

**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ**  
**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**  
**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**



**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΑΤΡΑΝΙΤΣΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ**

**ΘΕΜΑ: «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ, ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ  
ΚΑΙ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ»**

**ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ: Dr. ΗΛΙΑΣ ΚΑΤΣΙΚΗΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018**

**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΑΤΡΑΝΙΤΣΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ**

**ΘΕΜΑ: «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ, ΑΜΝΙΑΚΟΥ  
ΥΓΡΟΥ ΚΑΙ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ»**

**ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ: Dr. ΗΛΙΑΣ ΚΑΤΣΙΚΗΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	6
1.1 Δημιουργία του πλακούντα.....	6
1.2 Δομή του πλακούντα.....	10
1.3 Λειτουργία του πλακούντα.....	11
1.4 Εμβryo-μητρο-πλακουντιακή κυκλοφορία.....	11
1.5 Ενδοκρινική λειτουργία του πλακούντα.....	13
1.6 Συστήματα μεταφοράς διαμέσου του πλακούντα.....	14
1.7 Ανοσολογικές ιδιότητες του πλακούντα.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....	16
2.1 Λειτουργίες αμνιακού υγρού.....	16
2.2 Παραγωγή αμνιακού υγρού.....	17
2.3 Σύσταση αμνιακού υγρού.....	18
2.4 Ρύθμιση παραγωγής αμνιακού υγρού.....	20
2.5 Ρύθμιση όγκου αμνιακού υγρού.....	21
2.6 Κύτταρα αμνιακού υγρού.....	22
2.7 Μέθοδοι εκτίμησης του όγκου του αμνιακού υγρού.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.....	26
4.1 Ανατομικές διαταραχές.....	26
4.1.1 Σύνδρομο εμβryo – εμβρυϊκής μετάγγισης (tfts).....	26
4.1.2 Εμφρακτό πλακούντα.....	27
4.1.3 Χοριοαγγείωμα πλακούντα.....	27
4.1.4 Αμνιακές ταινίες ρήξης.....	27
4.1.5 Οζώδης πλακούντας.....	28

4.2	Ανωμαλίες πρόσφυσης πλακούντα.....	28
4.2.1	Προδρομικός πλακούντας.....	28
4.2.2	Διεισδυτικός πλακούντας.....	34
4.3	Περιχαρακωμένος πλακούντας.....	36
4.4	Πρώρη αποκόλληση πλακούντα.....	36
4.4.1	Μορφές-συμπτωματολογία.....	37
4.4.2	Αντιμετώπιση-θεραπευτική αγωγή.....	40
4.5	Ρήξη επιχείλιου φλεβώδους κόλπου του πλακούντα.....	41
4.6	Πλακουντιακές ασβεστώσεις.....	41
4.7	Κυστικές υπόηχες περιοχές.....	42
4.8	Αγγειακά εμφρακτά.....	42
4.9	Προδρομικά αγγεία.....	43
4.10	Μη τροφοβλαστικοί πλακουντιακοί όγκοι.....	43
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ.....</b>	<b>44</b>
5.1	Υδράμνιο.....	44
5.1.1	Εμβρυϊκές ανωμαλίες.....	45
5.1.2	Εμβρυϊκός κίνδυνος.....	48
5.1.3	Θεραπεία.....	48
5.1.4	Φαρμακευτική θεραπεία.....	49
5.1.5	Παροχευτική αμνιοπαρακέντηση.....	49
5.2	Ολιγάμνιο.....	50
5.2.1	Εμβρυϊκές ανωμαλίες.....	50
5.2.2	Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR).....	51
5.2.3	Ρήξη υμένων.....	51
5.2.4	Παράταση κύησης.....	52
5.2.5	Διάγνωση.....	52
5.2.6	Κίνδυνοι.....	53
5.2.6	Θεραπεία.....	55
5.3	Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό.....	55
5.4	Χοριοαμνιωνίτιδα.....	56
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ.....</b>	<b>56</b>

6.1 Ομφαλίδα.....	56
6.1.1 Απουσία ομφαλικής αρτηρίας.....	57
6.1.2 Μονήρης ομφαλική αρτηρία.....	57
6.2 Κύστεις ομφαλίου λώρου.....	57
6.3 Ανωμαλίες πρόσφυσης.....	58
6.4 Ανωμαλίες ομφαλίου λώρου που εμποδίζουν την αιματική ροή...58	
6.4.1 Κόμβοι.....	58
6.4.2 Βρόχοι.....	58
6.4.3 Συστροφή και στένωση.....	59
6.4.4 Αιμάτωμα.....	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	60
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	62
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	63

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει σκοπό την περιγραφή και την ανάλυση της παθολογίας του πλακούντα, του αμνιακού υγρού και του ομφαλίου λώρου. Αρχικά γίνεται μια περιγραφή της δημιουργίας του πλακούντα, του αμνιακού υγρού και του ομφαλίου λώρου.

Στο 1<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται η διαδικασία της πλακουντοποίησης. Περιγράφεται λεπτομερώς η δομή και η λειτουργία του πλακούντα, καθώς και η εμβryo-μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Επιπλέον αναλύονται οι ανοσολογικές ιδιότητες του πλακούντα, η ενδοκρινική λειτουργία του και τέλος τα συστήματα μεταφοράς διαμέσου του πλακούντα.

Στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο γίνεται μια ανάλυση σχετικά με την παραγωγή και την λειτουργία του αμνιακού υγρού. Αρχικά περιγράφονται οι λειτουργίες του αμνιακού υγρού και στη συνέχεια η παραγωγή και η σύστασή του. Επιπλέον, αναλύεται η ρύθμιση του όγκου και της παραγωγής του αμνιακού υγρού, καθώς και οι μέθοδοι εκτίμησης του όγκου του αμνιακού υγρού. Τέλος, περιγράφονται τα κύτταρα που βρίσκονται στο αμνιακό υγρό.

Στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο περιγράφεται ο σχηματισμός του ομφαλίου λώρου. Επιπλέον, αναλύεται το μήκος του ομφαλίου λώρου και το κατά πόσο αυτό μεταβάλλεται με την εξέλιξη της κύησης και τέλος η παρουσία βλαστικών κυττάρων στο αίμα του ομφαλίου λώρου.

Στο 4<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναφέρεται η παθολογία του πλακούντα. Συγκεκριμένα περιγράφονται οι ανατομικές διαταραχές του πλακούντα, όπως για παράδειγμα το εμφρακτό του πλακούντα, και οι ανωμαλίες πρόσφυσής του.

Στο 5<sup>ο</sup> κεφάλαιο αναλύεται η παθολογία του αμνιακού υγρού. Περιγράφονται λεπτομερώς το υδράμνιο και το oligάμνιο, καθώς και άλλες παθολογικές καταστάσεις του αμνιακού υγρού, όπως η χοριοαμνιονίτιδα.

Στο 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο πραγματοποιείται ανάλυση της παθολογίας του ομφαλίου λώρου. Περιγράφονται με λεπτομέρεια οι ανωμαλίες πρόσφυσης του ομφαλίου λώρου, καθώς και άλλες ανωμαλίες που εμποδίζουν την αιματική ροή.

## **ABSTRACT**

The aim of the present dissertation is describing and analyzing the pathology of placenta, amniotic fluid and umbilical cord. Initially, a description of the creation of placenta, amniotic fluid and umbilical cord is made.

The first chapter analyzes the process of placentation. It describes in detail the structure and function of the placenta, as well as the embryo-matrix-placental circulation. In addition, the immune properties of the placenta, its endocrine function and finally the placenta transport systems are analyzed.

In Chapter 2 an analysis is made on the production and function of amniotic fluid. Initially describe the functions of amniotic fluid and then its production and composition. In addition, the volume and production of amniotic fluid are analyzed, as well as methods of estimating amniotic fluid volume. Finally, the cells found in the amniotic fluid are described.

The third chapter describes the formation of the umbilical cord. In addition, the length of the umbilical cord is analyzed and whether it changes with the progression of pregnancy and finally the presence of stem cells in umbilical cord blood.

The fourth chapter refers to the placenta pathology. In particular, anatomical disorders of the placenta, such as placental obstruction, and abnormalities of the placenta are described.

In chapter 5 we analyze the pathology of amniotic fluid. Hydramnios and oligohydramnios are described in detail, as well as other pathological conditions of the amniotic fluid, such as chorioamnionitis.

Chapter 6 analyzes the umbilical cord pathology. The umbilical cord abnormalities are described in detail, as well as other abnormalities that prevent blood flow.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο πλακούντας αποτελεί σχηματισμό ο οποίος εξασφαλίζει την αμφίδρομη επικοινωνία μητέρας και εμβρύου σε πολλαπλά επίπεδα (ανατομικό, ανοσοβιολογικό, ορμονικό, κυτταρικό, βιοχημικό, μοριακό), ενώ η ανάπτυξη της ενδομήτριας ζωής θα ήταν ανέφικτη χωρίς την παρουσία του. (Benirschke K, 2000)

Καθοριστικό ρόλο, επίσης, στην ανάπτυξη της ενδομήτριας ζωής έχει το αμνιακό υγρό. Το αμνιακό υγρό περιβάλλει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του. Το αμνιακό υγρό προσφέρει στο έμβρυο ένα περιβάλλον στο οποίο μπορεί να κινείται ελεύθερα και να διατηρεί σταθερή τη θερμοκρασία του. Επιπλέον αποτελεί πηγή υγρών και θρεπτικών ουσιών και προφυλάσσει το έμβρυο από ενδομήτριες λοιμώξεις. (Αντσακλής, 2008)

Τέλος, δεν θα μπορούσε να υφίσταται κύηση χωρίς την παρουσία του ομφαλίου λώρου. Ο ομφάλιος λώρος σχηματίζεται την πέμπτη εβδομάδα της κύησης και έχει ως σκοπό την προστασία των αγγείων που συνδέουν το έμβρυο με τον πλακούντα. (Αντσακλής, 2008)

Όλα τα παραπάνω συμβαίνουν σε μια φυσιολογική κύηση. Υπάρχουν όμως φορές που ο πλακούντας, ο ομφάλιος λώρος και το αμνιακό υγρό παρουσιάζουν ανωμαλίες, παθολογίες και προβλήματα και έτσι η κύηση από φυσιολογική χαρακτηρίζεται ως μια κύηση υψηλού κινδύνου.

Με βάση αυτά τα στοιχεία θα εκπονηθεί και η παρούσα πτυχιακή εργασία με τίτλο: «Παθολογία πλακούντα, αμνιακού υγρού και ομφαλίου λώρου»



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φυσιολογικός πλακούντας έχει κατά το πέρας της εγκυμοσύνης διάμετρο 15 με 20 εκατοστά και όγκο 400 με 600 ml. Υπολογίζεται ότι το μέγεθος του αυξάνει περίπου κατά 1 χιλιοστό κάθε εβδομάδα της κύησης. Έτσι λοιπόν υπολογίζεται αδρά ότι το πάχος του σε χιλιοστά θα πρέπει να είναι αντίστοιχο με αυτό της εβδομάδας εγκυμοσύνης +/- 10 χιλιοστά. (Αντσακλής, 2008)

Με αυτή τη λογική ένας τελειόμηνος πλακούντας δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 45-50 χιλιοστά. Το πάχος του πλακούντα κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί με εμφάνιση παθολογίας της κύησης. (Αντσακλής, 2008) Έτσι λοιπόν ένας λεπτός πλακούντας μπορεί να αποτελεί έμμεσο σημείο ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης, ενώ αντίθετα η πλακουντομεγαλία έχει συνδεθεί με τη συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, αναιμίας, ύδρωπα και σε σπανιότερες περιπτώσεις με την ύπαρξη κάποιας ανευπλοειδίας. Παρόλα αυτά τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επιτρέπουν με ασφάλεια τις συσχετίσεις αυτές καθώς η εκτίμηση του μεγέθους του πλακούντα είναι μια πολύπλοκη διαδικασία με μικρή αναπαραγωγιμότητα από εξεταστή σε εξεταστή. (Adams-Chapman, 2002)

Ο πλακούντας αποτελεί σχηματισμό ο οποίος εξασφαλίζει την αμφίδρομη επικοινωνία μητέρας και εμβρύου σε πολλαπλά επίπεδα (ανατομικό, ανοσοβιολογικό, ορμονικό, κυτταρικό, βιοχημικό, μοριακό), ενώ η ανάπτυξη της ενδομήτριας ζωής θα ήταν ανέφικτη χωρίς την παρουσία του. Μέσα από τη διερεύνηση των μηχανισμών της πλακουντοποίησης, καθίσταται αντιληπτό ότι ο πλακούντας δεν αποτελεί απλά ένα μεταβατικό όργανο του οποίου η χρησιμότητα περιορίζεται στο χρονικό πλαίσιο της κύησης και σταματά με την υστεροτοκία. (Αντσακλής, 2008)

Όροι όπως "μητρο-εμβρυϊκή αντίδραση" και "εμβryo-μητρο-πλακουντιακή μονάδα" αποκτούν ιδιαίτερη σημασία, καθώς υποδεικνύουν τη δυναμική ισορροπία που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της ζωής. Η πολυπλοκότητα της οργάνωσης του πλακούντα σε ότι αφορά στην αλληλεπίδρασή του με την ολότητα του οργανισμού μητέρας και κήματος μπορεί να συγκριθεί μόνο με αυτήν ανώτερων μορφολειτουργικών δομών, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα. (Benirschke K, 2000)

Με τη βασική κατανόηση της διαδικασίας εμφύτευσης και ανάπτυξης του πλακούντα που παρουσιάζεται παραπάνω, είναι πολύ πιο εύκολο να απεικονιστεί η ανάπτυξη των ανώμαλων τύπων πλακούντα. Μετά την κατανόηση της φυσιολογίας και της παθολογίας του πλακούντα ξεκινά η διερεύνηση της φυσιολογίας και κατ' επέκταση της παθολογίας του ομφαλίου λώρου.

