Langhoff-Roos J , Kristensen FB. Increased risk of
preterm delivery for previus and subsequent pregnancies .
Department of Obstetrics and Gynecology , Rigshospitalet , University of
Copenhagen , Denmark. Obstet Gynecol . 86 . 800-4. 1995.
41. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various
infertility treatments . Department of Obstetrics and Gynaecology , The
Univrsity of Adelaide , Australia . Hum Reprod 26 : 213 – 6 . 2002.
42. Eschebach DA . Ureaplasma urealyticum and premature birth.
Department of Obstretics and Gynecology , University of Washington ,
Seattle . Clin Infect Dis 87 ; 17 – 19 . 1998.
43. Lagrew D.C. and Freeman R.K.: Management of postdate pregnasy.
Am J Obstet Gynecol 154 : 8-13 . 1986.
44. FIGO , The FIGO news: List of gynecologic and obstetrical terms and
definitions.
International journal of Gynecology and Obstetrics 14 : 570 – 576 . 1976.
45. WHO . Recommended definitions, terminology and format for statistical
tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause
of perinatal deaths .
Acta Obstet Gynecol Scand 56 : 247- 253. 1977.
46. Robinson H.P. and Fleming A,:A critical evaluation of crown – rump
length measurement.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology 82 :702-710. 1975.
47. Campbell S. And Newman G.B.:Growth of the fetal biparietal
diameter during normal pregnasy.
Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 78: 513
– 519 ,1971.
48. Persson P.H. and Weldner B.M. : Reliability of ultrasound fenometry
in estimating gestasional age in the second trimester .
Acta Obstet Gynecol Scand 65 : 481 – 483 , 1986.
49. Mongelli M., and Opatola B.: Duration and Variability of normal
pregnasy , implication for clinical practice .
Journal of Reproductive medicine. 40: 645 – 648 , 1995.
50. Waldenstroem U., Axelson O., Nilsson S.: A comparison of the ability
of a sonographically measured biparietal diameter and the last mestrual

period to predict the spontaneous onset of labor.
Obstetrics and Gynecology 76:336-338 , 1990.

51. Phelan J.P. and Ahn M.O.:Epidemiological aspects of the pregnancy.
Clinical Obstet and Gynecol 32: 228-233 , 1989.

52. Warsof S.L., Pearce J.M., Campbell S.: The present place of routine
ultrasound screening .
Clin Obstet Gynecol 10 : 445-457 , 1983.

53. Robinson H.P. and Fleming A, : A critical evaluation of crown-rump
length measurement .
British Journal of Obstetrics and Gynaecology 82 :702-710 , 1975.

54. Warsof S.L., Pearce J.M., Campbell S.: The present place of routine
ultrasound screening .
Clin Obstet Gynecol 10: 445-457 , 1983.

55. Campbell S. And Newman G.B.: Growth of the fetal biparietal
diameter during normal pregnancy .
Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 78 :
513-519 , 1971.

56. Persson P.H. and Weldner B.M.: Reliability of ultrasound fetometry
in estimating gestational age in the second trimester .
Acta Obstet Gynecol Scand 65: 481-483 , 1986.

57. Warsof S.L., Pearce J.M., Campbell S.: The present place of routine
ultrasound screening .
Clin Obstet Gynecol 10: 445-457 , 1983.

58. Persson P.H. and Gennser G.: Benefits of ultrasound screening of a
pregnant population
Acta Obstet Gynecol Scand 78: 5-7 , 1987.

59. Small J.L., Phelan J.P., Smith S.V: An active management approach to
the postdate fetus with a reactive nonstress test in fetal heart rate
decelerations.
Obstetrics and Gynecology 70: 636-641 , 1967.

60. Fleischer A , : Antepartum nonstress test and the postmature pregnancy.
Obstet Gynecol 66: 80-82 , 1995.

61. Phelan J.P ., Platt L.P., Yeh S.Y.: Continuing role of nonstress test in
the management of postdates pregnancy.
Obstet Gynecol 64: 624-628 , 1984.

62. Freeman R.K., Anderson G., Dorchester W.: A prospective
multiinstitutional study of antepartum fetal heart rate monitoring .Contraction
stress test versus nonstress test for primary surveillance.
Am J Obstet Gynecol 143: 778-781 , 1982.

63. Lagrew D.C. and Freeman R.K.:Contraction stress test in assessment
and care of the fetus
.In: Eden R.D., Boehm F.H. Physiologic , clinical and medicolegal principles .
East Norwalk , CT: Appleton and Lange 4 :25-28 , 1990.

64. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) :
Diagnosis and management of pre-term pregnancy. Washington DC. 7 : 66-78 ,
1989.
65. Rushton D.I.: Pathology of placenta .
In Wigglesworth JS , Singer DB.: Textbook of fetal and Perinatal
Pathology. Boston , Blackwell 171 – 195 , 1991.
66. Nahum G.G., Stanislaw H ., Huffaker B.J. Fetal weight gain at
term.: Lineal with minimal dependence on maternal obesity .
Am J Obstet Gynecol 172 : 1387-1392, 1995.
67. Wulf K.: Die Geburtshilfliche situation in der Bundesrepublik .
Deutschland.
Der Frauenarzt 29: 565-578 , 1988.
68. Moore T.R. and Cayle J.E. : Amniotic fluid index in normal human
pregnasy
Am J Obstet Gynecol 162 : 1168- 1171 , 1990
69. Chamberlain M.G., Manning F.A., Morrison I.: Ultrasound evaluation
of amniotic fluid volume .The relationship of marginal and decreased
amniotic fluid volume to perinatal outcome.
Am J Obstet Gynecol 150: 245-249 , 1984.
70. Phelan J.P., Smith C.V., Broussard P., Small M.: Amniotic fluid
volume assessment with four-quadrant technique .
J Reprod Med 32 : 540-542 , 1987.
71. Fisher R.L., Mc Donnell M., Bianculli K.W., Perry R.L., Hediger M.L.,
Scholl T.O.: Amniotic fluid volume estimation in the postdate pregnancy :A
comparison of techniques.
Obstet Gynecol 81: 698-702 , 1993.
72. Trimmer K.J., Leveno K.J., Peters M.T., Kely M.A.: Observation on
the cause of oligohydramnion in prolonged pregnancy .
Am J Obstet Gynecol 163 : 1900-1904 , 1990.
73. Fisher R.L., McDonnell M.: Amniotic fluid volume estimation in the
postdate pregnancy.
Obstet Gynecol 83 : 765 – 771, 2001.
74. Phelan J.P., Ahn M.O., Smith C.V., Rutherford S.E., Anderson E.:
Amniotic fluid index measurements during pregnancy.
J Reprod Med 32: 540-542 , 1987.
75. Phelan J.P., Platt L.D., Yeh S.Y., Boussard P., Paul E.H.: The role of
ultrasound assessment of amniotic fluid volume in the management of the
pregnancy .
Am J Obstet Gynecol 151 : 304, 1985.
76. Phelan J.P., Smith C.V., Broussard P., Small M.: Amniotic fluid
volume assessment with four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation.
J Reprod Med 32: 540-542 , 1998.
77. Fisher R.L., McDonnell M., Bianculli K.W., Perry R.L., Hediger M.L.,
Scholl T.O.: Amniotic fluid volume estimation in the pregnancy.: A

comparison of techniques
Obstet Gynecol 81 : 698-702 , 1993.

78. Leveno K.J., Quirk J.G., Cunningham F.G., Nelson S.D., Santos-Ramos R.: Prolonger pregnancy.Observations concerning the causes of fetal distress.
Am J Obstet Gynecol 150: 465-469,1984.

79. Phelan J.P., Platt L.D., Yeh S.Y.: The role of ultrasound assessment of amniotic fluid volume in the management of the pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 151:306 ,1998.

80. Fisher R.L., Bianculli K.W., Hediger M.L.: Amniotic fluid volume estimation in the pregnancy.
Obstet Gynecol 85: 576-579, 1997.

81. O'Leary J. And Andricopoulos G.:Variable decelerations and the nonstress test.
Am J Obstet Gynecol 137: 704-706,1980.

82. Brandt- Niebelschutz S. And Saling E.: Indications for operative termination of labor on cardiotocography and fetal blood analysis :
J Perinat Med 22: 19-21, 1994.

83. Swedlow D.,: Review of Evidence for a fetal Sp O₂.Critical threshold of 30%.
Am J Obstet Gynecol 183: 719- 722 , 1997.

84. Harris B.A., Huddleston J.F., Sutliff G.: The unfavorable cervix in prolonged pregnancy.
Obstet Gynecol 62: 171-174 , 1983.

85. Usta I.M., Mercer B.M., Aswad N.K., Sibai B.M.: The impact of a policy of amniofusion for meconium- stained amniotic fluid .
Obstet Gynecol 85:237-241 , 1995.

86. Mannino F.: Neonatal complications of the gestation.
J Reprod Med 33: 271-276 , 1988.

87. Vinzileos A.M., Antzaklis A., Papas C., Varvarigos I., Sofatsis I., Montgomery J.: A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation.
Obstet Gynecol 81: 898-907 ,1993.

88. Veille J.C., Penney M., Mueller-Heubach E.. : Fetal renal-pulsed doppler waveform in the pregnancies.
Am J Obstet Gynecol 169: 882-884,1993.

89. Chamberlain M.G., Manning F.A., Morrison I.: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume.The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volume to perinatal outcome.
Am J Obstet Gynecol 96: 539-542 ,2000.

90. Fox H.: Pathology of the placenta .
Saunders , Philadelphia , 39: 88-132, 1978.

91. Devoe L.D., and Scholl J.S.:Assessment of fetal risk and obstetric management .
Journal of Reproductive medicine 19: 28-33 , 1983.

92. Small J.L., Phelan J.P., Smith S.V.: An active management approach to the fetus with a reactive nonstress test in fetal heart rate decelerations. *Obstetrics and Gynecology* 70: 680-686, 1998.
93. Perman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 143: 617-619, 1989.
94. Albers L.L., and Krulewitch C.J.: Electronic Fetal Monitoring in the USA in the 1980s. *Obstet and Gynecol* 82: 8-10, 1993.
95. Romero R, Kolache KD.
Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus, venous Doppler, Cardiotocography of the biophysical profile.
Ultrasound Obstet. Gynecol. 19: 118-21. 2002.
96. Usher R.H., Boyd M.E., McLean F.H., Kramer M.S.: Assessment of fetal risk in pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158: 259-262, 1988.
97. Vintzileos A.M., Antzaklis A., Papas C.: A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. *Obstet Gynecol* 81: 873-876, 1994.
98. Zwerdling MA.: Factors pertaining to prolonged pregnancy and its outcome. *Pediatrics* 40: 202-212, 1967.
99. Grant A.: Routine fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 36: 346-349, 1982.
100. Yen S., and Read J.A.: Management of pregnancy in a large obstetric population. *Obstet Gynecol* 60: 282-287, 1996.
101. Grant A.: Routine fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 36: 346-349, 1989.
102. Mannino F.: Neonatal complication of pre-term gestation. *J Reprod Med* 33: 271-276, 1988.
103. Roussis P., Cox S.M., Campbell B.A., Miller F.C.: Survey on the management of the pregnancy. *J Mat Fetal Med* 2: 155-159, 1993.
104. Hannah ME: Post term pregnancy: Should all women have labor induced. A review of literature *Fetal maternal medicine review* 5:3-17, 1993.
105. Freeman R.K., Garite T.J., Modanlou H., Dorchester W., Romm C., Devaney M.: Utilization of contraction stress testing for primary fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 140: 128-135, 1981.