Ο ομφάλιος λώρος εξυπηρετεί μια ζωτική λειτουργία, αλλά δυστυχώς είναι επιρρεπής σε περιτύλιξη, συμπίεση και απόφραξη. Ο ομφάλιος λώρος σχηματίζεται την πέμπτη εβδομάδα της κύησης και έχει ως σκοπό την προστασία των αγγείων που συνδέουν το έμβρυο με τον πλακούντα. Την τρίτη εβδομάδα της εμβρυογένεσης το έμβρυο συνδέεται στον πλακούντα με ένα μίσχο. Την 25<sup>η</sup> μέρα σχηματίζεται ο λεκιθικός σάκος και την 28<sup>η</sup> μέρα στο ύψος του προσθίου εμβρυϊκού τοιχώματος, ο λεκιθικός σάκος καταδύεται και σχηματίζει έναν πόρο, που περιβάλλεται από τον πρωτογενή ομφαλικό δακτύλιο. (Holbrook BD, 2013)

Το μήκος του λώρου στο τέλος της κύησης έχει αισθητές διακυμάνσεις, και τα άκρα κυμαίνονται από «καθόλου ομφάλιο λώρο» μέχρι μήκη έως 300cm. Ο κοντός ομφάλιος λώρος μπορεί να σχετίζεται με δυσμενείς περιγεννητικές εκβάσεις όπως ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου, συγγενής δυσπλασίες, αγωνιώδη τοκετό και κίνδυνο θανάτου μητέρας-νεογνού. Υπερβολικά μακρύς ομφάλιος λώρος είναι πιο πιθανό να προκαλέσει επιπλοκές όπως η πρόπτωση. (Holbrook BD, 2013) Οι παράγοντες προσδιορισμού του μήκους του ομφαλίου λώρου είναι ενδιαφέρουσες. Μελέτες σε ζώα και μελέτες παρατήρησης στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη υποστηρίζουν την ιδέα ότι το μήκος του επηρεάζεται θετικά τόσο από τον όγκο του αμνιακού υγρού όσο και από την κινητικότητα του εμβρύου. Η κληρονομικότητα είναι επίσης ένας παράγοντας. Ο ομφάλιος λώρος αναπτύσσεται σε στενή σχέση με το αμνιακό υγρό. (Budorick NE, 2001)

Το αμνιακό υγρό περιβάλλει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του. Την 12<sup>η</sup> ημέρα μετά τη γονιμοποίηση στο μεσόδερμα και κοντά στην εμβρυϊκή πλάκα σχηματίζεται μια κοιλότητα που περιβάλλεται από το αρχικό άμνιο. Η κοιλότητα αυτή γρήγορα μεγαλώνει και με τη συγχώνευση του αμνίου με τον εμβρυϊκό μίσχο και το χόριο δημιουργείται η αμνιακή κοιλότητα. Η κοιλότητα αυτή πληρούται με άσηπτο, σχεδόν άχρωμο υγρό, το αμνιακό υγρό. Από τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα που είναι κατά μέσο όρο 50 cm<sup>3</sup> φτάνει τα 400 cm<sup>3</sup> στο μέσον της εγκυμοσύνης και περίπου τα 600 cm<sup>3</sup> την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Στην τελειόμηνη εγκυμοσύνη ο μέσος όρος της ποσότητας του αμνιακού υγρού είναι 800 cm<sup>3</sup> με φυσιολογική ευρεία διακύμανση μεταξύ 400-1.500 cm<sup>3</sup>. (Albuquerque CA, 2002)

Το αμνιακό υγρό απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα μέσω της φυσιολογικής λειτουργίας της κατάποσης. Οι καταποτικές κινήσεις φαίνεται να αυξάνονται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. Η οδός αυτή ωστόσο δεν επαρκεί για να αντirroπήσει το μεγάλο ρυθμό παραγωγής του αμνιακού υγρού. Μία άλλη οδός απορρόφησης του αμνιακού υγρού είναι η διαμεμβρανώδης κατά την οποία το υγρό διαπερνάει στο αγγειακό δίκτυο της εμβρυϊκής πλευράς του πλακούντα. Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή διαδραματίζει η διαφορά στην ωσμωτική πίεση. Σε πειραματικές μελέτες υπολογίζεται ότι σε ημερήσια βάση απορροφώνται περίπου 200-500 ml με αυτό το μηχανισμό. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

# 1. ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ

## 1.1 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Το ζυγωτό, το πρώτο κύτταρο που προκύπτει από τη σύντηξη ωαρίου και σπερματοζωαρίου, πέντε ημέρες μετά τη γονιμοποίηση απαρτίζεται από 58 κύτταρα. Σε αυτήν τη φάση το κύημα καλείται βλαστοκύστη. Η βλαστοκύστη είναι η μορφή με την οποία το έμβρυο εμφυτεύεται στη μήτρα, διαδικασία η οποία αρχίζει έξι με επτά ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Στο στάδιο αυτό συμβαίνει η πρώτη διαφοροποίηση στο έμβρυο, με τη δημιουργία δύο ομάδων κυττάρων: η έσω κυτταρική μάζα ή εμβρυοβλάστη, η οποία αποτελείται από πέντε κύτταρα και από όπου θα προκύψει το έμβρυο, και η έξω κυτταρική μάζα ή τροφοβλάστη, που απαρτίζεται από 53 κύτταρα και από την οποία σχηματίζονται οι εξωεμβρυϊκές υποστηρικτικές δομές (πλακούντας και εμβρυϊκές μεμβράνες).

Εφόσον η βλαστοκύστη προσομοιάζει με κοίλη σφαίρα, η εξωτερική επένδυση αυτής είναι η τροφοβλάστη, ενώ η εμβρυοβλάστη αναπτύσσεται ως μια μάζα κυττάρων στον ένα πόλο (εμβρυϊκός πόλος) προς τα εντός της κοιλότητας αυτής της σφαίρας. Ο αντίθετος πόλος καλείται αντεμβρυϊκός. Η τροφοβλάστη εξελίσσεται σε ιστό που αποτελείται από διάφορους κυτταρικούς τύπους. Με τον όρο κυτταροτροφοβλάστη χαρακτηρίζονται τα μεμονωμένα τροφοβλαστικά κύτταρα (κύτταρα του Langhans) τα οποία ανήκουν στην κατηγορία των πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων (stem cells). (Αντσακλής, 2008)

Τα τροφοβλαστικά κύτταρα έχουν την ιδιότητά να διαφοροποιούνται σε τρεις κυτταρικές σειρές: Τη συγκυτιοτροφοβλάστη των λαχνών ή εκκριτική τροφοβλάστη, την προσδετική τροφοβλάστη και τη διεισδυτική διάμεση τροφοβλάστη. Κάθε τύπος σειράς έχει διαφορετικό ρόλο στην πλακουντοποίηση, η οποία προκύπτει από την επίδραση διαφορετικών κυτταροκινών στην αρχέγονη κυτταροτροφοβλάστη. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι κατά την εμφύτευση η τροφοβλάστη είναι κυτταροβριθέοτερη της εμβρυοβλάστης. Καταδεικνύεται έτσι ο πρωταγωνιστικός ρόλος που παίζει το τροφοβλαστικό στοιχείο για την ομαλή εμφύτευση και επιβίωση του πρώιμου εμβρύου, καθώς η τροφοβλάστη είναι ο ιστός με τον οποίο έρχεται σε επαφή αρχικά το ενδομήτριο. Η εμφύτευση υποδιαιρείται σε τέσσερις διακριτές φάσεις:

1. την εναπόθεση της βλαστοκύστης στο επιθήλιο της κοιλότητας της μήτρας,
2. την προσκόλληση της βλαστοκύστης στο επιθήλιο,
3. τη διείσδυση διαμέσου του επιθηλίου και της βασικής μεμβράνης και
4. τη διήθηση των αρτηριδίων του στρώματος. (Benirschke K, 2000)

Καθεμιά από τις φάσεις αυτές καθορίζεται από το είδος της τροφοβλαστικής κυτταρικής σειράς που αναλαμβάνει δράση. Με βάση τα προηγούμενα, η αλληλουχία των συμβάντων σηματοδοτεί την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου απέναντι στη βλαστοκύστη, η οποία καθορίζεται από ποικίλους παράγοντες. Με βάση αυτούς τους παράγοντες, η αρχική πρόσδεση της βλαστοκύστης με το ενδομήτριο είναι χαλαρή, γεγονός που αποδίδεται στις

χαλαρές διακυτταρικές συνάψεις οι οποίες αναπτύσσονται μεταξύ επιφανειακών μορίων της τροφοβλάστης με υποδοχείς των επιθήλιων κυττάρων του ενδομητρίου. (Αντσακλής, 2008)

Στη συνέχεια, υπό την επίδραση των παραγόντων υποδεκτικότητας, οι συνάψεις γίνονται ισχυρότερες, με αποτέλεσμα η βλαστοκύστη να εμφυτεύεται στέρεα μέσα στο ενδομήτριο. Αποτυχία της μετάβασης από τις χαλαρές στις ισχυρές συνάψεις οδηγεί στην αποβολή του κηήματος, πριν ακόμα γίνει αντιληπτό από τη γυναίκα ότι κυοφορεί. Ο τροφοβλαστικός κυτταρικός πληθυσμός που ευθύνεται για τα παραπάνω φαινόμενα είναι η προσδετική τροφοβλάστη, η οποία δημιουργεί στήλες αγκυροβόλησης της βλαστοκύστης στη μήτρα. Το σύστημα της L-σελεκτίνης φαίνεται να πρωταγωνιστεί στο πλαίσιο των χαλαρών συνδέσεων, ενώ ένα ειδικό μόριο επιφάνειας της προσδετικής τροφοβλάστης του τύπου της ινωδονεκτίνης, που ονομάζεται τροφομητρονεκτίνη (TUN) φαίνεται ότι δημιουργεί στέρεες συμφύσεις μεταξύ της βλαστοκύστης και του ενδομητρίου. Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) και ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (LIF) εκκρίνονται από την κυτταροτροφοβλάστη και ευνοούν την έκφραση της TUN. (Αντσακλής, 2008)

Μετά τη φάση της στερεής πρόσφυσης ακολουθεί η φάση της διείσδυσης της βλαστοκύστης σε βαθύτερα στρώματα του ενδομητρίου. Στο σημείο αυτό κυρίαρχο ρόλο παίζει η εκκριτική τροφοβλάστη, η οποία υποβάλλει το υποκείμενο ενδομήτριο σε διαδικασία αναδόμησης. Στις ουσίες που εμπλέκονται στην αναδόμηση αυτή συγκαταλέγονται παράγοντες όπως ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (uPA) και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-2, -3 και -9), ενώ η εντοπισμένη εκδήλωση του φαινομένου οφείλεται σε ρυθμιστικές κυτταροκίνες, όπως ο TGF -  $\beta$ . (Adams-Charman, 2002) Το τροφοβλαστικό κύτταρο παράγει την ορμόνη της κύησης, την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), η οποία ευθύνεται για τη μετατροπή του φυσιολογικού ωχρού σωματίου στο ωχρο σωματίο της κύησης, που αποτελεί την κύρια πηγή προγεστερόνης. (Αντσακλής, 2008) Η παραγωγή hCG αρχίζει ταυτόχρονα με την πρώτη διαφοροποίηση και την εμφάνιση της τροφοβλάστης, πριν ακόμη ολοκληρωθεί η εμφύτευση.

Παρ' όλα αυτά, η hCG είναι ανιχνεύσιμη 11 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, όταν τα επίπεδα της στον ορό του αίματος ανέρχονται στα 25 mIU/ml. Στις 60 ημέρες φθάνει στη μεγαλύτερή της τιμή, που είναι 100.000 mIU/ml, ενώ κατέρχονται στο ήμισυ στις 130 ημέρες. Υπό την επίδραση της hCG αλλά και του cAMP τα μονοκύτταρα κύτταρα Langhans διαιρούνται και αυξάνονται. Τα κύτταρα αυτά τελικά συντήκονται και σχηματίζουν την πολυκύτταρη εκκριτική συγκυτιοτροφοβλάστη. (Αντσακλής, 2008) Στο πλαίσιο της διαφοροποίησης, ορισμένα ενδοκυττάρια οργανίδια και πυρήνες της στιβάδας αυτής αποπίπτουν και εσωκλείονται σε τμήματα του συγκυτίου (συγκυτιακοί κόμβοι), τα οποία στη συνέχεια εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία, εφόσον έχουν εκφυλιστεί προηγουμένως. Έτσι, την 8η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση η μερικώς εμφυτευμένη βλαστοκύστη αποτελείται από την κεντρικά τοποθετημένη εμβρυοβλάστη και από την περιβάλλουσα τροφοβλάστη. Η τροφοβλάστη αποτελείται από ένα εσωτερικό κυτταροτροφοβλαστικό στρώμα και από ένα εξωτερικό συγκυτιοτροφοβλαστικό. Η βλαστοκύστη έχει εμφυτευθεί πλήρως στο ενδομήτριο τη 12η ημέρα με την επενέργεια μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών, ενώ το σημείο διαμέσου του οποίου έχει εισχωρήσει στο ενδομήτριο επουλώνεται και καλύπτεται αρχικά από πήγμα ινώδους και στη συνέχεια από ενδομητρικό επιθήλιο. (Becroft DM, 2004)

Ορισμένες φορές το σημείο εισόδου δεν συγκλείεται, οπότε αιμορραγεί, γεγονός που εμφανίζεται κλινικό ως σταγονοειδής κολπική αιμόρροια (φαινόμενο Hartman). Θεμελιώδη ρόλο στην εμφύτευση και στη δημιουργία του πλακούντα, εκτός από την τροφοβλάστη, διαδραματίζει και το ενδομήτριο. Η δομή και η λειτουργία του ενδομητρίου μεταβάλλονται, ώστε να προσαρμοστούν στο περιβάλλον της κύησης, στο πλαίσιο μίας διαδικασίας που καλείται φθαρτοειδής αντίδραση ή φθαρτοποίηση. Μετά την ωοθυλακιωρηξία (14η ημέρα σε ένα φυσιολογικό κύκλο 28 ημερών), το ενδομήτριο βρίσκεται στην εκκριτική ή ωχρινική φάση υπό την επίδραση της προγεστερόνης. Το εκκριτικό ενδομήτριο προσομοιάζει στη μορφή που αυτό λαμβάνει κατά τη κύηση. Τη 19η ημέρα του κύκλου το ωχρό σωματίο αρχίζει να εκφυλίζεται, εφόσον δεν επιτευχθεί κύηση, ενώ τα επίπεδα της προγεστερόνης πέφτουν και το ενδομήτριο περνά στην αιμορραγική φάση, σηματοδοτώντας έτσι την έμμηνο ρύση.

Αντιθέτως, εάν η γονιμοποίηση είναι επιτυχής, η hCG που παράγεται από την τροφοβλάστη παρατείνει την έκκριση της προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο η οποία διατηρεί το ενδομήτριο στην εκκριτική φάση, καθιστώντας το υποδεκτικό στην εμφύτευση της βλαστοκύστης. Η παραγωγή της προγεστερόνης εξακολουθεί να γίνεται από το ωχρό σωματίο (ωχρό σωματίο της κύησης) μέχρι την 11<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> εβδομάδα, οπότε και αναλαμβάνει ο πλακούντας την αποκλειστική παραγωγή της. (Αντσακλής, 2008) Η φθαρτοποίηση αφορά αρχικά μόνο στο σημείο της εμφύτευσης, αλλά επεκτείνεται αργότερα σε όλο το ενδομήτριο. Ιστολογικά, ο φθαρτός, η μορφή δηλαδή που λαμβάνει το ενδομήτριο κατά την κύηση, διαιρείται σε τρεις στιβάδες: τη συμπαγή επιπολής στιβάδα, την επιμήκη διάμεση στιβάδα και τη μεθοριακή, η οποία βρίσκεται σε επαφή με το μυομήτριο. Τα φθαρτικά κύτταρα έχουν χαρακτηριστική πολυγωνική μορφολογία και πληρούνται από γλυκογόνο και λιπίδια. Οι ατρακτοειδείς ινοβλάστες του στρώματος διαφοροποιούνται σε παχιά εκκριτικά κύτταρα, καθιστώντας τον μεσοκυττάριο χώρο οίδηματώδη και πλήρη ουσιών, όπως είναι η ινωδονεκτίνη και η λαμινίνη, μόρια θεμελιώδη για την εμφύτευση. Ο φθαρτός χαρακτηρίζεται επίσης από αγγειοβρίθεια και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Η φθαρτοποίηση αφορά στο σύνολο του ενδομητρίου και αποτελεί διαδικασία χαρακτηριστική των ειδών που ο πλακούντας είναι αιμοχοριακός.

Ανάλογα με την εντόπιση στο ενδομήτριο, διακρίνουμε:

α. τον βασικό φθαρτό, που είναι το τμήμα του φθαρτού στο οποίο αρχικά λαμβάνει χώρα η εμφύτευση και το οποίο εντοπίζεται στον εμβρυϊκό πόλο της βλαστοκύστης,

β. τον θυλακοειδή φθαρτό, που είναι το τμήμα του φθαρτού το οποίο επαλείφει τη ρωγμή που προκαλείται κατά την εμφύτευση της βλαστοκύστης και το οποίο εντοπίζεται στον αντεμβρυϊκό πόλο και

γ. τον τοιχωματικό φθαρτό, που αποτελεί το υπόλοιπο ενδομήτριο. Με την εξέλιξη της κύησης, τόσο η εμβρυοβλάστη όσο και η τροφοβλάστη αυξάνονται και διαφοροποιούνται. (Benirschke K, 2000) Καθώς αυξάνεται το έμβρυο δημιουργούνται κενотоπιώδεις χώροι εντός του συγκυτίου, λόγω αδυναμίας πολλαπλασιασμού της συγκυτιοτροφοβλάστης, ενώ η πολλαπλασιαζόμενη κυτταροτροφοβλάστη δημιουργεί περιφερικές προσεκβολές προς τη συγκυτιοβλάστη.

Η διαδικασία αυτή δίνει γένεση στις πρωτογενείς λάχνες (αρχή της 3<sup>ης</sup> εβδομάδας) οι οποίες αποτελούνται από ένα κυτταροτροφοβλαστικό μίσχο και από ένα συγκυτιοτροφοβλαστικό περίβλημα κατά κύριο λόγο στον εμβρυϊκό πόλο. Στο στάδιο αυτό η τροφοβλάστη δημιουργεί μία κοιλότητα (χοριακή κοιλότητα ή εξωεμβρυϊκό κοίλωμα) μέσα στην οποία "πλέει" το έμβρυο. Μεταξύ του εμβρύου και της τροφοβλάστης, υπάρχει μοναδική σύνδεση μέσω του συνδετικού μίσχου, ο οποίος αποτελείται από μεσοδερματικά εμβρυϊκά κύτταρα, που εκπορεύονται από το σπλαχνικό μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού, δημιουργώντας αργότερα τον ομφάλιο λώρο. (Αντσακλής, 2008) Κατά τη διάρκεια της 3<sup>ης</sup> εβδομάδας, τα μεσοδερμικά εμβρυϊκά κύτταρα (αγγειοβλάστες) εισέρχονται στις πρωτογενείς λάχνες, οπότε αυτές μετασχηματίζονται σε δευτερογενείς λάχνες.