106. Hamman M.E.: Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in the pregnancy.
N Engl J Med 326 : 1587-1589, 1992.
107. Lagrew D.C. and Freeman R.K.: Contraction stress test in assessment and care of the fetus , In : Eden R.D., Boehm F.H. Assessment and care of the fetus : physiologic , clinical and medicolegal principles . East Norwalk , CT : Appleton and Lange 4 : 25-28 , 1990.
108. Freeman R.K., Anderson G ., Dorchester W.: A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring . Contraction stress test versus nonstress test for primary surveillance. Am J Obstet Gynecol 143 : 778-781 , 1982.
109. Foong L.G., Vanaja K., Tan G.: Membrane sweeping in conjunction with labor induction.
Obstet Gynecol 96 : 539-542 , 2000.
110. Fleischer A.: Antepartum nonstress test .
Obstet Gynecol 66: 80-82 , 1995.
111. Small J.L., Phelan J.P., Smith S.V.: An active management approach to the fetus with a reactive nonstress test heart rate decelerations. Obstetrics and Gynecology 70: 636-641 , 1967.
112. Boehm F.H., Salyer S., Shah D.M., Vaughn W.K.: Improved outcome of twice-weekly nonstress testing.
Obstet Gynecol 67: 566-568 , 1986.
113. Phelan J.P., Platt L.D., Yeh S.Y.: Continuing role of the nonstress test in the management of the pregnancy.
Obstet Gynecol 64 : 624-628 .1984.
114. Boehm F.H., Salyer S., Shah D.M., Vaughn W.K.: Improved outcome of twice-weekly nonstress testing.
Obstet Gynecol 67: 566-568 , 1986.
115. George S , Gunn A J , Westgate J A .
Fetal heart rate variability and brain stem injury after asphyxia in preterm fetal sheep.
Am J. Physiol Regul integr. Comp Physiol. 39:287. 2004.
116. Leung W.C.
The incidence of abnormal findings from intrapartum cardiotocogram monitoring in term and preterm labours .
Aust N.Z.J.Obstet Gyn . 38; 258-61. 1998 .
117. Dildy A.G., Thorp J.A., Yeast J.D., Clark S.L.: The relationship between oxygen saturation and pH in umbilical blood : Implication for intrapartum fetal oxygen saturation monitoring.
Am J Obstet Gynecol 175: 682-684 , 1996.
118. Lagrew D.C. and Freeman R.K. : Contraction stress test in assessment and care of the fetus, In : Eden R.D. ,Boehm F.H. (eds). Assessment

and care of the fetus: physiologic, clinical and medicolegal principles.
East Norwalk, CT : Appleton and Lange 4: 25-28, 1990.

119. Fleischer A.: Antepartum nonstress test and the postmature pregnancy.
Obstet Gynecol 66: 80-82, 1995.

120. World Health Organization (WHO): Recommended definition terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and rise of a new certification for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended.
Acta Obstet Gynecol Scand 56: 347-356, 1977.

121. Yen S. And Reand J.A.: Management of pregnancy in a large obstetric population.
Obstet Gynecol 60: 282-287, 1982.

122. Mohide P. And Keirse M.J.N.C.: Biophysical assessment of fetal wellbeing. Effective care in pregnancy and childbirth. In Chalmers I, Enkins M, Keirse M. Oxford, Oxford University Press. 1 : 477-492, 1989.

123. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Ingardia C.J., Nochimson D.J.: The fetal biophysical profile and its predictive value.
Obstet Gynecol 2 : 271-278, 1983.

124. Veille J.C., Penney M., Mueller – Heubach E. : Fetal renal – pulsed Doppler waveform in prolonged pregnancies.
Am J Obstet Gynecol 169 : 882- 884, 1993.

125. Marks A.D., and Divon M.Y.: Longitudinal study of the amniotic fluid index in pregnancy.
Obstetrics and Gynecology 79: 29-33, 1992.

126. Phelan J.P., Smith C.V., Broussard P., Small M.: Amniotic fluid volume assessment with four-quadrant technique at 36-40 weeks gestation .
J Reprod Med 32: 540-542, 1987.

127. Mohide P. And Keirse M.J.N.C.: Biophysical assessment of fetal wellbeing. Effective care in pregnancy and childbirth. In Chalmers I, Enkins M, Keirse M. Oxford, Oxford University Press. 2 : 457-472, 1998.

128. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Ingardia C.J., Nochimson D.J.: The fetal biophysical profile and its predictive value.
Obstet Gynecol 73 : 231-236, 1993.

129. Fisher R.L.: Doppler evaluation of umbilical and uterine arcuate arteries in pregnancies.
Obstetrics and Gynecology 78: 363-368, 1991.

130. Larsen L.G., Clausen H.V., Andersen B., Graem N.: A stereologic study of post-mature placentas fixed by dual perfusion .
Am J Obstet Gynecol 172 : 500-506, 1995.

131. Ben-Haroush A, Yogen Y, Clickman H .
Mode of delivery in pregnancies with premature rupture of membranes at or before term following induction of labour with vaginal prostaglandin E2 .

Am J Perinatal 21:263-8. 2004.

132. Perman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia .
Am J Dis Child 143 : 617-619, 1989.

133. Shankaran S., Woldt E., Koepke T., Bedarm M.P., Nandyal R.: Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants.
Early Hum dev 25: 135-139, 1991.

134. Marks A.D. and Divon M.Y.: Longitudinal study of the amniotic fluid index in postdates pregnancy.
Obstetric and Gynecology 79: 29-33 , 1992.

135. Stokes H.J., Roberts R.V., Newham J.P.: Doppler flow velocity waveform analysis in postdates pregnancies .
Australian and Newzealand Journal of Obstetrics and Gynecology 81: 27-30 , 1991.

136. Fisher R.L.: Doppler evaluation of umbilical and arcuate arteries in pregnancies.
Obstetrics and Gynecology 63 : 457-462 , 1998.

137. Divoy H Y, Guidett DA , Bravermann JJ , et al,
Intrauterine growth retardation – a prospective study of the diagnostic value of real time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry.
Obstet. Gynecol. 1988 , 72:611.

138. Fisher R.L.: Doppler evaluation of umbilical and arcuate arteries in pregnancies .
Obstetrics and Gynecology 35 : 231-235 , 1999.

139. Stokes H.J., Roberts R.V., Newham J.P.: Doppler flow velocity analysis in pregnancies.
Australian and Newzealand Journal of Obstetrics and Gynecology 76: 131-137 .1997.

140. Albers L.L. and Krulewitch C.J.: Electronic fetal Monitoring in the USA in the 1980s.
Obstet and Gynecol 82:457: 1993.

141. Elliott J.P , Istwan N B , Rhea D.
Pregnancy prolongation in women with preterm cervical dilatation utilizing out-patient preterm labor services .
J Matern Fetal Neonatal Med. 15: 115-9. 2004.

142. Guinn D. A , Kimberlin D . F , Wigton J. R.
Fetal heart characteristics at 25 to 28 weeks gestation.
Am J. Perinatal . 15: 507-10.1998.

143. Perman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia .
Am J Dis Child 143 : 617-619, 1997.

144. Shankaran S., Woldt E., Koeple T., Bedarm M.P., Nandyal R.: Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum dev* 25: 135-139 , 1991.
145. Kochenour N.K. : Estrogen assay during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 154 : 659-672 , 1982.
146. Moore T.R. and Cayle J.E.: Amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162 : 1168-1171 , 1990.
147. Davis R.O., Harris B.A., Wilson E.R., Huddleson J.F.: Fetal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered appropriate . *Am J Obstet Gynecol* 151: 731-736 , 1985.
148. Usta I.M., Mercer B.M., Aswad N.K., Sibai B.M.: The impact of a policy of amniofusion for meconium-stained amniotic fluid . *Obstet Gynecol* 85: 237-241 , 1995.
149. Knox G.E.: Management of pregnancy: Results of a prospective randomized trial . *American journal of Obstetrics and Gynecology* 134: 376-381 , 1979.
150. Di Renzo G C , Luzi G , Caserta G .
The role of telemetry in perinatal monitoring. *J Perinat. Med* . 22: 517-22. 1994.
151. Albers L.L. and Krulewitch C.J.: Electronic Fetal Monitoring in the USA in the 1980s. *Obstet and Gynecol* 81 : 8-10 , 1993.
152. Cibils L A , Votta R.
Clinical significance of fetal heart rate patterns during labor. IX prolonged pregnancy. *J Perinat. Med*. 21 : 107-16. 1993.
153. Perman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia . *Am J Dis Child* 143 : 612-615, 1989.
154. American college of Obstetricians and Gynecologists:Committee on Obstetric Practice and American Academy of Pediatrics:Committee opinion No 174, July, 199 6a.
155. Zackler et al. The young adolescent as an obstetric risk. *Am. J. Obst. Gyn.* 118 :373-6.
156. Osathanondth R. And Tulchinsky D.: Placental polypeptide hormones.In : Tulchinsky D., Ryan K.J. *Maternal- Fetal Endocrinology. Philadelphia* 69: 17-42, 1980.
157. Swedlow D.: Review of Evidence for Fetal SpO2 . Critical threshold of 30% . *Am J Obstet Gynecol* 183 : 719-722 , 1997.

158. Shankaran S., Woldt E., Koeple T., Bedarm M.P., Nandyal R.: Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum dev* 25: 110-112, 1991.
159. Martin D.H., Thompson W., Pinkerton H.M., Watson J.D.: A randomized controlled trial of selective planned delivery. *Br J Obstet Gynecol* 85: 109-115, 1987.
160. O'Leary J. And Andricopoulos G.: Variable decelerations and the nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 137: 704-706, 1980.
161. Brandt-Niebelschutz S. And Saling E.: Indications for operative termination of labor on cardiotocography and fetal blood analysis: The reability of these methods. *J Perinat Med* 22: 19-21, 1994.
162. Dildy A.G., Thorp J.A., Yeast J.D., Clark S.L.: The relationship between oxygen saturation and p H in umbilical blood: Implication for intrapartum fetal oxygen saturation monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 175: 682-684, 1996.
163. Boehm F.H., Salyer S., Shah D.M., Vaughn W.K.: Improved outcome of twice-weekly nonstress testing. *Obstet Gynecol* 67: 566-568, 1986.
164. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Ingardia C.J., Nochimson D.J.: The fetal biophysical profile and its predictive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 169: 882-884, 1993.
165. Thompson G., Neunham J. P., Roberman B D. Contraction stress fetal heart rate monitoring at preterm gestational ages. *Aust. N J Obstet Gynaecol* .30: 120 – 3. 1990.
166. Mannino F.: Neonatal complications of pre-term gestation. *J Reprod Med* 33: 271-276, 1988.
167. Shankaran S., Woldt E., Koeple T., Bedarm M.P., Nandyal R.: Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum dev* 25: 135-139, 1991.
168. Kunzel W.: Fetal heart rate alterations in partial and total cord occlusion. In Kunzel W. –Fetal heart rate monitoring- Berlin Springer Verlag 187-231, 1985.
169. Pherman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 143: 617-619, 1989.
170. 173) Dildy A.G., Thorp J.A., Yeast J.D., Clark S.L.: The relationship between oxygen saturation and p H in umbilical blood *Am J Obstet Gynecol* 175: 582-584, 1996.
171. Kramer MS. Preventing preterm birth. Are we making any progress?