Ταυτόχρονα, η συγκυτιοτροφοβλάστη διατείνεται, οι κενοτοπιώδεις χώροι της πλημμυρίζουν με μητρικό αίμα και ονομάζονται μεσολάχνιοι χώροι. Η πλήρωση των μεσολάχνιων χώρων με αίμα στη φάση αυτή είναι παθητική, ενώ η μόνιμη αιμάτωση του πλακούντα γίνεται με τον σχηματισμό των ελικοειδών αρτηριδίων. Μέχρι το τέλος της 3<sup>ης</sup> εβδομάδας, οι αγγειοβλάστες διαφοροποιούνται σε ερυθροκύτταρα (αιματικά νησίδια) και σε ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται τριχοειδή της τριτογενούς λάχνης, διαμέτρου 0,4mm και μήκους 2-3mm. Το επόμενο στάδιο στη διαδικασία της πλακουντοποίησης αφορά την επικοινωνία των ελικοειδών αρτηριδίων με τους μεσολάχνιους χώρους και την εγκατάσταση της εμβryo-μητρο-πλακουντιακής αιματικής κυκλοφορίας, για την οποία σημαντικό ρόλο παίζουν τα κύτταρα της διεισδυτικής τροφοβλάστης. Τα κύτταρα αυτά μέσω πρωτεολυτικής δράσης, η οποία ευοδώνεται από τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (uPA) και ρυθμίζεται από τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1), εισχωρούν βαθιά μέσα στο ενδομήτριο και αντικαθιστούν το ενδοθήλιο που επενδύει τα ελικοειδή αρτηρίδια. (Benirschke K, 2000)

Η διαδικασία αγγειακής αναδόμησης των ελικοειδών αρτηριδίων καλείται ψευδοαγγειογένεση, ενώ τα διεισδυτικά τροφοβλαστικά κύτταρα που επαλείφουν πλέον τα αγγεία διαφοροποιούνται από επιθηλιακά σε ενδοθηλιακά. Η μετατροπή των ελικοειδών αρτηριδίων σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου και μικρών αντιστάσεων εξασφαλίζει επαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, δημιουργώντας ταυτόχρονα ιδανική οδό αποβολής των τοξικών μεταβολικών προϊόντων του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η διαδικασία της ψευδοαγγειογένεσης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την ανάπτυξη του αιμοχοριακού πλακούντα του ανθρώπου, όπου το αίμα από τη μητρική κυκλοφορία εισέρχεται κατ' ευθείαν στην εμβρυϊκή (μεσολάχνιοι χώροι, αγγεία των λαχνών και του ομφαλίου λώρου) χωρίς να παρεμβάλλεται άλλο αγγειακό δίκτυο με υψηλότερες αντιστάσεις, όπως γίνεται στον ενδοθηλιοχοριακό πλακούντα των αιλουροειδών και στον επιθηλιαχοριακό πλακούντα των μηρυκαστικών.

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF), ο οποίος παράγεται από την εκκριτική τροφοβλάστη, μεσολαβούν στη ρύθμιση της ψευδοαγγειογένεσης. (Αντσακλής, 2008) Ποικίλες παθολογικές καταστάσεις της κύησης και ο πρόωρος τοκετός φαίνεται ότι έχουν κοινό παθογενετικό υπόβαθρο και αποδίδονται σε αποδιοργάνωση της διαδικασίας της ψευδοαγγειογένεσης. Το υποστηρικτικό σύστημα των εξωεμβρυϊκών δομών λαμβάνει την τελική του διαμόρφωση,

εφόσον εξασφαλιστεί η επαρκής αιματική παροχή. (Benirschke K, 2000) Έτσι, στον εμβρυϊκό πόλο οι αναπτυσσόμενες λάχνες (λαχνωτό χόριο) μαζί με τον υποκείμενο βασικό φθαρτό συναποτελούν τον πλακούντα. Στον αντεμβρυϊκό πόλο οι λάχνες εκφυλίζονται και μέχρι τον 3<sup>ο</sup> μήνα η πλευρά αυτή του χορίου καθίσταται λεία (λείο χόριο). Το λείο χόριο συντήκεται με τον αμνιακό υμένα επί τα εντός και με τον θυλακοειδή φθαρτό επί τα εκτός, διαμορφώνοντας έτσι μια ενιαία μεμβράνη που καλύπτει το έμβρυο. Η μεμβράνη αυτή είναι σημαντική, καθώς η ρήξη της σηματοδοτεί την έναρξη του τοκετού.

Μετά τη σύντηξη των μεμβρανών δημιουργείται μία ενιαία κοιλότητα μέσα στην οποία αναπτύσσεται το έμβρυο, η οποία ονομάζεται αμνιακή κοιλότητα και είναι πλήρης αμνιακού υγρού. Το μόνο τμήμα του χορίου που παραμένει λειτουργικό είναι το λαχνωτό χόριο. Ο μητρο-πλακουντιακός αιματικός φραγμός, ενώ στην αρχή της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας σχηματίζεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, την κυτταροτροφοβλάστη, τα μεσοδερμικά κύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο, στις λειτουργικές λάχνες σταδιακά μεταπίπτει μέχρι τον 4<sup>ο</sup> μήνα σε ηθμό, αποτελούμενο μόνο από συγκυτιοτροφοβλάστη και ενδοθήλιο. Ο σχηματισμός αυτός έχει ιδιαίτερη σημασία για την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας καθώς επίσης και για την εκτέλεση των λειτουργιών του πλακούντα. (Αντσακλής, 2008)

## 1.2 ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας λαμβάνει την τελική του μορφή μέχρι την 50<sup>η</sup> ημέρα από τη γονιμοποίηση. Στην εμβρυϊκή πλευρά αφορίζεται από το χοριακό πέταλο, ενώ στη μητρική πλευρά από το βασικό φθαρτικό πέταλο. Η διαδικασία της ψευδοαγγειογένεσης αναστέλλεται εφόσον έχει εξασφαλιστεί επαρκής αιματική ροή με τη δημιουργία 40-60 ελικοειδών αρτηριδίων της μήτρας, εκ των οποίων 12-15 χαρακτηρίζονται ως μείζονα.

Η παλμική αρτηριακή πίεση του αίματος που αναβλύζει από κάθε μείζον αρτηρίδιο απωθεί το χοριακό από το φθαρτικό πέταλο. Έτσι, καθώς τα δύο πέταλα αφίστανται, σχηματίζεται ένας αριθμός διαφραγμάτων, τα οποία ξεκινούν από το φθαρτικό πέταλο και προβάλλουν εντός των μεσολάχνιων χώρων, χωρίς να παρεμποδίζουν τη μεταξύ τους επικοινωνία, ολοκληρώνοντας την τελική διαμόρφωση του πλακούντα με τη δημιουργία των κοτυληδόνων. (Αντσακλής, 2008)

Μέχρι τη 225<sup>η</sup> ημέρα μορφοποιούνται 10-12 μεγάλες κοτυληδόνες, στον κεντρικό μεσολάχνιο χώρο των οποίων προσάγεται αίμα από ίσο αριθμό κύριων ελικοειδών αρτηριδίων. Πολυάριθμα μητρικά φλεβίδια απάγουν το αίμα από τους μεσολάχνιους χώρους, καθώς ο πλακούντας στερείται απαγωγού φλεβικού συστήματος. Μετά τη 225<sup>η</sup> ημέρα παύει ο τροφοβλαστικός κυτταρικός πολλαπλασιασμός ωστόσο, ο πλακούντας ακολουθεί την αύξηση της κύησης μέσω κυτταρικής υπερτροφίας. Στο τέλος της κύησης, ο πλακούντας έχει δισκοειδές σχήμα με διάμετρο 15-25 cm, πάχος 3 cm και βάρος 500-600 g. Στη μητρική του όψη είναι εμφανείς 15-20 μείζονες και ελάσσονες κοτυληδόνες, οι οποίες καλύπτονται από λεπτό πέταλο βασικού φθαρτού. (Benirschke K, 2000) Η αρχική θέση του πλακούντα μπορεί να μεταβληθεί μέχρι την 30<sup>η</sup> εβδομάδα, ιδίως αν αυτός προσφύεται κοντά στον τράχηλο, λόγω τροποποίησης της διεισδυτικότητας της τροφοβλάστης. Στην εμβρυϊκή επιφάνεια ο

πλακούντας καλύπτεται από το χοριακό πέταλο, ενώ είναι ορατά τα χοριακά αγγεία τα οποία συγκλίνουν στον ομφάλιο λώρο. Η εκβολή του ομφαλίου λώρου συνήθως είναι έκκεντρη ή σπανιότερα παραχίλια, ενώ η υμενώδης πρόσφυση της ομφαλίδος, δηλαδή η εκπόρευση του λώρου από τους υμένες είναι πολύ σπάνια. (Αντσακλής, 2008)

### **1.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

Ο πλακούντας έχει ένα δυναμικό ρόλο στην επιβίωση και την ανάπτυξη του εμβρύου, γεγονός που εκφράζεται μέσω των πολλαπλών λειτουργιών του:

1. Εξασφαλίζει τη συνέχεια της μητροεμβρυϊκής κυκλοφορίας και, διαμέσου αυτής την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών προς το έμβρυο αλλά και την αποβολή μεταβολικών προϊόντων του εμβρύου προς τη μητρική κυκλοφορία.
2. Έχει δράση ενδοκρινούς αδένα, λειτουργία ιδιαίτερα σημαντική για την ορμονική υποστήριξη της κύησης.
3. Χαρακτηρίζεται από υψηλό μεταβολικό ρυθμό, ενώ ταυτόχρονα συνιστά τον ηθμό, διαμέσου του οποίου φιλτράρονται φάρμακα, τοξίνες και παθογόνα (στοιχεία) της μητρικής κυκλοφορίας.
4. Συμμετέχει στην ανοσοβιολογική ρύθμιση του ενδομητρίου περιβάλλοντος και στη διεργασία των μηχανισμών ανοσοτροποποίησης, μέσω των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας "αναγνωρίζει" το έμβρυο και δεν το απορρίπτει. (Αντσακλής, 2008)

### **1.4 ΕΜΒΡΥΟ-ΜΗΤΡΟ-ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ**

Τα τριχοειδή της λάχνης, τα ελικοειδή αρτηρίδια και οι μεσολάχινοι χώροι αποτελούν τις τρεις συνιστώσες της δομικής μονάδας της εμβρυο-μητρο-πλακουντιακής κυκλοφορίας. Το μητρικό αίμα μέσω των έσω λαγονίων αρτηριών φθάνει στις μητριαίες αρτηρίες και από εκεί κατανέμεται στα ελικοειδή αρτηρίδια με πίεση 60-70mm Hg. Από τα ελικοειδή αρτηρίδια το αίμα διοχετεύεται προς τις μεσολάχιες αιματολίμνες (μέση πίεση 20 mm Hg). Ανάλογα με τη θέση της μητέρας, τις εμβρυϊκές κινήσεις και το φυσικό stress, η πίεση των μεσολάχιων χώρων κυμαίνεται από 10 mm Hg έως 30 mm Hg, αντικατοπτρίζοντας αντίστοιχες μεταβολές στην εμβρυϊκή παροχή. Από την άλλη πλευρά, ο τόνος του αγγειακού δικτύου παίζει καθοριστικό ρόλο στην άρδευση του πλακούντα.

Έτσι, τα τελικά ελικοειδή αρτηρίδια κατά την είσοδό τους στους μεσολάχιους χώρους χάνουν τις ελαστικές τους ιδιότητες, επειδή τα ψευδοενδοθηλιακά κύτταρα που τα επενδύουν δεν μπορούν να συσπαστούν όπως τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται τη βελτίωση της αιμάτωσης της πλακουντοεμβρυϊκής μονάδας, με τη δημιουργία μηχανισμού αντλίας γύρω από το τοίχωμα των ελικοειδών αρτηριδίων κατά την περίοδο των ρυθμικών συστολών της μήτρας πριν από τον τοκετό (συστολές Braxton-Hicks). Κατά τη διάρκεια των συστολών Braxton-Hicks τα φλεβίδια συνθλίβονται, ενώ τα αρτηρίδια με το παχύτερο τοίχωμα παραμένουν βατά, με αποτέλεσμα οι μεσολάχινοι χώροι



να πληρούνται με αίμα, χωρίς να υπάρχει φλεβική ροή. Κατά τη χάλαση του μυομητρίου αποκαθίσταται η φλεβική αποχέτευση, ενώ η αρτηριακή παροχή γίνεται μεγαλύτερη. (Αντσακλής, 2008) Επομένως, η ολική παροχή προς τον πλακούντα παραμένει σχετικά σταθερή, με εξαίρεση την κορύφωση των μητρικών συστολών (διάρκεια έως και 1 min), οπότε η μητροπλακουντιακή ροή πρακτικά διακόπτεται.

Αντίθετα, οι τετανικές συστολές στερούν από τα ελικοειδή αρτηρίδια την επαναπλήρωση με αίμα, οδηγώντας σε σχετική ισχαιμία και εμβρυϊκή υποξία. Η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων των ελικοειδών αρτηριδίων ευθύνεται για την ακατάσχετη αιμορραγία μετά τον τοκετό σε περίπτωση ατονίας της μήτρας. Η σύνδεση του πλακούντα με το έμβρυο γίνεται μέσω του ομφαλίου λώρου. Οι μεσολάχιοι χώροι του ώριμου πλακούντα περιέχουν 150 ml αίμα, το οποίο ανανεώνεται 3-4 φορές το λεπτό, καθ' όσον η αιματική παροχή στον πλακούντα ανέρχεται σε 400-600 mL/min. Οι λειτουργικές λάχνες έχουν αποκλειστικά την ικανότητα ανταλλαγής των κυκλοφορούντων μορίων, επειδή σε αυτές ο μοναδικός ιστός που παρεμβάλλεται μεταξύ των εμβρυϊκών αγγείων και των μεσολάχιων χώρων είναι η συγγυτιοτροφοβλάστη. (Benirschke K, 2000)

Έτσι, όταν η εμβρυϊκή καρδιά αρχίζει να πάλλεται την 4<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία έχει ήδη εγκατασταθεί. Τα τελικά στελέχη των ομφαλικών φλεβιδίων ανευρίσκονται εντός της λάχνης, τα οποία οδηγούν σε μεγαλύτερα αγγεία, που εκβάλλουν τελικά στην ομφαλική φλέβα. Τα φλεβίδια παραλαμβάνουν το αίμα από τους μεσολάχιους χώρους και το διοχετεύουν στην ομφαλική φλέβα, η οποία μεταφέρει αίμα με υψηλό κορεσμό οξυγόνου (περίπου 80%) από τον πλακούντα στο έμβρυο. Η ομφαλική φλέβα διακλαδίζεται και εισέρχεται στο εμβρυϊκό ήπαρ, ενώ ένας μικρός κλάδος παρακάμπτει το ήπαρ και εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα ως φλεβώδης πόρος. Στη συνέχεια το αίμα τροφοδοτεί τον δεξιό κόλπο και έπειτα, μέσω του ωοειδούς τρήματος, μεταβαίνει στον αριστερό κόλπο και στην αριστερά κοιλία, απ' όπου τελικά εξωθείται προς την ανιούσα αορτή, το αορτικό τόξο και την κατιούσα αορτή του εμβρύου. Από εκεί το αίμα τροφοδοτεί τα σπλάγχνα και τα άκρα του εμβρύου. Το αίμα από την κεφαλή και τα άνω άκρα διοχετεύεται διαδοχικά προς την άνω κοίλη φλέβα, τον δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και, μέσω της τριγλώχινος, στο στέλεχος της πνευμονικής. Ένα μικρό ποσοστό (8-10%) μεταβαίνει στην πνευμονική κυκλοφορία για να καλυφθούν οι ανάγκες του πνευμονικού παρεγχύματος.

Ο κυριότερος όγκος αίματος μεταβαίνει από την πνευμονική αρτηρία μέσω του αρτηριακού πόρου (βοτάλλειος) κατευθείαν στη κατιούσα αορτή. (Αντσακλής, 2008) Το αίμα του εμβρύου ανανεώνεται απαγόμενο μέσω των υπογάστριων αρτηριών στις ομφαλικές αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται εντός του ομφαλίου λώρου και εκβάλλουν στους μεσολάχιους χώρους του πλακούντα. Με το πρώτο κλάμα του νεογνού, που υποδηλώνει και την πρώτη αναπνοή του, επέρχονται τέτοιες μεταβολές των πιέσεων, ώστε παύουν να ισχύουν οι κυκλοφορικές παρακάμψεις. Έτσι, καθώς το πρωτογενές διάφραγμα πιέζεται πάνω στο δευτερογενές, το ωοειδές τρήμα υφίσταται λειτουργική σύγκλειση, η οποία στους περισσότερους ανθρώπους μεταπίπτει σε ανατομική σύγκλειση, εντός του πρώτου έτους της ζωής. Ο βοτάλλειος πόρος αποφράσσεται λόγω σύσπασης του μυϊκού χιτώνα, ενώ μετά τον τρίτο μήνα αντικαθίσταται από ινώδη συνδετικό ιστό που αντιστοιχεί στον αρτηριακό

σύνδεσμο. Ταυτόχρονα, αποφράσσεται και το περιφερικό τμήμα των ομφαλικών αρτηριών, το οποίο υφίσταται ινώδη εκφύλιση και μετατρέπεται στον πλάγιο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο. Η ομφαλική φλέβα και ο φλεβώδης πόρος επίσης αποφράσσονται, σχηματίζοντας τον στρογγυλό σύνδεσμο του ήπατος και τον φλεβώδη σύνδεσμο, αντίστοιχα. (Benirschke K, 2000)

## 1.5 ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Μετά τη 42<sup>η</sup> ημέρα ο πλακούντας αναλαμβάνει τον κύριο ρόλο στην παραγωγή των στεροειδών ορμονών, διαδικασία η οποία αρχίζει με τον σχηματισμό της τροφοβλάστης, συνεισφέροντας στη μεταφορά και εμφύτευση της βλαστοκύστης. Τα στεροειδή είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου ήδη από την 7<sup>η</sup> εβδομάδα και μέχρι τον τοκετό, ενώ η κύρια πηγή μέχρι την 11<sup>η</sup> -12<sup>η</sup> εβδομάδα είναι το ωχρό σωματίο της κύησης. Σε κάθε περίπτωση, το έμβρυο και ο πλακούντας δρουν αρμονικά να την παραγωγή στεροειδών ορμονών οι οποίες ελέγχουν την ενδομήτρια ανάπτυξη, την ωρίμαση των ζωτικών οργάνων, ακόμα και την ίδια τη διαδικασία του τοκετού. (Αντσακλής, 2008)

Η λειτουργία του πλακούντα ως στεροειδοπαραγωγού αδένου εξαρτάται από τα κυκλοφορούντα πρόδρομα μόρια που φθάνουν από τη μητέρα και το έμβρυο μέσω της εμβryo-μητρο-πλακουντιακής κυκλοφορίας. Στον πλακούντα η χοληστερόλη μετατρέπεται σε πρεγνενολόνη και στη συνέχεια σε προγεστερόνη. Όσον αφορά στα οιστρογόνα, ο πλακούντας χρησιμοποιεί τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα ως υπόστρωμα. Το κυριότερο από αυτά είναι η θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), η οποία αποτελεί το κύριο προϊόν των εμβρυϊκών επινεφριδίων. Στον πλακούντα αφθονεί η σουλφατάση της DHEA-S, η οποία μετατρέπει την DHEA-S σε DHEA, και εκείνη με τη σειρά της μετατρέπεται σε ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη, οιστρόνη και 17 β-οιστραδιόλη. Το κυριότερο οιστρογόνο της κύησης είναι η οιστριόλη, η οποία αποβάλλεται στα ούρα, συνιστώντας το 90% των οιστρογόνων που ανιχνεύονται. Η DHEA-S υπόκειται σε 16 α-υδροξυλίωση στο εμβρυϊκό ήπαρ και στη συνέχεια η 16-OH-DHEA-S μεταφέρεται στον πλακούντα, όπου αρωματοποιείται σε οιστριόλη. Η οιστριόλη περνά στη μητρική κυκλοφορία, συνδέεται με θεικές ρίζες στο μητρικό ήπαρ και στη συνέχεια αποβάλλεται στα ούρα. (Benirschke K, 2000) Οι μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης και οιστριόλης που ανιχνεύονται κατά την κύηση υποδηλώνουν την ιδιαίτερη σημασία που έχουν για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Ο πλακούντας, εκτός από τις στεροειδείς ορμόνες, παράγει και ένα διαρκώς αυξανόμενο αριθμό πρωτεϊνικών ορμονών.

Έτσι, ενώ οι στεροειδείς ορμόνες προέρχονται από όλα τα είδη των τροφοβλαστικών κυττάρων, οι πεπτιδικές εκκρίνονται αποκλειστικά από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, η οποία για τον λόγο αυτό αποκαλείται εκκριτική τροφοβλάστη. Οι σημαντικότερες από τις πεπτιδικές ορμόνες είναι η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο (hPL), η ανθρώπινη χοριακή κορτικοτροπίνη (hCC) και πρωτεΐνες του πλάσματος που σχετίζονται με τη κύηση (PAPP-A, -B, -C και -D). Η hCG είναι γλυκοπρωτεΐνη με βιολογικές και ανοσολογικές ομοιότητες προς την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH). Η hCG εκκρίνεται από όλες τις μορφές τροφοβλαστικού ιστού, μεταξύ των οποίων η μύλη κύησης, το χοριοαδένωμα και το χοριοκαρκίνωμα. Η ανίχνευση της την 11<sup>η</sup> ημέρα από

τη γονιμοποίηση πιστοποιεί την εγκυμοσύνη. Ο ρόλος της hCG σχετίζεται με τη ρύθμιση της δράσης της τροφοβλάστης και τη διατήρηση της κύησης. Η hPL έχει ανοσολογικές και βιολογικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές της αυξητικής ορμόνης (GH). Ενδεχομένως κινητοποιεί τα μητρικά ενεργειακά αποθέματα, ώστε να εξασφαλισθεί ικανή παροχή θρεπτικών ουσιών προς το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι PAPP παράγονται από τον πλακούντα και τον φθαρτό και παίζουν ρόλο στην ψευδοαγγειογένεση, αλλά και στην ανοσοτροποποίηση που λαμβάνει χώρα στην κύηση. (Αντσακλής, 2008)

## 1.6 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο όρος πλακουντιακός ηθμός θεωρείται πλέον δόκιμος του "αιματο-μητρο-πλακουντιακού "φραγμού", έτσι με βάση αυτόν διακρίνονται τρία διαμερίσματα όπου μπορεί να βρεθεί κάθε ουσία: η μητρική κυκλοφορία, το κυτταρόπλασμα της συγκυτιοτροφοβλάστης και η εμβρυϊκή κυκλοφορία. Τουλάχιστον 5 μηχανισμοί συμμετέχουν στη μεταφορά ουσιών διά του πλακούντα, από και προς την εμβρυϊκή και μητρική κυκλοφορία. (Benirschke K, 2000) Η απλή ή παθητική διάχυση είναι η μέθοδος με την οποία ανταλλάσσονται τα αέρια ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) και μεταφέρονται απλά μόρια.

Σύμφωνα με τον νόμο του Fick, ο ρυθμός μεταφοράς στην απλή διάχυση εξαρτάται από τη διαφορά της συγκέντρωσης μίας ουσίας στο εμβρυϊκό και μητρικό πλάσμα, τη σταθερά διάχυσης και την ολική επιφάνεια διά της οποίας γίνεται η μεταφορά (μικρολάχνες των λειτουργικών χοριακών λαχνών). Καθίσταται έτσι σαφές το γιατί οι παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την αιμάτωση του πλακούντα δημιουργούν εμβρυϊκή ιστική υποξία. Η υποβοηθούμενη διάχυση αποτελεί τον κύριο τρόπο μεταφοράς της γλυκόζης, η οποία μεταφέρεται μέσω ενός υποδοχέα, που την εισάγει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ταχύτερα απ' ό τι προβλέπει η εξίσωση του Fick. Η συγκέντρωση γλυκόζης στο εμβρυϊκό πλάσμα ανέρχεται στα 2/3 της αντίστοιχης συγκέντρωσης στη μητέρα, καταδεικνύοντας την ταχεία χρήση της από τους αναπτυσσόμενους εμβρυϊκούς ιστούς. Για ουσίες όπως τα αμινοξέα και οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες, των οποίων η συγκέντρωση είναι μεγαλύτερη στο εμβρυϊκό αίμα παρά στο μητρικό, η μέθοδος μεταφοράς προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι η ενεργητική, αυτή δηλαδή της οποίας η δράση είναι συζευγμένη με ενζυμικούς μηχανισμούς που καταναλώνουν ATP. Η πινοκυττάρωση αποτελεί έναν ιδιαίτερο μηχανισμό, μέσω του οποίου διέρχονται τον πλακουντιακό ηθμό διάφορες μακρομοριακές και σύνθετες ενώσεις, όπως μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια, ανοσοσφαιρίνες, σταγονίδια λίπους και ιοί.

Τέλος, στη συγκυτιοτροφοβλάστη που επαλείφει φυσιολογικά τον πλακουντιακό ηθμό εμφανίζονται διαρροές, οπότε καθίσταται δυνατή η διέλευση ουσιών που φυσιολογικά δεν θα διέρχονταν, έως και κυττάρων, παρόλο που η κλίση υδροστατικής πίεσης έχει κατεύθυνση από το έμβρυο προς τη μητέρα. (Αντσακλής, 2008) Με τον τρόπο αυτό ευαισθητοποιείται η μητέρα σε αντιγόνα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, όπως το αντιγόνο D επί Rhesus ισοανοσοποίησης, τα οποία φυσιολογικά δεν ανταλλάσσονται μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Τα φάρμακα αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία ουσιών που μετακινούνται διά του πλακουντιακού ηθμού. Με εξαίρεση μακρομοριακές ουσίες, όπως η ινσουλίνη και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, για τις οποίες ο μητροπλακουντιακός ηθμός δρα ως αληθής

φραγμός, κάθε άλλη ουσία θα πρέπει να θεωρείται ότι ως ένα ποσοστό εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται οι εθιστικές τοξικές ουσίες, όπως η αιθυλική αλκοόλη, η νικοτίνη και τα οπιοειδή. Τα φάρμακα μεταφέρονται μέσω παθητικής διάχυσης, η οποία εξαρτάται από ποικίλες φαρμακοδυναμικές, φαρμακοκινητικές και αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την κύηση. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων λαμβάνει χώρα στον ίδιο τον πλακούντα, ενώ οι αιμοδυναμικές παράμετροι της εγκύου, όπως η αυξημένη καρδιακή παροχή και ο αυξημένος όγκος παλμού επιδρούν στη διέλευση των φαρμάκων από τον πλακούντα. (Αντσακλής, 2008)

## 1.7 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας αποτελεί το πρώτο όργανο με το οποίο έρχονται σε επαφή παθογόνα στοιχεία που δυνητικά κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα. Δεδομένης της ανοσοποιητικής ανωριμότητας του εμβρύου, ο πλακούντας παίζει σημαντικό ρόλο στη προστασία του αναπτυσσόμενου οργανισμού έναντι των εισβολέων. Οι μητρικές ανοσοσφαιρίνες IgG αποτελούν τα μοναδικά μόρια τα οποία είναι ικανά να διέρχονται τον πλακουντιακό ηθμό, προσδίδοντας έτσι στο έμβρυο μία μορφή παθητικής ανοσίας έναντι διαφόρων αντιγόνων. Παρ' όλα αυτά, ορισμένα παθογόνα στοιχεία έχουν την ικανότητα να περνούν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με ένα κίνδυνο για το έμβρυο, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Τα παθογόνα αυτά αίτια συνοψίζονται με το αρκτικόλεξο TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, CMV, Hepatitis/HIV). (Αντσακλής, 2008)

Η ιδιαίτερη ανοσολογική σημασία του πλακούντα έγκειται στην τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος η οποίο λαμβάνει χώρα κατά την κύηση. Δεδομένου ότι τα αντιγόνα του εμβρύου είναι κατά το ήμισυ πατρικής προέλευσης (αλλοαντιγόνα) θα ήταν αναμενόμενη η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας έναντι αυτών των αντιγόνων. Κάτι τέτοιο όμως δεν συμβαίνει, οπότε στην περίοδο της εγκυμοσύνης είναι προτιμότερος ο όρος ανοσοτροποποίηση. Η ανοσοτροποποίηση επιτυγχάνεται στο επίπεδο της εμβryo-μητρικής μονάδας επαφής, δηλαδή στον πλακούντα, ο οποίος, ενώ αποτελεί "δεξαμενή αλλοαντισωμάτων" τελικά συμβάλλει στην αποτροπή της απόρριψης του "εμβρυϊκού αλλομοσχεύματος". Συντελεστές της ανοσοτροποποίησης είναι τόσο τα τροφοβλαστικά κύτταρα, όσο και το ανοσολογικό μικρο-περιβάλλον του φθαρτού. (Benirschke K, 2000) Οι βασικοί άξονες της συνοψίζονται στον ρόλο συγκεκριμένων ισότυπων του μείζονος συμπλέγματος ανοσοσυμβατότητας (HLA-G και -E) στη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων του φθαρτού (dNK - κύτταρα), στο ισοζύγιο της Th1 κυτταροτοξικής και Th2 βοηθητικής ανοσίας, καθώς και στην ύπαρξη επιπρόσθετων ρυθμιστικών μηχανισμών (ρυθμιστικά T κύτταρα Treg, οξυγενάση της αίμης –HO-1). Τα αντιγόνα HLA-G και HLA-E έχουν τη μοναδική ιδιότητα να εκφράζονται μόνο στην επιφάνεια των τροφοβλαστικών κυττάρων, το εμβρυϊκό ενδοθήλιο και τα κύτταρα του αμνιακού σάκου. Στους ίδιους ιστούς απουσιάζουν τα κλασσικά μόρια του MHC, των οποίων ο ρόλος είναι η διάκριση του "ιδίου" από το "ξένο" και η καταστροφή του "ξένου". Τα dNK κύτταρα (CD56<sup>bright</sup>) έχουν διαφορετικό ανοσοφαινότυπο από τα κυτταροτοξικά κυκλοφορούντα NK κύτταρα (CD56<sup>dim</sup>).

Έτσι, η αλληλεπίδραση των HLA-G και HLA-E με τα CD56<sup>bright</sup> NK κύτταρα οδηγεί σε τροποποίηση του περιβάλλοντος ανοσίας στη μητρο-εμβρυϊκή επιφάνεια επαφής σε διαφορετικές φάσεις της κύησης, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη διεκπεραίωση καθεμιάς από αυτές. Η αστοχία των προαναφερθέντων θεωρείται ότι ευθύνεται για την πλειονότητα των καθ' ἑξίν αποβολών, που δεν μπορούν να ερμηνευθούν με άλλους μηχανισμούς. (Αντσακλής, 2008)

## **2. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

### **2.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Το αμνιακό υγρό περιβάλλει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του. Την 12<sup>η</sup> ημέρα μετά τη γονιμοποίηση στο μεσόδερμα και κοντά στην εμβρυϊκή πλάκα σχηματίζεται μια κοιλότητα που περιβάλλεται από το αρχικό άμνιο. Η κοιλότητα αυτή γρήγορα μεγαλώνει και με τη συγχώνευση του αμνίου με τον εμβρυϊκό μίσχο και το χόριο δημιουργείται η αμνιακή κοιλότητα. Η κοιλότητα αυτή πληρούται με άσηπτο, σχεδόν άχρωμο υγρό, το αμνιακό υγρό. Από τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα που είναι κατά μέσο όρο 50 cm<sup>3</sup> φτάνει τα 400 cm<sup>3</sup> στο μέσον της εγκυμοσύνης και περίπου τα 600 cm<sup>3</sup> την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Στην τελειόμηνη εγκυμοσύνη ο μέσος όρος της ποσότητας του αμνιακού υγρού είναι 800 cm<sup>3</sup> με φυσιολογική ευρεία διακύμανση μεταξύ 400-1.500 cm<sup>3</sup>. (Albuquerque CA, 2002)

1. Το αμνιακό υγρό προσφέρει στο έμβρυο ένα περιβάλλον στο οποίο μπορεί να κινείται ελεύθερα, εμποδίζοντάς το έτσι να παίρνει κατ' ανάγκη θέσεις μέσα στη μήτρα που μπορούν να προκαλέσουν παραμορφώσεις κυρίως των άκρων, προάγοντας με αυτό τον τρόπο την ομαλή ανάπτυξη του μυοσκελετικού συστήματος του εμβρύου.