Department of Pediatrics , McGill University Faculty of Medicine , Montreal , Quebec , Canada. *Yale J Biol Med* ; 70. 227- 32. 1997.

172. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gomez R. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes.

Department of Obstetrics and Gynecology , Soroka University Medical Center , and the Department of Obstetrics and Gynecology , Wayne State University / Hutzel Hospital. *Am. J Obstet Gynecol* ; 187 , 1125 – 1130 . 2002.

173. Jacobsson B., Holst RM., Wennerholm UB., Andersson B. Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid in relationship to microbial invasion of the amniotic cavity , amniotic inflammation , and preterm delivery.

Department of Obstetrics and Gynecology , Perinatal Center , Goteborg , Sweden. *Am J Obstet Gynecol* ; 189 , 1161 - 7. 2003.

174. Simhan HN., Krohn MA., Roberts JM., Zeevi A. Interleukin -6 promoter - 174 polymorphism and spontaneous preterm birth .

University of Pittsburgh school of Medicine , Department of Obstetrics , Pittsburgh , Pa., USA . *Am J Obstet Gynecol* ; 189 , 915 - 8. 2003.

175. Alice R., Goepfert MD., Robert L., Goldenberg MD. The Preterm Prediction Study . Quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth.

University of Alabama , University of Chicago , and the National Institute of Child Health and Human Development . USA . *Am J Obstet Gynecol* ; 183 , 1480 – 3 . 2000.

176. Vayssiere C., Favre R., Audibert F., Chauvet M.P. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies . A French prospective multicenter study .

Department of Obstetrics and Gynecology , Centre Hospitaliere Intercommunal Leon Touhadjian , Paris V University . *Am J Obstet Gynecol* ; 187 , 1596 – 1604. 2002.

177. Edwin R. Guzman MD., Christine Walters., Christopher O Reilly- Green. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations.

Division of Maternal – Fetal Medicine , Department of Obstetrics , Gynecology and Reproductive Sciences , University of Medicine and Dentistry of New Jersey. *Am J Obstet Gynecol* ; 183 , 1103 - 1107. 2000.

178. Edwin R., Guzman MD., Walters C. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations.

Division of Maternal – Fetal Medicine , Department of Obstetrics , Gynecology and Reproductive Sciences , University of Medicine and Dentistry of New Jersey. *Am J Obstet Gynecol* ; 183, 1108 – 13 . 2000.

179. Simhan HN., Caritis SN., Krohn MA. Elevated vaginal pH and neutrophils are strongly with early spontaneous preterm birth.

Department of Obstetrics , Gynecology . University of Pittsburgh School of Medicine . USA . *Am J Obstet Gynecol* ; 189, 1150 - 4. 2003.

180. Yoon BH., Romero R., Lim JH. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients in preterm labor.
Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University, Seoul, Korea. *Am J Obstet Gynecol*; 189, 919 – 24. 2003.
181. Reid G., Bocking A. The potential for probiotics to prevent vaginosis in preterm labor.
Canadian Research and Development Centre for Probiotics, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada. *Am J Obstet Gynecol*; 189, 1202 – 8. 2003.
182. Williams C. M., Nelson N. R., Spellacy N. W. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants.
Departments of Obstetrics and Gynecology and Pediatrics, University of South Florida, College of Medicine. USA. *Am J Obstet Gynecol*; 183, 1094 – 99. 2000.
183. James A., Low MD., Killen RN. Antepartum fetal asphyxia in the preterm pregnancy.
Department of Obstetrics and Gynecology, Queens University. *Am J Obstet Gynecol*; 188, 461 – 5. 2003.
184. Durlach J., Pages N., Bac P. Beta - 2 mimetics and magnesium . true or false friends ?
University Pierre et Marie Curie, Paris, France. *Magnes Res*; 16, 218 – 33. 2003.
185. Robert J., Sawdy MBBS., Shiromi L. A double – blind randomized study of fetal side effects during and after the short – term maternal administration of indomethacin, sulindal, and nimesulide for the treatment of preterm labor.
Institute of Reproductive and Developmental Biology, Queen Charlottes Hospital. *Am J Obstet Gynecol.*; 188, 1046 - 51. 2003.
186. Barton R.J., Milligan a. D. An aggressive interventional protocol for early midtrimester premature rupture of the membranes using gelatin sponge for cervical plugging.
Perinatal Diagnostic Center, Central Baptist Hospital. *Am J Obstet Gynecol.*; 187, 1143 – 46. 2002.
187. Caritis N.S., Hauth C.J., MacPherson C. Preterm delivery in woman with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to woman with uncomplicated pregnancies.
Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Tennessee, Memphis. USA. *Am J Obstet Gynecol.*; 183, 1520 – 24. 2000.
188. Thomas Lee, Carpenter W.M. Preterm premature rupture of membranes : Risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population – based sample of gravid woman.
Division of Maternal – Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Brown University, Woman and Infants Hospital of Rhode Island. *Am J Obstet Gynecol.* 188, 209 – 13. 2003.