2. Προφυλάσσει το έμβρυο από εξωτερικές κακώσεις και τραυματισμούς.

3. Διατηρεί τη θερμοκρασία στο περιβάλλον του εμβρύου σταθερή, με αποτέλεσμα το έμβρυο να μην σπαταλά ενέργεια για τη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας και όλος ο μεταβολισμός του να διατίθεται για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίησή του.

4. Προφυλάσσει το έμβρυο από ενδομήτριες λοιμώξεις λόγω των αντιβακτηριακών του ιδιοτήτων.

5. Αποτελεί πηγή υγρών και θρεπτικών ουσιών για το έμβρυο.

6. Προάγει την ομαλή ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος του εμβρύου και την ανάπτυξη και ωρίμαση των πνευμόνων του, προετοιμάζοντάς το έτσι για τη λειτουργία της αναπνοής αμέσως μετά τον τοκετό.

7. Συμβάλλει με την υδροστατική του πίεση στην ομαλή διαστολή του τραχηλικού στομίου την ώρα του τοκετού και τέλος

8. Παρέχει, εάν χρειαστεί, πολύτιμες πληροφορίες για την υγεία και την ωριμότητα του εμβρύου. (Αντσακλής, 2008)

## 2.2 ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Το υγρό της αμνιακής κοιλότητας είναι μητρικής και εμβρυϊκής προέλευσης. Το ότι η παραγωγή του αμνιακού υγρού δεν είναι αποκλειστικά εμβρυϊκής προέλευσης συμπεραίνεται από το γεγονός ότι υπάρχει αμνιακό υγρό σε περιπτώσεις παλίνδρομης κύησης και κενού εμβρυϊκού σάκου, όπου το έμβρυο είτε απουσιάζει είτε υπάρχουν μόνο υπολείμματα απ' αυτό.

Το αμνιακό υγρό στις αρχές της εγκυμοσύνης είναι ωσμωτικά ίσο με τον ορό της μητέρας. Από την παρατήρηση αυτή συμπεραίνεται ότι στην αρχή εγκυμοσύνης το αμνιακό υγρό είναι δυνατόν να θεωρείται ότι αποτελεί έκκριση ή υπερδιήθημα που προέρχεται ή από τη μητέρα διαμέσου των μεμβρανών ή από τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο ή τέλος από το δέρμα του εμβρύου (μέχρι την 20<sup>η</sup>-28<sup>η</sup> εβδομάδα, οπότε γίνεται κερατοποίηση των επιφανειακών του στιβάδων). (Albuquerque CA, 2002) Ακόμα και σήμερα λίγα είναι γνωστά για την παραγωγή και την κυκλοφορία του αμνιακού υγρού στην αρχή της εγκυμοσύνης. Στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης, οι κυριότερες πηγές παραγωγής του αμνιακού υγρού είναι τα ούρα του εμβρύου και οι εκκρίσεις των πνευμόνων, του στόματος και της ρινός. Οι εμβρυϊκοί νεφροί αρχίζουν να λειτουργούν περίπου στο τέλος του πρώτου τριμήνου, ενώ ούρα στην εμβρυϊκή ουροδόχο κύστη ανιχνεύονται υπερηχογραφικά από τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Το έμβρυο αποκτά την ικανότητα σύσπασης της κύστης περί την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.

Το γεγονός ότι τα παραγόμενα ούρα του εμβρύου αποτελούν την κυριότερη πηγή παραγωγής του αμνιακού υγρού στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης βασίζεται στην παρατήρηση ότι τα έμβρυα με αγενεσία νεφρών και τα έμβρυα με απόφραξη της οπίσθιας βαλβίδας της ουρήθρας εμφανίζουν ελάχιστο ή καθόλου αμνιακό υγρό μετά το μέσον του 2<sup>ου</sup> τριμήνου της κύησης. Υπερηχογραφική απεικόνιση της ουροδόχου κύστης σε τρισδιάστατο επίπεδο επιτρέπει τον υπολογισμό του ρυθμού διούρησης. Υπολογίζεται ότι ο όγκος των ούρων που παράγονται ημερησίως από ανθρώπινα έμβρυα κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της εγκυμοσύνης αντιστοιχεί στο 30% περίπου του σωματικού τους βάρους. Άλλη εστία παραγωγής αμνιακού υγρού είναι ο εμβρυϊκός αναπνευστικός σωλήνας. Οι εμβρυϊκοί πνεύμονες και η τραχεία εκκρίνουν υγρά τα οποία εισέρχονται στο αμνιακό υγρό. Στο παρελθόν, επικρατούσε η άποψη ότι ο εμβρυϊκός αναπνευστικός σωλήνας απορροφούσε το αμνιακό υγρό.

Στην πραγματικότητα, όμως, οι εμβρυϊκοί πνεύμονες των θηλαστικών υπό φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνουν καθημερινά μεγάλες ποσότητες υγρών, με ελάττωση της έκκρισης αυτής κατά την ώρα του τοκετού. Η ακριβής ποσότητα των υγρών αυτών που εισέρχονται στην αμνιακή κοιλότητα έχει μελετηθεί ελάχιστα. Σε συνθήκες, όμως, εμβρυϊκής ασφυξίας ή σοβαρού στρες οι εμβρυϊκοί πνεύμονες φαίνεται ότι απορροφούν υγρά, γεγονός το οποίο αποτελεί ενδοκρινική διαδικασία. Μετρήσεις των εκκρίσεων των εμβρυϊκών πνευμόνων σε πειραματόζωα από το 1970, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η απολίνωση της τραχείας οδηγεί σε υπερδιάταση των εμβρυϊκών πνευμόνων σε όλα τα είδη των θηλαστικών, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η έκκριση μάλλον αποτελεί φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων του εμβρύου παρά η απορρόφηση. Μια διαφορετική παρατήρηση που ενισχύει τη θεωρία αυτή αποτελείτο γεγονός ότι αν και το κεχρωσμένο αμνιακό υγρό από

μηκώνιο είναι σύνηθες φαινόμενο, η εισρόφηση μηκώνιου στους πνεύμονες του νεογνού είναι ασυνήθης. (Biggio JR, 2000) Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι εμβρυϊκοί πνεύμονες εκκρίνουν ποσότητα υγρών, τα οποία συμμετέχουν στη διαμόρφωση του όγκου του αμνιακού υγρού. Το αμνιακό υγρό, αν και δύναται να εισέρχεται στην τραχεία κατά τη διάρκεια των βραχέων επεισοδίων αναπνευστικής δραστηριότητας του εμβρύου, δεν εισέρχεται εντός των εμβρυϊκών πνευμόνων.

Λιγότερο από 1% των υγρών που εκκρίνονται είναι απαραίτητα για την έκπτυξη των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Το υπόλοιπο υγρό είτε εξέρχεται από τους πνεύμονες προς το αμνιακό υγρό είτε καταπίνεται από το έμβρυο. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η εκροή από την τραχεία λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη διάρκεια των επεισοδίων των αναπνευστικών κινήσεων του εμβρύου, και έτσι το 50% των υγρών τα οποία εξέρχονται από την τραχεία εισέρχονται στο αμνιακό υγρό. Το υγρό αυτό αποτελεί και την κύρια πηγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactants) του αμνιακού υγρού, ο οποίος χρησιμοποιείται σαν δείκτης ωριμότητας των εμβρυϊκών πνευμόνων. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έκκριση των υγρών από τους πνεύμονες διευκολύνεται από μια ενεργητική μεταφορά ιόντων χλωρίου στις αναπτυσσόμενες αναπνευστικές οδούς, ενώ τα ιόντα νατρίου και το νερό ακολουθούν παθητικά. Η διαδικασία της έκκρισης ρυθμίζεται από διάφορες ορμόνες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη, η αργινίνη, η βασοπρεσίνη και άλλες.

Επιπρόσθετα, λίγο πριν τη γέννηση, δραστηριοποιείται ένας διαφορετικός μηχανισμός επαναρρόφησης, κατά τον οποίο λαμβάνει χώρα ενεργητική μεταφορά ιόντων Na έξω από τις αναπνευστικές οδούς. Συνολικά, μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι το ήμισυ των υγρών που εκκρίνονται από τους πνεύμονες εισέρχονται στο αμνιακό υγρό, το οποίο και αντιστοιχεί σε 5% του σωματικού βάρους του εμβρύου ημερησίως. (Αντσακλής, 2008)

## 2.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Η σύσταση του αμνιακού υγρού μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία της κύησης και αντανακλά τη θέση παραγωγής του. Έτσι, αρχικά μοιάζει με το μητρικό και κατόπιν με το εμβρυϊκό πλάσμα, ενώ μετά το ήμισυ της κύησης μοιάζει με τα εμβρυϊκά ούρα που κι αυτά με τη σειρά τους μεταβάλλονται ως προς τη σύστασή τους με την πρόοδο της κύησης, αντανακλώντας την προοδευτική ωρίμανση της εμβρυϊκής νεφρικής λειτουργίας. Η ωσμωτικότητα του αμνιακού υγρού, όπως άλλωστε και των ούρων, μειώνεται από το β' τρίμηνο και το αμνιακό υγρό είναι υποτονικό σε σχέση με το εμβρυϊκό ή μητρικό πλάσμα. Η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ αυξάνονται με την πάροδο της κύησης στο αμνιακό υγρό, αντανακλώντας τη λειτουργική ωρίμανση των εμβρυϊκών νεφρών.

Τα αμινοξέα είναι περίπου στην ίδια συγκέντρωση με το μητρικό πλάσμα, ενώ οι πρωτεΐνες αυξάνονται με την πρόοδο της κύησης στο αμνιακό υγρό και φθάνουν το μέγιστο της συγκέντρωσής τους περίπου την 30<sup>η</sup> εβδομάδα. Αποτελούνται κυρίως από αλβουμίνες και σφαιρίνες σε σχέση 6/4. Δεν υπάρχει ινωδογόνο στο αμνιακό υγρό. Η α-φετοπρωτεΐνη βρίσκεται στο αμνιακό υγρό από τα πρώτα στάδια της κύησης, μέσω εμβρυϊκής πρωτεϊνουρίας ή διήδρωση από το ανώριμο επιθήλιο, αλλά η συγκέντρωσή της είναι πολύ

μικρότερη από ότι στο εμβρυϊκό αίμα. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης αυτής στο αμνιακό υγρό εμφανίζει χαρακτηριστική μονοφασική κατανομή με τη μέγιστη τιμή της στις αρχές του β' τριμήνου και σταδιακή μείωση κατόπιν (ανάλογη μείωση υπάρχει και στο εμβρυϊκό αίμα). (Αντσακλής, 2008) Υψηλά επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης στο αμνιακό υγρό μπορεί να μαρτυρούν ανοιχτή βλάβη του νευρικού σωλήνα, ενώ αντίθετα χαμηλά επίπεδα μπορεί να είναι ενδεικτικά τρισωμίας 21.

Οι παρατηρήσεις αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως στις μεθόδους προγεννητικού ελέγχου. Τα λιπίδια του αμνιακού υγρού αυξάνουν σταδιακά μέχρι τα 400mg/lit προς το τέλος της κύησης. Τα μισά περίπου βρίσκονται με τη μορφή ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ υπάρχουν και μικρά ποσά χοληστερόλης, λεκιθίνης, φωσφατιδυλογλυκερόλης και φωσφολιπιδίων. Τα τελευταία εκκρίνονται στο αμνιακό υγρό από το πνευμονικό δέντρο και είναι ενδείξεις πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Υδρογονάνθρακες βρίσκονται επίσης στο αμνιακό υγρό, κυρίως γλυκόζη και μικρότερα ποσά φρουκτόζης και σουκρόζης και η συγκέντρωσή τους είναι περίπου η μισή αυτής του μητρικού πλάσματος. (Albuquerque CA, 2002) Η συγκέντρωση γαλακτικού οξέως, κιτρικού, πυρουβικού και α-κετογλουταρικού οξέως είναι ανάλογη αυτής του μητρικού πλάσματος. Τα ανόργανα άλατα του αμνιακού υγρού είναι σχεδόν όμοια με αυτά του μητρικού εξωκυττάριου υγρού.

Έτσι η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  είναι υψηλή ενώ του  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , φωσφόρου χαμηλή. Η συγκέντρωση όμως του  $\text{Na}^+$  στα εμβρυϊκά ούρα είναι περίπου 70 mEq/lit, επομένως πρέπει να υπάρχει κάποια επιπλέον πηγή για το  $\text{Na}^+$  στο αμνιακό υγρό και αυτή πιθανώς να είναι η μεταφορά  $\text{Na}^+$  διαμέσου του αμνίου και του χορίου τα οποία συμπεριφέρονται ως ημιδιαπερατές μεμβράνες. Συζευγμένες μορφές οιστρογόνων (κυρίως οιστραδιόλης), προγεστερόνη, προεγνανδιόλη καθώς και ίχνη κορτιζόλης και 17-υδροξυκορτιζόλης βρίσκονται επίσης στο αμνιακό υγρό. Ινσουζίνη επίσης υπάρχει και αυξάνεται προς το τέλος της κύησης, ενώ βρίσκεται σε αυξημένα ποσά σε κυήσεις με σακχαρώδη διαβήτη. Η χολερυθρίνη του αμνιακού υγρού μειώνεται σταδιακά (και αυτό είναι δείγμα ωρίμανσης) με την πρόοδο της κύησης, εκτός βέβαια από περιπτώσεις αιμόλυσης. Προς το τέλος της κύησης μπορεί να βρεθεί λίγο μηκόνιο στο αμνιακό υγρό και η παρουσία του αυτή στον τοκετό πολλές φορές θεωρείται ότι αποτελεί ένδειξη εμβρυϊκής δυσχέρειας. (Αντσακλής, 2008)

Στην πραγματικότητα, η παρουσία του έχει συσχετισθεί με βιοχημικές αποδείξεις εμβρυϊκής δυσχέρειας μόνο σε 20% των περιπτώσεων. Το αμνιακό υγρό είναι λίγο όξινο σε σχέση με το αίμα ( $\text{pH} = 7,0$ ) και πιθανά έχει αντιβακτηριδιακές ιδιότητες, λόγω της ύπαρξης λυσοζύμης, περοξιδάσης και α-ιντερφερόνης. Πέρα από τη συσχέτιση του όγκου του αμνιακού υγρού με την ηλικία κύησης, συσχέτιση υπάρχει και με το βάρος του εμβρύου και του πλακούντα. Συγκεκριμένα έμβρυα, μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA), τείνουν να έχουν αυξημένο όγκο αμνιακού υγρού, ενώ έμβρυα μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) τείνουν να έχουν ελαττωμένο αμνιακό υγρό. Συσχέτιση επίσης υπάρχει μεταξύ του όγκου του αμνιακού υγρού και της έκπτυξης του όγκου του μητρικού πλάσματος μετά τις 29 εβδομάδες κύησης, γεγονός που δείχνει ότι η μητριαία διήθηση παίζει ρόλο στην παραγωγή και ρύθμιση του αμνιακού υγρού. (Αντσακλής, 2008)



## 2.4 ΡΥΘΜΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Αν και υπάρχουν πολλές οδοί εισόδου και εξόδου του αμνιακού υγρού από την αμνιακή κοιλότητα, κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της εγκυμοσύνης παρατηρούνται μόνο δύο κύριες πηγές παραγωγής και δύο κύριες οδοί κάθαρσης του αμνιακού υγρού. Οι δύο κύριες πηγές παραγωγής του αμνιακού υγρού είναι τα ούρα του εμβρύου, οι πνευμονικές του εκκρίσεις και οι εκκρίσεις που προέρχονται από τη στοματορρινική κοιλότητα του εμβρύου. (Αντσακλής, 2008) Οι δύο κύριες οδοί μετακίνησης και κάθαρσης του αμνιακού υγρού είναι η κατάποση του εμβρύου και η απορρόφησή του στο αίμα του εμβρύου μέσω της εμβρυϊκής επιφάνειας του πλακούντα.