189. Daneshmand S.S., Chmait H.R., Moore R.T. Preterm premature rupture of membranes : Vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis
Division of Perinatal Medicine , Department of Reproductive Medicine ,
University of California at San Diego. *Am J Obstet Gynecol.*; 187 , 1131- 36.
2002.
190. Meirowitz B. N., Smulian C. J., Hahn A. R. Collagen messenger rna expression in the human amniochorion in premature rupture of membranes.
Division of Maternal – Fetal Medicine , Department of Obstetrics ,
Gynecology and Reproductive Sciences, Rutgers University. USA .
Am J Obstet Gynecol.; 187 , 1679 - 85. 2002.
191. Kim M.Y., Chaiworapongsa T., Gomez R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes.
Perinatology Research Branch , National Institute of Child Health and Human Development , the Department of Obstetrics and Gynecology , Wayne State University . USA. *Am J Obstet Gynecol.*; 187 , 1137 - 42. 2002.
192. Kjaergaard N., Helmig RB ., Schonheyder HC. Chorioamniotic membranes constitute a competent barrier to group b streptococcus in vitro. Department of Obstetrics and Gynecology , Aalborg Hospital , Denmark. *Eyr J Obstet Gynecol Reprod Biol* ; 83 , 165 – 9. 1999.
193. Samari AR ., Mayberry RM. Maternal hypertension and spontaneous births among black woman .
Morehouse Medical Treatment Effectiveness Center , Morehouse School of Medicine , Atlanta , Georgia . *Obstet Gynecol* ; 91 : 899 – 904. 1998.
194. Kogan MD ., Alexanter GR ., Kotelchuck M . A comparison of risk factors for twin preterm birth in the United States between 1981 – 82 and 1996 – 97 .
Maternal and Child Health Bureau , Resources and Administration , Rockville , Maryland . *Matern Child Health J.* ; 6 : 29 – 35 . 2002.
195. Goepfert R. A ., Goldenberg L. R ., Mercer B. The Preterm Prediction Studi : Quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth.
Birmingham , Alabama , Memphis , Tennessee , Columbus and Cincinnati , Ohio , North Carolina . *Am J Obstet Gynecol*; 183 : 1480 – 3. 2000.
196. Koyama M ., Ito S ., Nakajima A. Elevations of group II phospholipase A2 concentrations in serum and amniotic fluid in association with preterm labor .
Osaka , Tokio . *Am J Obstet Gynecol*: 183 ; 1537 – 43 . 2000.
197. Guzman R. E., Walters G., O Reilly – Green C. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestation.
New Brunswick , New Jersey , and New York .
Am J Obstet Gynecol; 183 : 1108 – 13 . 2000.

198. Rust A. O., Atlas O. R., Jones J.K. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second – trimester preterm dilatation of the internal os . Allentown , Pennsylvania .Am J Obstet Gynecol; 183 : 830 – 5. 2000.
199. Mc Eltath F. T., Norwitz R.E., Lieberman S. E. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. Boston , Mass. Am J Obstet Gynecol; 187 : 1147 – 52 . 2002.
200. Haddad B., Barton R. J ., Livingston C.J. HELLP syndrome versus severe preeclampsia : Onset at < 28 weeks gestation. Memphis , Tennessee , Lexington , Kentucky , and Cincinnati , Ohio .Am J Obstet Gynecol; 183 : 1475 – 9. 2000.
201. Halliday H.L.
Use of steroids in the perinatal period.
Paediatr Respir. Rev. 2004; 5 Suppl A: S 321-7.
202. Bettiol H ., Rona RJ ., Chinn M. Factors associated with preterm births in southeast Brazil : a comparison of two birth cohorts born 15 years apart .
Department of Pediatrics , Faculty of Medicine of Ribeirao Preto , University of Sao Paulo , Brazil .Paediatr Perinat Epidemiol ; 14 : 30 – 8 . 2000.
203. Nancy D Berkman Ph D ., Thorp M . J ., Lohr N . K . Tocolytic treatment for the management of preterm labor : A review of the evidence .
Research Triangle Park , Chapel Hill , and Durham , N C. Am J Obstet Gynecol; 188 : 1648 - 59 . 2003.
204. Hyagriv N ., Simhan MD ., Caritis N . S . Elevated vaginal p H and neutrophils are associated strongly with early spontaneous preterm birth.
Pittsburgh , Pa .Am J Obstet Gynecol; 189 : 1150 – 4 . 2003.
205. Reid G ., PhD , and Alan Bocking . The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor .
London , Ontario , Canada .Am J Obstet Gynecol; 189 : 1202 – 8 . 2003.
206. Jacobsson MD ., Holst R.M ., Wennerholm U .B . Monocyte chemotactic protein –1 in cervical and amniotic fluid : Relationship to microbial invasion of the amniotic cavity , intra – amniotic inflammation , and preterm delivery .
Goteborg , Sweden .Am J Obstet Gynecol; 189 : 1161 – 7 . 2003.
207. Simhan N. H ., Krohn A . M ., Roberts M . J . Interleukin – 6 promoter – 174 polymorphism and spontaneous preterm birth .Pittsburgh , Pa .Am J Obstet Gynecol; 189 : 915 – 8 . 2003.
208. Vintzileos M . A ., Ananth V . G ., Smulian C . J . The impact of prenatal care on preterm births among twin gestations in United States , 1989 – 2000. Am J Obstet Gynecol; 189 : 818 – 23 . 2003.
209. Siega-Riz A.M ., Promislow E. H . J ., Savitz A . D . Vitamin C intake and the risk of preterm delivery .
Chapel Hill and Raleigh , NC .Am J Obstet Gynecol; 189 : 519 – 25 . 2003.