Η οδός ανταλλαγής μεταξύ αμνιακού υγρού και μητρικού αίματος διαμέσου του τοιχώματος της μήτρας, αναφέρεται ως "διαμεμβρανώδης οδός" ("transmembranous pathway") ενώ, αντίθετα, η οδός μετακίνησης μεταξύ αμνιακού υγρού και εμβρυϊκού αίματος διαμέσου της εμβρυϊκής επιφάνειας του πλακούντα, αναφέρεται ως «ενδομεμβρανώδης οδός» ("intramembranous pathway"). Η τελευταία αυτή οδός μετακίνησης του αμνιακού υγρού έχει γενικευτεί ώστε να συμπεριλάβει και όλες τις παθητικές διεργασίες ανταλλαγής μεταξύ του αμνιακού υγρού και του εμβρυϊκού αίματος που λαμβάνουν χώρα διαμέσου άλλων επιφανειών, όπως το δέρμα του εμβρύου και ο ομφάλιος λώρος. Οι δύο αυτές τελευταίες παθητικές διεργασίες ανταλλαγής δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση παραγωγής του αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια του δεύτερου ημίσεως της εγκυμοσύνης.

Σε κάθε μια από τις παραπάνω οδούς διακίνησης του αμνιακού υγρού, νερό και χημικές ουσίες μετακινούνται προς την ίδια κατεύθυνση εκτός της ενδομεμβρανώδους και διαμεμβρανώδους οδού, στην οποία νερό και διαλυόμενες σε αυτό χημικές ουσίες μπορούν να μετακινηθούν και σε αντίθετες κατευθύνσεις. (Biggio JR, 2000) Τελικά είναι ευρέως αποδεκτό ότι κατά τη διάρκεια του δεύτερου ημίσεως της εγκυμοσύνης τα ούρα του εμβρύου αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή παραγωγής του αμνιακού υγρού. Ο όγκος του αμνιακού υγρού που καταπίνεται ημερησίως από το έμβρυο του ανθρώπου έχει εκτιμηθεί σε ελάχιστες μελέτες, και παλαιότερες εργασίες βασισμένες στον ρυθμό ενδοαμνιακά εγχυόμενων δεικτών δείχνουν ότι ο όγκος του αμνιακού υγρού που καταπίνεται ημερησίως από το έμβρυο είναι 17 ml στις 20 εβδομάδες κύησης και 400-500 ml στο τέλος της εγκυμοσύνης. Οι μετρήσεις αυτές αντιπροσωπεύουν τον εκτιμώμενο όγκο του αμνιακού υγρού που καταπίνεται, αλλά δεν συμπεριλαμβάνουν και τον όγκο των πνευμονικών υγρών που καταπίνονται ημερησίως από έμβρυο.

Εκτιμάται, όμως, ότι ο όγκος του αμνιακού υγρού που καταπίνεται ημερησίως από το έμβρυο και που αντιστοιχεί περίπου στο 15% του εμβρυϊκού βάρους είναι σαφώς μικρότερος από τον όγκο του αμνιακού υγρού που προέρχεται ημερησίως τα ούρα του εμβρύου και που αντιστοιχεί στο 30% του βάρους του. Ακόμα λιγότερα είναι γνωστά όσον αφορά στον ημερήσιο όγκο των πνευμονικών εκκρίσεων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα πιθανόν να αποτελεί όχι μόνο τη σημαντικότερη περιοχή απορρόφησης του νερού από τον αμνιακό σάκο, αλλά και την κύρια πηγή χημικών ουσιών που εμφανίζονται στο αμνιακό υγρό. Μελέτες έδειξαν ότι στις προχωρημένες κυήσεις μερικές εκατοντάδες ml νερού απορροφώνται ημερησίως από το αμνιακό υγρό διαμέσου της ενδομεμβρανώδους οδού

στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. (Αντσακλής, 2008) Τα τελευταία χρόνια νέες μελέτες, σε αντίθεση με παλαιότερες, έδειξαν ότι η ποσότητα νερού και χημικών ουσιών που διέρχονται τον πλακούντα διαμέσου της διαμεμβρανώδους οδού είναι ελάχιστη έως καθόλου.

Μέσω της ενδομεμβρανώδους οδού απορροφώνται ημερησίως από το αμνιακό υγρό 400 ml νερού κατά τη διάρκεια του δευτέρου ημίσεως της εγκυμοσύνης. Οι δύο υπόλοιπες οδοί παραγωγής και διακίνησης του αμνιακού υγρού είναι οι στοματορρινικές εκκρίσεις και η διαμεμβρανώδης οδός. (Biggio JR, 2000) Ο ρυθμός έκκρισης υγρών από τη στοματορρινική κοιλότητα του εμβρύου έχει διερευνηθεί σε μία μόνο μελέτη και υπολογίζεται σε 25 ml ημερησίως σε έμβryo προβάτου 3 kg ή λιγότερο από το 1% του σωματικού βάρους του εμβρύου ημερησίως. Νεότερες μελέτες, αναλύοντας τη μετακίνηση του νερού διαμέσω της διάχυσης, δείχνουν ότι τεράστιος όγκος νερού μετακινείται διαμεμβρανωδώς ημερησίως. Υπολογίζεται ότι 100 ml αμνιακού υγρού πιθανόν απορροφώνται ημερησίως διαμέσου της διαμεμβρανώδους οδού.

Πρόσφατες όμως, μελέτες δείχνουν ότι προς το τέλος της εγκυμοσύνης κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η διαμεμβρανώδης οδός μετακίνησης του νερού ημερησίως είναι πάρα πολύ μικρή. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι μάλλον το τοίχωμα της μήτρας, παρά οι μεμβράνες, αποτελεί τον κύριο φραγμό στη διαμεμβρανώδη οδό του αμνιακού υγρού. Οι παρατηρήσεις αυτές της μεγαλύτερης ενδομεμβρανώδους και της μικρότερης διαμεμβρανώδους ροής νερού και χημικών ουσιών στην προχωρημένη εγκυμοσύνη αποτέλεσαν τα κυριότερα στοιχεία που βοήθησαν στην κατανόηση της ρύθμισης του όγκου του αμνιακού υγρού. (Αντσακλής, 2008)

## **2.5 ΡΥΘΜΙΣΗ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Ο όγκος του αμνιακού υγρού όπως και η σύστασή του σε χημικές ουσίες και ηλεκτρολύτες μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικού όγκου αμνιακού υγρού για κάθε έγκυο γυναίκα ξεχωριστά, ειδικά την περίοδο εκείνη στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όπου το αμνιακό υγρό εμφανίζει τη μέγιστη τιμή του. Παρατηρείται, επίσης, ότι η διακύμανση αυτή είναι μικρότερη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου σε σχέση με τη διάρκεια του δεύτερου ημίσεως της εγκυμοσύνης. (Αντσακλής, 2008) Η ποιοτική ή η ημιποσοτική υπερηχογραφική εκτίμηση του όγκου (AFV) χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη, με τον προσδιορισμό του (AFI) δείκτη των 4 τεταρτημορίων.

Στην προχωρημένη εγκυμοσύνη, ο όγκος του αμνιακού υγρού κυμαίνεται από 700-800 ml. Την ίδια περίοδο, υπολογίζεται ότι ημερησίως 1.000 ml υγρών εισέρχονται και 1.000 ml εξέρχονται της αμνιακής κοιλότητας. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι μικρές διαταραχές στη διακίνηση του αμνιακού υγρού σε διάστημα λίγων ημερών έως και εβδομάδων μπορούν εύκολα να οδηγήσουν σε oligάμνιο ή πολυυδράμνιο. Φαίνεται, όμως, ότι δεν υπάρχουν γνωστοί αισθητηριακοί μηχανισμοί ρύθμισης του όγκου του αμνιακού υγρού, οι οποίοι θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέρος ενός συστήματος ελέγχου και επαναφοράς του αμνιακού υγρού στα φυσιολογικά επίπεδα, σε περίπτωση μεγάλης αύξησης ή ελάττωσης του όγκου του.

(Biggio JR, 2000) Έχει αποδειχτεί ότι οι κυριότερες οδοί διακίνησης μέσα και έξω από την αμνιακή κοιλότητα είναι ρυθμιζόμενες και η αλληλεπίδραση μεταξύ των οδών αυτών πιθανόν να αποτελεί και τον μηχανισμό ρύθμισης του όγκου του αμνιακού υγρού. Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι η ενδομεμβρανώδης οδός του αμνιακού υγρού αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες ρύθμισης του όγκου του αμνιακού υγρού. Κάθε ουσία (π.χ. προσταγλανδίνες που εκκρίνονται από τα νεφρά του εμβρύου, τους πνεύμονες ή παράγονται από το άμνιο ή το χόριο) που εισέρχεται στο αμνιακό υγρό θα μπορούσε να μεταβάλει τη διαπερατότητα των εμβρυϊκών μεμβρανών οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε μεταβολές του όγκου του αμνιακού υγρού. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) έχει προταθεί σαν ένας από τους κύριους ρυθμιστές, επειδή μεσολαβεί αυξάνοντας τη διαπερατότητα στην κυκλοφορία των μακρομορίων στα φλεβίδια και στις μικρές φλέβες.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τον ρόλο του VEGF ως μεσολαβητή της ενδομήτριας απορρόφησης. Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα του VEGF αγγελιοφόρου RNA (mRNA) αυξήθηκαν στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στον πλακούντα του εμβρύου του προβάτου, στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες επιταχύνθηκε η ενδομεμβρανώδης απορρόφηση (σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η απολίνωση του οισοφάγου του εμβρύου και η πολυουρία του εμβρύου που προκλήθηκε μετά από υποξία). Έτσι, είναι πιθανόν ότι ο VEGF συμμετέχει σαν ρυθμιστής του όγκου του ΑΥ, τροποποιώντας είτε την παθητική είτε τη μη παθητική οδό της ενδομεμβρανώδους απορρόφησης του ΑΥ είτε και τα δύο μαζί. (Αντσακλής, 2008)

## **2.6 ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Τα κύτταρα αμνιακού υγρού χρησιμοποιούνται στην προγεννητική διάγνωση μεγάλης ποικιλίας εμβρυϊκών ανωμαλιών που προκαλούνται από γενετικές μεταλλάξεις. Η χρήση τους είναι καθιερωμένη στην καθημερινή ιατρική πράξη, αλλά η γνώση σχετικά με την προέλευση και τις ιδιότητες των κυττάρων αυτών είναι ακόμη πολύ περιορισμένη. Σε περιπτώσεις κήσεων με φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη, τα κύτταρα του αμνιακού υγρού είναι ετερογενή.

Πολλές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί από το 1980 και μετά έδειξαν ότι όλα τα κύτταρα προέρχονται από τρεις βλαστικές σειρές: εκτόδερμα, μεσόδερμα και ενδόδερμα, ανάλογα με την ηλικία κύησης και την παθολογία του εμβρύου. Τα αμνιοτικά ή αμνιακά επιθηλιακά κύτταρα (HAECs), όσο και οι τροφοβλάστες αποτελούν υποσύνολα κυττάρων του αμνιακού υγρού. (Αντσακλής, 2008) Ο αριθμός των κυττάρων του αμνιακού υγρού στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης κυμαίνεται μεταξύ 10 και 1.000 κύτταρα /ml. Αυτή η μεγάλη διακύμανση είναι ακόμα μεγαλύτερη στις περιπτώσεις κήσεων με παθολογικό έμβρυο. Στη διαδικασία καλλιέργειας κυττάρων αμνιακού υγρού για τυπικό γενετικό έλεγχο, επιλέγονται κύτταρα τα οποία συνδέονται (προσδέονται) και διαιρούνται σχηματίζοντας αποικίες. Συνεπώς, στις προηγούμενες έρευνες το ενδιαφέρον είχε επικεντρωθεί στον χαρακτηρισμό και στην ταυτοποίηση των κυττάρων αυτών.

Για μια πιο γενική θεώρηση, όμως, είναι απαραίτητο να μελετηθούν όλα τα είδη κυττάρων του αυτογενούς αμνιακού υγρού και όχι μόνο αυτά που σήμερα χρησιμοποιούνται

στην τυπική προγεννητική διαγνωστική διαδικασία. Πολλά από τα κύτταρα είναι βιώσιμα και μπορούν να συμπεριληφθούν σε αναλύσεις απομόνωσης με trypan blue. (Biggio JR, 2000) Από την άλλη πλευρά, ειδικά κύτταρα αμνιακού υγρού είναι πιθανό να έχουν δυνατότητα πρόσδεσης, αλλά δεν πολλαπλασιάζονται ούτε σχηματίζουν αποικίες λόγω διακοπής του κυτταρικού κύκλου, ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης ή τη γήρανσή τους. Ένας βιώσιμος κυτταρικός πληθυσμός στο αμνιακό υγρό περιλαμβάνει:

1. Κύτταρα που συνδέονται σε συνθήκες συνηθισμένης καλλιέργειας
  - Διαιρούμενα κύτταρα και κύτταρα που σχηματίζουν αποικίες.
  - Κύτταρα τα οποία δεν πολλαπλασιάζονται σε συνήθεις συνθήκες καλλιέργειας.
2. Κύτταρα τα οποία δεν συνδέονται σε συνήθεις συνθήκες καλλιέργειας.

Πρώιμες ταξινομήσεις αυτών των κυττάρων βασίστηκαν κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια και για τον λόγο αυτόν είναι ανεπαρκείς. Μέχρι τώρα μόνο πολύ περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν στη βιοχημεία των κυττάρων αυτών. Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των κυττάρων αμνιακού υγρού στο αυτογενές αμνιακό υγρό και στο ποσοστό των κυττάρων που σχηματίζουν αποικίες. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι η μορφολογία και οι ιδιότητες ανάπτυξης στα κύτταρα του αμνιακού υγρού διαφέρουν σε περιπτώσεις συγκεκριμένων εμβρυϊκών ανωμαλιών, όπως οι ανοιχτές βλάβες του νευρικού σωλήνα, ή σε ανωμαλίες του κοιλιακού τοιχώματος, όπως η γαστρόσχιση. Τα κύτταρα αμνιακού υγρού που συνδέονται και σχηματίζουν αποικίες σε συνθήκες καλλιέργειας ταξινομήθηκαν με βάση κάποια μορφολογικά κριτήρια, περιορισμένα βιοχημικά δεδομένα και χαρακτηριστικά ανάπτυξης, σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- Επιθηλιοειδή κύτταρα, E-τύπου .
- Ειδικά κύτταρα αμνιακού υγρού, AF-τύπου .
- Ινοβλαστικά κύτταρα, F-τύπου.

Οι τύποι AF και E εμφανίζονται στην αρχή της καλλιέργειας. Τα κύτταρα τύπου AF επιμένουν κατά την πορεία της καλλιέργειας, ενώ τα κύτταρα τύπου E δείχνουν σημαντική έκπτωση. Τα κύτταρα τύπου F είναι δυνατόν να κλωνοποιηθούν από κάθε δείγμα αμνιοπαρακέντησης. Εμφανίζονται συνήθως αργά στην καλλιέργεια.