210. Lewis F . D ., Adair D ., Robichaux G. A .Antibiotic therapy in preterm rupture of membranes : Are seven days necessary ? A preliminary , randomized clinical trial .
Lexington , Ky , Chattanooga , Tenn , and Baton Rouge , La .Am J Obstet Gynecol; 188 : 1413 – 7 . 2003.
211. Major A . G ., Towers V . G ., Lewis F . D.Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes .
Irvine and Long Beach , Calif.Am J Obstet Gynecol; 188 : 1551 – 5 . 2003.
212. Hassan S. S., Romero R ., Berry M. S.Patients with an ultrasonographic cervical length < 15 mm have nearly a 50 % risk of early spontaneous preterm delivery .
Detroit , Michigan .Am J Obstet Gynecol; 182 : 1458 – 67 . 2000.
213. Hatjis CG,Swain M,Nelson LH, Mein PJ, Ernest JM,
Efficacy of combined administration of MgSO₄ and ritodrine in the treatment of premature labor.
Obstet. Gynecol. 1987 Mar; 69 (3Pt 1): 317-22.
- 214.Coleman FH.
Safety and efficacy of combined ritodrine and MgSO₄ for preterm labor : a method for reduction of complications
Am J. Perinatal. 1990 Oct; 7(4) : 336-9.
- 215.Richter ON, Dorn C, Van de Vondel P, Ulrich U, Schmolling J.
Tocolysis with atosiban: experience in the management of premature labor before 24 weeks of pregnancy.
Arch Gynecol Obstet. 2005 Jun ; 272(1) : 26-30.
- 216 . Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F.
Magnesium Sulfate in obstetrics , current data .
J Gyn. Obst. Biol Reprod.; 33:510-7. 2004.
217. Semczuk M.
Long- Term tocolysis – sense and nonsense of modern practice.
Med Wieku Rozwoj . 7: 137-42. 2003.
- 218 . Phupong V., Cherakorn C .
Oral Salbutamol for treatment of preterm labor.
J Med. Assoc. Thai; 87: 1012-9. 2003.
219. Elbek M., Uner B., Trak Z.
Intravaginal naproxen in preterm labour: a preliminary study.
J Obst. Gyn.; 18: 236-7. 1988.
220. B. M. Kharsiny ., A A Hoosen.
Bacterial vaginosis and lower genital tract infections in women attending outpatient clinics in tertiary institution serving a developing community.

J Obst. Lun; 17: 171-7. 1997.

221. Perni SC., Vardhanas A., Korneeva I.

Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticus in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome.

Am J Obst. Gyn; 191: 1382-6. 2004.

222. Bytontiene E., Romero R.

Induction of premature labor and delivery by allergic reaction by histamineH1 receptor antagonist.

Am J Obst. Gyn; 191: 1356-61. 2004.

223. Shim SS., Romero R.

Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes .

Am J Obst. Gyn; 191: 1339-45. 2004.

224. Genc M R., Onderdouw A B.

Polymorphism in intron 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene , local midtrimester cytokine response to vaginal flora , and subsequent preterm birth.

Am J Obst. Gyn; 191: 1324-30. 2004.

225. Meis PJ., Aleman A.

Progesterone treatment to prevent preterm birth.

Drugs; 64: 2463-74. 2004.

226. Nukui T., Day RD., Sims CS.

Maternal newborn GSTT 1 null genotype contributes to risk of preterm , low birthweight infants.

Pharmacogenetics; 14: 569-76. 2004.

227. Lawson CC., Schnorr TM., Whelan EA.

Paternal occupational exposure to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin and birth outcomes of offspring : birth weight , preterm delivery , and birth defects.

Environ Health Perspect ; 112: 1403-8. 2004.

228. Bisits A., Madsen G., Knox M,

The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor.

Am J Obst. Gyn; 191: 683-90. 2004.

229. Goepfert AR., Jeffcoat MK., Andrems WW.

Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth.

Obs. Gyn; 104: 777-83. 2004.

230. Meson R., Fortunatos S J.

The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes.

J Soc. Gyn. Inv; 11: 427-37. 2004.

231.Czeizel AE., Fladung B.

Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy.

Eur. J Obst. Gyn. Repr.Biol; 116: 15763. 2004.

232.Combs CA., Mc Gune., Clark R.

Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after reterm premature rupture of membranes.

Am J Obst. Gyn; 190: 1723-8. 2004.

233.Alfirevic Z., Heath VC., Cicero S.

Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix.

Lancet; 363: 1849-53.2004.

234. Antczak- Juducka A., Sawicki W.

Comparison of cerclage and cerclage pessary in the treatment of pregnant women with incompetent cervix and threatened preterm delivery.

Gumecol POL; 74: 1029-36. 2003.

235.Guerin B., Vantier V., Boin-Gay V.

Severe neonatal hyperthyroidism which reveals a maternal Graves disease.

Ann Endocrinol; 65: 125-30. 2004.

236.Zeeman CG., Alexander JM., Leveno KJ.

The significance of antiphospholipid antibodies in pregnant women with chronic hypertension.

Am J Perinatal; 21: 275-9. 2004.

237.Kallen K.

Increased risk of perinatal / neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy.

Ultrasound Obst. Gyn; 24: 30-4. 2004.

238. Mittendorf R., Pryde PG.

Second overview of relationships between antenatal pharmacologic magnesium sulfate and neurologic outcomes in children.

J Perinat. Med; 32: 201-10. 2004.

239. Aslan H., Cud A., Ceberi A.

Neonatal outcome in pregnancies after preterm delivery for HELLP syndrome.

Gyn. Obst. Invest; 586: 96-9. 2004.

240. MC., Chen B.

- Racial and ethnic disparities in preterm birth: the role of stressful life events
Am J Obst. Gyn; 191: 691-9. 2004.
241. Savitz DA., Kanfman J S., Dole N.
Poverty, education, race and pregnancy outcome.
Ethn. Dis; 14: 322-9. 2004.
242. Kashanian M, Akbarion AR, Soltanzadeh M.
Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005 Oct ; 91(1) : 10-4.
243. Sawdy RJ, Groom KM, Bennett PR.
Experience of the use of nimesulide, a cyclo-oxygenase -2 selective prostaglandin synthesis inhibitor, in the prevention of preterm labour in 44 high-risk cases.
J. Obstet. Gynaecol. 2004 Apr.; 24 (3) : 226-9.
244. Berg J, Lindberg B.S.
Caesarean section in premature delivery.
Gynecol Obstet. Invest . 1980 ; 11(2) : 95-101.
245. Brown Z.A , Benedetti J, Selke S , Ashley E, Watts D.H , Corey L.
Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor.
Obst. Gynecol. 1996 Apr. 87 (4) : 483-8.
246. Nwaesei C.G , Young D.C , Byrne J.M , Vincer M.J , Sampson D , Evans J.R , Allen A.C , Stinson D.A.
Preterm birth at 23 to 26 weeks gestation: is active obstetric management justified?
Am J Obstet. Gynecol. 1987 Oct.; 157: 890-7.
247. Valls i Soler A , Paramo Andres S , Fernandez-Ruano B , Grupo Colaborativo Espanol Sulfactante.
Prenatal corticosteroid and early surfactant therapy in infants born at $\leq$ 30 weeks gestation.
An Pediatr (Barc). 2004 Aug.; 61 (2): 118-23.
248. Lisawa J , Pietrasik D , Zwolinski J , Gierowska- Bogusz B , Lewandowski L , Chazan B.
Intraamniotic surfactant supply as RDS prevention.
Med. Wiekn Rozwoj. Jul-Set.; 7 (3 suppl 1): 255-60.
249. Kolatat T, Vanprapar N , Thitadilok W.
Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors.
J Med. Assoc. Thai. 2000 Sep; 83(9) : 1039-44.
250. London J.A , Groom K.M , Bennett P.R.
Prostaglandin inhibitors in preterm labour.

- Best Pract. Res. Clin Obstet. Gynaecol. 2003 Oct; 17(5) : 731-44.
251. Morales W.J , Diebel N.D , Lazar A.J , Zadrozny D .
The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes.
Am J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 591-595.
252. Pinborg A.
IVF/ ICSI twin pregnancies: risks and prevention .
Hum Reprod. Update. Nov.-Dec.; 11(6): 575-93 , Epub. 2005 Aug. 25.
253. Sadler L , Saftlas A , Wang W , Exeter M , Whittaker J , McCowan L.
Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery.
JAMA , 2004 May 5; 291(17) : 2100-6.
254. Faber R , Ruckhaberle K.E , Robel R.
Comparison of Doppler ultrasound assessment of uteroplacental-fetal perfusion in normal pregnancies and in those with threatened premature labor.
Zentralbl Gynakol. 1993; 115(1): 27-32.
255. Rosso P , Winick M .
A new systematic approach based on the clinical and Biochemical characteristics of the conditions.
J Perinatal Med. 1974 , 2 : 147.
256. Messini I , Malamitsi – Puchner A , Hadjigeorgiou E , Lolis D and Nikolopoulos D.(1982).
Perinatal complications in elderly primigravidae.
Padiat. Padol. 17: 597-602, 1982.
257. Carlan SJ , O'Brien WF , Parsons MT , Unse JJ.
Preterm premature rupture of membranes : a randomized study of home versus hospital management.
Obstet Gynecol 1993 , 81; 61-4.
258. Volpe J.J .
Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology , and pathogenesis.
Semin Pediatr Neurol. 1998 ; 5: 135-151.
259. Αγαθοκλής Σουρούβαλης .
Πρόωρος τοκετός , ως ενδήλωση του συνδρόμου της φλεγμονώδους απάντησης .
Εκδόσεις ΚΑΦΚΑΣ , ISBN ;960- 87989-9-X;2004.
260. Nassal N , Sullivan EA , Lancaster P , Day P.
Australian's mothers and babies 1998.

AIHW Cat. No PER 15 .Sydney : Australian institute of Health and Welfare
National Perinatal StatisticsUnit (Perinatal Statistics Series 10).

261. Bueker P .

Is there an indirect effect of European prenatal care policies on preterm birth.
Prenat. Neonat. Med.1998 ; 3: 144-145.

262. Kiely J.L.

What is the population – based risk of preterm birth among twins and other multiples .

Clin.Obstet. Gynecol.1998; 41 : 3-11.

263. Cooke R.W .

Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birth weight infants 1982-1993.

Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed 1999 ; 80: F115-F117.

264. Crowley P.

Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomizer trials 1972 to 1994.

Am J Obstet. Gynecol 1995 ; 173: 322-333.

265. Crowley P.

Antenatal corticosteroids for preterm birth .

Cochrane Database Syst. Rev.CD 000065.

266. Harding J.et al.

Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes .

Am J. Obstet. Gynecol. 2001; 184: 131-139.