Παρόλο που πιστεύεται ότι υφίσταται, επιπλέον πηγή προέλευσης και για τους τρεις τύπους κυττάρων, αν και ακόμη άγνωστη, έχει θεωρηθεί ότι τα E-τύπου κύτταρα, προέρχονται από το εμβρυϊκό δέρμα και τα ούρα, τα κύτταρα τύπου AF από τις εμβρυϊκές μεμβράνες και τροφοβλάστες, και τα κύτταρα τύπου F από τον ινώδη ιστό και ινοβλάστες. Τα κύτταρα τύπου AF παράγουν οιστρογόνα, ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη και προγεστερόνη, κάτι που οδηγεί στην υπόθεση ότι τα κύτταρα αυτά προέρχονται από (πλακουντιακό) τροφοβλαστικό ιστό. Επίσης, εξαιτίας της απουσίας ορμονικής παραγωγής από τα κύτταρα τύπου F, θεωρείται ότι αυτά προέρχονται από

μεσεγχυματικό ιστό, ενώ και οι δύο τύποι εκφράζουν το HLA κλάσης I (HLA-ABC) επιφανειακό αντιγόνο, αλλά όχι το HLA κλάσης II (HLA-DR). (Αντσακλής, 2008)

## 2.7 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Η αξιολόγηση του όγκου του αμνιακού υγρού μπορεί να γίνει είτε κλινικά με την αμφίχειρη εξέταση, είτε υπερηχογραφικά. Η κλινική αξιολόγηση δεν είναι αξιόπιστη, σε αντίθεση με την υπερηχογραφική που είναι η απόλυτα ενδεικνυόμενη. Οι μέθοδοι, που χρησιμοποιούνται για την υπερηχογραφική αξιολόγηση, είναι οι εξής:

1. Μέτρηση της κάθετης διαμέτρου στη βαθύτερη λίμνη αμνιακού υγρού (MVP: Maximum Vertical Pocket) που απεικονίζεται σε οποιοδήποτε από τα τεταρτημόρια του αμνιακού σάκου. Βασική προϋπόθεση είναι η λίμνη του αμνιακού υγρού που μετράται να μην περιέχει τον ομφάλιο λώρο ή κάποιο από τα άκρα του εμβρύου. Φυσιολογικές τιμές MVP θεωρούνται τα 2-8 cm. Τιμές 1-2 cm υποδηλώνουν μειωμένο όγκο αμνιακού υγρού, τιμές <1 cm ορίζονται ως oligάμνιο και τιμές >8 cm ορίζονται ως υδράμνιο.
2. Υπολογισμός του δείκτη αμνιακού υγρού (AFI: Amniotic Fluid Index), ο οποίος αποτελεί το άθροισμα των κάθετων διαμέτρων στις λίμνες του αμνιακού υγρού σε όλα τα τεταρτημόρια της μήτρας. Και σε αυτήν τη μέθοδο, βασική προϋπόθεση είναι να μην υπάρχει σε καμία λίμνη αμνιακού υγρού ο ομφάλιος λώρος ή κάποιο από τα άκρα του εμβρύου. Φυσιολογικές τιμές AFI θεωρούνται τα 8-18 cm. Τιμές 5-8 cm υποδηλώνουν μειωμένο όγκο αμνιακού υγρού, AFI <5 cm ορίζεται ως oligάμνιο και AFI >25 cm ορίζεται ως υδράμνιο.
3. Μια άλλη μέθοδος είναι ο πολλαπλασιασμός της κάθετης διαμέτρου στη βαθύτερη λίμνη (MVP) του αμνιακού σάκου με τη μέγιστη οριζόντια διάμετρο. Και σε αυτή την περίπτωση, η λίμνη πρέπει να μην περιέχει τον ομφάλιο λώρο ή κάποιο από τα άκρα του εμβρύου. Φυσιολογικές τιμές θεωρούνται τα 15,1-50 cm<sup>2</sup>, τιμές 0-15 cm<sup>2</sup> ορίζονται ως oligάμνιο και τιμές >50 cm<sup>2</sup> ορίζονται ως υδράμνιο. (Αντσακλής, 2008)

Ο υπολογισμός του AFI είναι η ευρύτερα αποδεκτή μέθοδος καθώς, σύμφωνα με έρευνες, αντανακλά με μεγαλύτερη ακρίβεια τον πραγματικό όγκο του αμνιακού υγρού. Επιπλέον, αποδεικνύεται ότι υπάρχει στενή συσχέτιση του AFI με το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, το μη αντιδρών αρνητικό καρδιοτοκογράφημα (nonreactive NST), τις αλλοιώσεις (κυρίως επιβραδύνσεις) των εμβρυϊκών καρδιακών παλμών, τη διενέργεια καισαρικής τομής λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας και το χαμηλό Apgar score. (Αντσακλής, 2008) Η αξιολόγηση του όγκου του αμνιακού υγρού με μέτρηση του AFI πρέπει να

γίνεται εβδομαδιαίως σε κύσεις <41 εβδομάδων αν ο AFI είναι μεγαλύτερος από 7,5 cm. Σε κύσεις >41 εβδομάδων ή αν ο AFI είναι μικρότερος από 7,5 cm, η εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού πρέπει να γίνεται δύο φορές την εβδομάδα. Τέλος, σε ότι αφορά στη χρήση του έγχρωμου Doppler και του 3D – Doppler στην εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Έχει μόνο αποδειχτεί ότι το έγχρωμο Doppler οδηγεί, τις περισσότερες φορές, σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη ολιγάμιου. (Biggio JR, 2000)

### 3. ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ

Ο ομφάλιος λώρος σχηματίζεται την πέμπτη εβδομάδα της κύησης και έχει ως σκοπό την προστασία των αγγείων που συνδέουν το έμβρυο με τον πλακούντα. Την τρίτη εβδομάδα της εμβρυογένεσης το έμβρυο συνδέεται στον πλακούντα με ένα μίσχο. Την 25<sup>η</sup> μέρα σχηματίζεται ο λεκιθικός σάκος και την 28<sup>η</sup> μέρα στο ύψος του προσθίου εμβρυϊκού τοιχώματος, ο λεκιθικός σάκος καταδύεται και σχηματίζει έναν πόρο, που περιβάλλεται από τον πρωτογενή ομφαλικό δακτύλιο.

Στο τέλος της 5<sup>ης</sup> εβδομάδας ο πρωτογενής ομφαλικός δακτύλιος αποτελείται από:

1. τον συνδετικό μίσχο μέσα στον οποίο πορεύονται η αλλαντοΐδα, δύο αρτηρίες και μία φλέβα,
2. τον λεκιθικό μίσχο, και
3. ένα διάυλο που περιέχει τις ενδοεμβρυονικές και εξωεμβρυονικές σπλαγχνικές κοιλότητες. (Holbrook BD, 2013)

Με την εξέλιξη της κύησης, ο ομφάλιος λώρος επιμηκύνεται για να διευκολύνει τις κινήσεις του εμβρύου και στο τέλος της κύησης φθάνει φυσιολογικά τα 60-70 cm, με διάμετρο 2 cm περίπου. Το μήκος του ομφαλίου λώρου σχετίζεται με την κινητικότητα του εμβρύου και έχει αποδειχθεί ότι στις περιπτώσεις που ο ομφάλιος λώρος είναι βραχύς το νεογνό παρουσιάζει χαμηλό πηλίκο νοημοσύνης και μεγαλύτερο ποσοστό κινητικών ανωμαλιών.

Ο ομφάλιος λώρος εμφανίζει μια στροφή κατά τον επιμήκη άξονα η οποία φαίνεται με σαφήνεια περί την 9<sup>η</sup> εβδομάδα και στο 85% περίπου, είναι αριστερόστροφη. Στην πλήρη ανάπτυξη του περικλείει δύο αρτηρίες, μία φλέβα και ένα ζελατινώδες υλικό το οποίο ονομάζεται έλυτρο του Wharton (Wharton's jelly). Δεν έχει νεύρωση με αποτέλεσμα η διατομή του κατά τον τοκετό να είναι ανώδυνη. Ο ομφάλιος λώρος συνήθως καταφύεται στο κέντρο του πλακούντα και σε ένα ποσοστό 7% κοντά στην άκρη του πλακούντα, ενώ σε ένα ποσοστό 1% τα αγγεία πορεύονται μέσω των εμβρυϊκών υμένων πριν εισέλθουν στον πλακούντα. Στο αίμα του ομφαλίου λώρου (umbilical cord blood, UCB) κυκλοφορούν βλαστικά κύτταρα (stem cells, SCs) τα οποία αποτελούν ειδική κατηγορία αδιαφοροποίητων κυττάρων, που διαθέτουν τις μοναδικές ιδιότητες οι οποίες χαρακτηρίζουν τα βλαστικά κύτταρα, δηλαδή την ικανότητα για αυτό-ανανέωση για απεριόριστο χρονικό διάστημα, χωρίς να εμφανίζουν γήρανση και την ικανότητα να διαφοροποιούνται προς ένα ή περισσότερους εξειδικευμένους κυτταρικούς τύπους.

Σε αντίθεση με τα περισσότερα σωματικά κύτταρα τα οποία έχουν ένα συγκεκριμένο λειτουργικό ρόλο, τα SCs παραμένουν σε ηρεμία μέχρι να λάβουν συγκεκριμένο εξωκυττάριο σήμα ή σήματα προκειμένου να διαφοροποιηθούν.

Στο αίμα του ομφαλίου λώρου διακρίνονται τρεις κατηγορίες βλαστικών κυττάρων:

1. Κύτταρα που διαφοροποιούνται προς αιμοποιητικά κύτταρα (hematopoietic stem cells, HSC)

2. Κύτταρα που προσομοιάζουν με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal-like stem cells, MLSC) και

3. Βλαστικά κύτταρα του Wharton's jelly (umbilical cord matrix stem cells, UCMSC). Το 1% των μονοπύρηνων κυττάρων του ομφαλο-πλακουντιακού αίματος μιας τελειόμηνης κύησης εκφράζουν το αντιγόνο CD34, ένα χαρακτηριστικό δείκτη που υποδηλώνει ότι είναι HSCs, ενώ τα MSCs συνιστούν μόλις το 0,001% του πληθυσμού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των κυκλοφορούντων HSCs στο εμβρυϊκό αίμα φθάνει τη μέγιστη τιμή του στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, γεγονός το οποίο πιθανώς να αντανακλά τη μετανάστευση των κυττάρων από το εμβρυϊκό ήπαρ προς τον εμβρυϊκό μυελό των οστών στο πλαίσιο της εγκαθίδρυσης της τελικής φάσης της αιμοποίησης. (Αντσακλής, 2008)

## 4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

### 4.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

#### 4.1.1 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΜΒΡΥΟ-ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ (TTTS)

Παρατηρείται στις μονοχοριακές δίδυμες κυήσεις, όπου τα έμβρυα μοιράζονται τον ίδιο πλακούντα. Σχεδόν σε όλες τις κυήσεις αυτού του είδους υπάρχουν αναστομώσεις μεταξύ των δύο κυκλοφορικών δικτύων, αλλά αυτές αφορούν επιπολής αγγειακά δίκτυα του πλακούντα, πρωτίστως αρτηριακά και δευτερευόντως φλεβικά. Οι εν τω βάθει αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις μεταξύ των κυκλοφοριών των δύο εμβρύων παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία.

Τέτοιου τύπου αναστομώσεις παρατηρούνται όταν μία κοτυληδόνα αρδεύεται από ομφαλικό αρτηριακό κλάδο του ενός εμβρύου και παροχετεύεται από ομφαλικό φλεβικό κλάδο του δίδυμου εμβρύου. (Αντσακλής, 2008) Η ύπαρξη αντίστοιχης αναστόμωσης επιπολής της κοτυληδόνης δρα αντιρροπιστικά, ενώ η απουσία της οδηγεί σε μονόδρομη διαφυγή αίματος από το αρτηριακό δίκτυο υψηλών πιέσεων του ενός δίδυμου προς το φλεβικό δίκτυο (χαμηλών πιέσεων) του άλλου δίδυμου, δημιουργώντας το υπόβαθρο για την εκδήλωση του συνδρόμου. Το TTTS επιπλέκει το 15-30% των μονοχοριακών κυήσεων, ορίζεται δε ως η διαφορά στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ των εμβρύων κατά 5g/dL κατά τον τοκετό.

Το έμβρυο-λήπτης εμφανίζεται πληθωρικό και με καρδιομεγαλία και πολυκυτταραιμία σε αντιδιαστολή με το έμβρυο-δότη, που είναι ωχρο, αναιμικό και οι διαστάσεις του προσιδιάζουν σε έμβρυο που υφίσταται ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης. (Benirschke K, 2000) Αντίστοιχα υπερηχογραφικά κριτήρια (διαφορά μεγέθους

εμβρύων, πολυδράμιο στο λήπτη έναντι ολιγουδράμιου στο δότη, διαφορές στην αρτηριακή ροή κ.ο.κ) επιτρέπουν στην ενδομήτρια διάγνωση του συνδρόμου και καθοδηγούν την απόφαση για εμβρυογειωτικές παρεμβάσεις, ανάλογα με τη βιωσιμότητα του κάθε διδύμου (συνήθως ο δότης πεθαίνει πρώτος, αλλά αμφότερα τα έμβρυα διαφέρουν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών).

Επιπλέον, ο ενδομήτριος θάνατος του ενός διδύμου, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές νευρολογικές διαταραχές στον άλλο, είτε λόγω μετανάστευσης θρόμβων διαμέσου της κοινής κυκλοφορίας από τον θανόντα δίδυμο προς του ζώντα, είτε λόγω διαφυγής αίματος από τον ζώντα δίδυμο προς το θανόντα. Η έγκαιρη διάγνωση της ύπαρξης εν τω βάθει αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης μέσω υπερήχων είναι σημαντική, καθώς πλέον υπάρχει η δυνατότητα εμβρυοσκοπικής εξάχνησης αυτής με Laser. (Αντσακλής, 2008)

#### **4.1.2 ΕΜΦΡΑΚΤΟ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

Σπάνια επιπλοκή, καθώς η θρόμβωση ενός ελικοειδούς αρτηριδίου από μόνη της δεν επαρκεί για την ισχαιμία μιας κοτυληδόνας, δεδομένης της ανοιχτής μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας. Επομένως η εμφάνιση αυτής της επιπλοκής υποδεικνύει είτε συστηματική διαταραχή της πήξης, είτε διαταραχές στην αιμάτωση πολλαπλών κοτυληδόνων. (Ιατράκης Γ, 2010)

#### **4.1.3 ΧΟΡΙΑΓΓΕΙΩΜΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

Μια καλοήθης ερυθροκυανή μάζα αποτελούμενη από ενδοπλακουντιακά τριχοειδή και περιβαλλόμενη από κάψα. Οι επιπλοκές που δημιουργεί σχετίζονται με το μέγεθος, την ανατομική του θέση και τη συνεπαγόμενη συμπίεση των πέριξ δομών καθώς και την εμβρυϊκή υποξία που προκύπτει. Έτσι, μπορεί να προκληθεί προεκλαμψία, ενδομήτριος περιορισμός της ανάπτυξης και υδράμνιο.

Επίσης εάν το μέγεθος του όγκου είναι μεγάλο, το έμβρυο εξωθείται σε υπερδιαμική κυκλοφορία και καρδιακή ανεπάρκεια και επακόλουθο εμβρυϊκό ύδρωπα, λόγω υπολευκωματιναιμίας και μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας. Τέλος, η απελευθέρωση θρομβογόνων ουσιών από το άναρχα δομημένο τριχοειδικά δίκτυο του όγκου ενδέχεται να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. (Αντσακλής, 2008)

#### **4.1.4 ΑΜΝΙΑΚΕΣ ΤΑΙΝΙΕΣ ΡΗΞΗΣ**

Συμβαίνουν κοντά στην πρόσφυση της ομφαλίδας στον πλακούντα κατά την πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο μπορούν να δημιουργήσουν ταινίες ή σχοινοειδής σχηματισμούς από ουλώδη συνδετικό ιστό. Αυτές οι ταινίες αποτελούν ένα από τα συνηθέστερα αίτια περιορισμού της ανάπτυξης των άνω και κάτω άκρων ή του κρανίου του εμβρύου, οδηγώντας άτομα και σε ακρωτηριασμό κατά την ενδομήτριο ζωή, καθώς ο χαλαρός εμβρυϊκός ιστός βρίσκει κώλυμα πάνω στον ισχυρότερο ουλώδη ιστό. (Benirschke K, 2000)



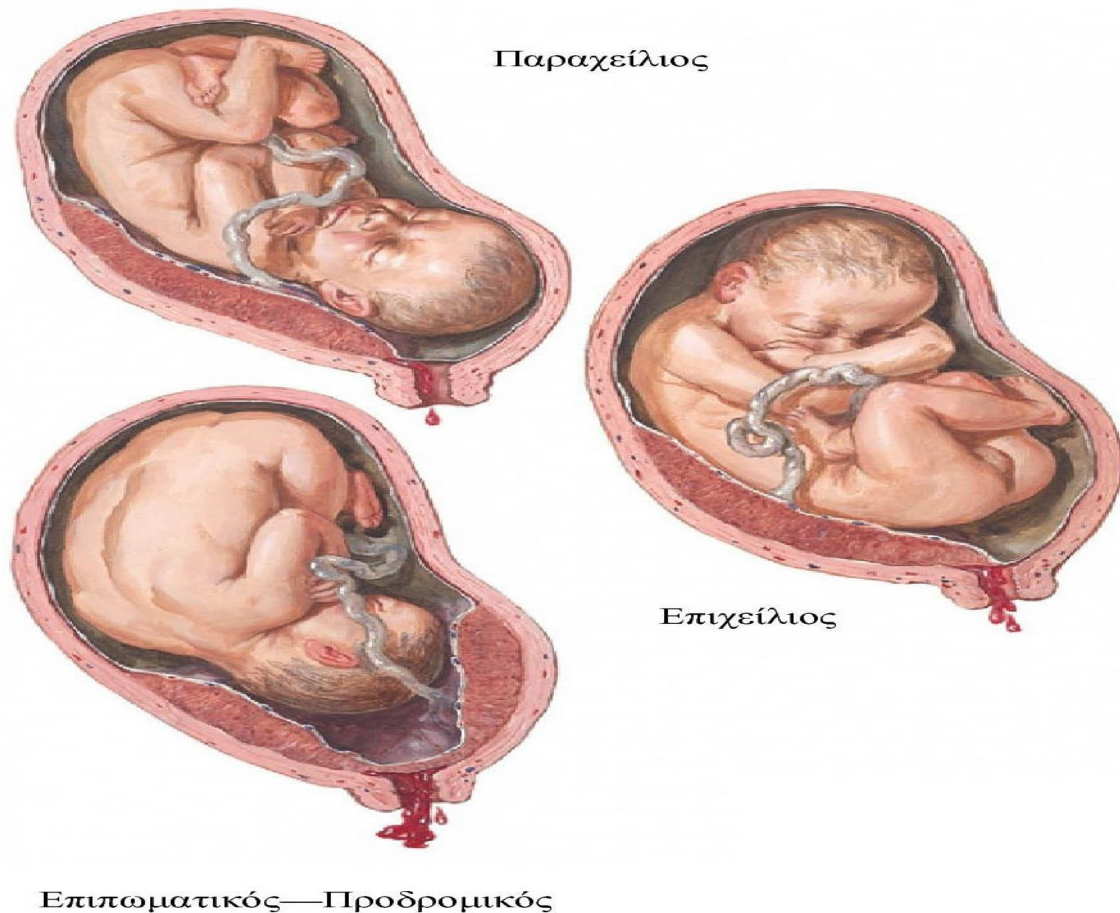
#### **4.1.5 ΟΖΩΔΗΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ**

Αν και από μόνη της αυτή η οντότητα δεν είναι επιβλαβής, πολύ συχνά συνδέεται με υποκείμενη διαμαρτία του ουροποιογεννητικού συστήματος. Έτσι, όταν διαπιστώνεται πολυοζώδης υφή του πλακούντα, θα πρέπει να αναζητάται η παρουσία πνευμονικής υποπλασίας. (Altman JF, 2003)

### **4.2 ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΠΡΟΣΦΥΣΗΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

#### **4.2.1 ΠΡΟΔΡΟΜΙΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ**

Ο πλακούντας εμφύεται φυσιολογικά στο ανώτερο τμήμα της μήτρας. Σε ορισμένες περιπτώσεις ωστόσο, μπορεί να εμφυτευθεί στο κατώτερο τμήμα και να καλύψει το έσω τραχηλικό στόμιο ή να επικάθεται πολύ κοντά σε αυτό.(Πίνακας 1.1) Η παθολογική εμφύτευση του πλακούντα ονομάζεται προδρομικός πλακούντας και αποτελεί ένα πολύ σημαντικό αίτιο αιμορραγίας κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και κατά τον τοκετό.



#### ➤ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Προδρομικός πλακούντας εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 0,5% όλων των κύσεων, δηλαδή 1:200 κύσεις. Σε πρωτόκες εμφανίζεται με συχνότητα 1:1.000-1.500 κύσεις, ενώ σε πολυτόκες, δηλαδή σε γυναίκες με περισσότερους από τρεις τοκετούς, το ποσοστό μπορεί να ανέλθει έως και 1:20. Εκτός από την πολυτοκία και την πολύδυμη κύηση, άλλος προδιαθεσικός παράγοντας είναι η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας. Έχει βρεθεί ότι σε γυναίκες ηλικίας >35 ετών, η συχνότητα ανέρχεται στο 1:100. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

Επιπρόσθετα, η ύπαρξη ουλών ή η κακή αγγείωση του ενδομητρίου από την παρουσία όγκων, π.χ. ινομυωμάτων, καθώς και η προηγούμενη χαμηλή εγκάρσια καισαρική τομή αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης προδρομικού πλακούντα. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι σε περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα σε επίτοκες με προηγούμενη καισαρική τομή, αυξάνεται το ποσοστό μαιευτικής υστερεκτομής, λόγω αιμορραγίας. (Becroft DM, 2004)

Ο προδρομικός πλακούντας σε τέτοιες περιπτώσεις συνδυάζεται σε μεγάλο ποσοστό (έως και 25%) με στιφρό ή διεισδυτικό πλακούντα, ακριβώς λόγω της κακής αιμάτωσης της μήτρας στο σημείο της ουλής. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει στο διπλάσιο τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης προδρομικού πλακούντα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι έχει βρεθεί υπερηχογραφικά ότι ο πλακούντας καλύπτει το τραχηλικό στόμιο σε ποσοστό 5% περίπου. Όμως στο 90% των περιπτώσεων αυτών μεταξύ 16<sup>ης</sup> - 20<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης, σε επανέλεγχο μετά την 30<sup>η</sup> εβδομάδα ο πλακούντας είναι σε φυσιολογική θέση και αυτό συμβαίνει επειδή το μέγεθος της μήτρας αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα ο πλακούντας να μετακινείται μακριά από το έσω τραχηλικό στόμιο (θεωρία της μετανάστευσης του πλακούντα - migration). (Αντσακλής, 2008)

Παρόλο που είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι ο πλακούντας δεν μετακινείται από το σημείο προσκόλλησής του, ο όρος "μετανάστευση του πλακούντα" χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις αλλαγές θέσης του κάτω χείλους του πλακούντα προς άλλες κεντρικότερες θέσεις και μακριά από το έσω τραχηλικό στόμιο. Στην πραγματικότητα, η μετανάστευση του πλακούντα οφείλεται στο ότι το κατώτερο τμήμα της μήτρας αναπτύσσεται γρηγορότερα από τον πλακούντα και το αποτέλεσμα αυτής της διαφοράς δίνει την εντύπωση της μετακίνησης μακριά από το έσω τραχηλικό στόμιο. (Adams-Charman, 2002)

#### ➤ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ακριβής αιτιολογία ανάπτυξης προδρομικού πλακούντα δεν είναι γνωστή, παρά τους προδιαθεσικούς παράγοντες που έχουν σχετιστεί. Η αιμορραγία, στις περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα μπορεί να οφείλεται σε μία από τις τρεις ακόλουθες αιτίες:

1. Σε μηχανικό διαχωρισμό του πλακούντα από το σημείο εμφύτευσής του, είτε λόγω ταχείας ανάπτυξης του κατώτερου τμήματος της μήτρας στο γ' τρίμηνο, είτε γιατί ο τοκετός βρίσκεται στο στάδιο εξάλειψης και διαστολής του έσω τραχηλικού στομίου ή τέλος σαν αποτέλεσμα κολπικών χειρισμών. Τα αγγεία που αιμορραγούν επικαλύπτονται από θρόμβους που σχηματίζονται, με αποτέλεσμα η αιμορραγία να σταματά μέχρι τη νέα αποκόλληση. Συνήθως τα μεσοδιαστήματα αφορούν σε 5-10 ημέρες.
2. Σε πλακουντίτιδα, όπου τα μεσοδιαστήματα διαρκούν περίπου 2 ημέρες,
3. Σε ρήξη αιματολιμνών που δεν υποστηρίζονται από το βασικό φθαρτό, όπου τα μεσοδιαστήματα διαρκούν περίπου 3 ημέρες. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο προδρομικός πλακούντας διακρίνεται σε 4 τύπους ανάλογα με την τοπογραφική του θέση σε σχέση με το έσω τραχηλικό στόμιο.

- Τύπος I ή χαμηλή πρόσφυση: όταν ο πλακούντας προσφύεται στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, αλλά το χείλος του απέχει από το έσω τραχηλικό στόμιο.
- Τύπος II ή παραχείλιος: όταν το κατώτερο χείλος του πλακούντα φτάνει στο έσω τραχηλικό στόμιο.

- Τύπος III ή επιχείλιος: όταν το κατώτερο χείλος του πλακούντα καλύπτει κατά ένα μέρος του έσω τραχηλικού στομίου (μερικός προδρομικός πλακούντας).
- Τύπος IV ή επιωματικός: όταν ο πλακούντας καλύπτει πλήρως το έσω τραχηλικό στόμιο. Ο πλακούντας μπορεί να προσφύεται και στα δύο τοιχώματα εκατέρωθεν του έσω τραχηλικού στομίου (συμμετρικός) ή στο ένα από τα δύο τοιχώματα (ασύμμετρος) και διακρίνεται επίσης, ανάλογα με τη θέση του στη μήτρα, σε πρόσθιο και οπίσθιο προδρομικό πλακούντα.

Η προαναφερθείσα τοπογραφική ταξινόμηση είναι σημαντική για τον σχεδιασμό του είδους τοκετού, αλλά και για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάστασης. Έτσι, ο τοκετός μπορεί να περατωθεί δια της κοιλιακής οδού σε περίπτωση χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα, αλλά αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο σε επιωματικό προδρομικό πλακούντα. Τονίζεται ότι, η κοιλιακή εξέταση πρέπει να αποφεύγεται, γιατί η δακτυλική εξέταση μπορεί να προκαλέσει αποκόλληση του πλακούντα και σοβαρή αιμορραγία. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση του προδρομικού πλακούντα είναι η αιμορραγία που δεν συνοδεύεται από πόνο, αλλά είναι ξαφνική και συνήθως σημαντική. Το αίμα είναι ζοηρό κόκκινο και σχηματίζει θρόμβους. Σοβαρή αιμορραγία παρατηρείται μετά τη 28<sup>η</sup> εβδομάδα, αν και μπορεί να εμφανιστεί περιοδικά τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης με τη μορφή σταγονοειδούς αιμόρροιας. Σπάνια η αιμορραγία αυτή προκαλεί ολιγαιμικό shock στη γυναίκα ή είναι θανατηφόρος. Συνήθως η αιμορραγία σταματά μόνη της, για να επανεμφανιστεί σύντομα ή μετά την έναρξη του τοκετού, οπότε είναι και σοβαρότερη. Η μήτρα είναι μαλακής σύστασης και χαλαρή, χωρίς σημεία υπερτονίας, και ανώδυνη στην ψηλάφηση. Η προβάλλουσα μοίρα είναι συνήθως ανεμπέδωτη και στο 15% το σχήμα του εμβρύου είναι ανώμαλο (εγκάρσιο ή λοξό). Στην κλινική πράξη, η αιμορραγία σε συνδυασμό με τα ανώμαλα σχήματα και η ανεμπέδωτη μοίρα θέτουν και την υποψία προδρομικού πλακούντα.

Έχει παρατηρηθεί ότι ο προδρομικός πλακούντας σχετίζεται με διπλάσιο αριθμό συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου, όπως ανωμαλίες του ΚΝΣ, του γαστρεντερικού σωλήνα, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, η ανώμαλη ανάπτυξη του πλακούντα μέσα στη μήτρα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία στιφρού ή διεισδυτικού πλακούντα. Η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου συνήθως είναι φυσιολογική, εκτός και αν η μητέρα βρίσκεται σε ολιγαιμικό shock ή η αποκόλληση του πλακούντα είναι μεγάλη. Η περιγεννητική θνησιμότητα σχετίζεται κυρίως με τις επιπλοκές της προωρότητας, καθώς τα επανειλημμένα επεισόδια αιμορραγίας μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση τοκετού για την ασφάλεια της μητέρας. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του προδρομικού πλακούντα βασίζεται στην κλινική εικόνα, στη φυσική εξέταση και στον υπερηχογραφικό έλεγχο. Το ιστορικό της γυναίκας αναδεικνύει κάποιον ή κάποιους από τους προδιαθεσικούς παράγοντες που έχουν προαναφερθεί, όπως π.χ. προηγούμενη καισαρική τομή. Η ακρόαση των παλμών του εμβρύου και το καρδιοτοκογράφημα καθώς και ο έλεγχος των ζωτικών σημείων της μητέρας αποτελούν την πρώτη γραμμή ενεργειών. Η ξαφνική έναρξη ανώδυνης κολπικής αιμόρροιας αποτελεί σοβαρή ένδειξη για ύπαρξη προδρομικού πλακούντα.

Επομένως, κάθε αιμορραγία στο δεύτερο ήμισυ της κύησης θα πρέπει να θεωρείται προδρομικός πλακούντας ή αποκόλληση πλακούντα έως ότου διαγνωστεί η αιτία της αιμορραγίας. Απαγορεύεται, λοιπόν η κολπική εξέταση, γιατί και η πιο προσεκτική εξέταση ακόμη μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αιμορραγία. Μόνο η προσεκτική εξέταση με κολπικές βάλβες επιτρέπεται, για τον προσδιορισμό της ποσότητας του αίματος ή τη διαφορική διάγνωση από αιμορραγία άλλης αιτιολογίας. Η κολπική εξέταση, αν κριθεί σκόπιμο, θα πρέπει να γίνεται μόνο στην αίθουσα του χειρουργείου και με όλες τις προϋποθέσεις για αντιμετώπιση μεγάλης αιμορραγίας και ετοιμότητα για καισαρική τομή. Η κοιλιακή εξέταση αναδεικνύει την ύπαρξη ευαισθησίας στην ψηλάφηση της μήτρας ή τις πρόωρες συστολές, όπως επίσης και την προβολή εμβρύου, η οποία είναι συνήθως ανώμαλη (εγκάρσιο ή λοξό σχήμα), ενώ η προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου είναι ανεμπέδωτη.

Σε οπίσθια θέση του προδρομικού πλακούντα, το κεφάλι του εμβρύου απωθείται προς το κοιλιακό τοίχωμα και ψηλαφάται εύκολα, ενώ στον πρόσθιο προδρομικό πλακούντα η ψηλάφηση της προβάλλουσας μοίρας είναι δύσκολη. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018) Στον επιωματικό πλακούντα, το κεφάλι του εμβρύου απωθείται από την είσοδο της πυέλου. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα αποτελεί την απλούστερη και ασφαλέστερη μέθοδο διάγνωσης προδρομικού πλακούντα. Η ακρίβεια διάγνωσης κυμαίνεται από 95-98%. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα συνήθως οφείλονται στη διάταση της ουροδόχου κύστεως, οπότε και η εξέταση επαναλαμβάνεται με άδεια την ουροδόχο κύστη. Επίσης, ένας μεγάλος πυθμενικός πλακούντας μπορεί να εκτείνεται έως το έσω τραχηλικό στόμιο και να δώσει τη λανθασμένη εντύπωση του προδρομικού, ενώ η οπίσθια θέση του πλακούντα μπορεί να μην επιτρέπει την πλήρη εκτίμησή του, λόγω της παρουσίας του κήματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τη λύση θα δώσει το διακολπικό υπερηχογράφημα, το οποίο είναι εξίσου ασφαλές και επιτρέπει τον έλεγχο, χωρίς να επηρεάζεται από τη θέση του εμβρύου. (Keyem G, 2014)

#### ➤ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η θέση του πλακούντα και τα επεισόδια της αιμορραγίας, ανάλογα με την ηλικία της κύησης, είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την αντιμετώπιση κάθε περίπτωσης. Όσο χαμηλότερη είναι η πρόσφυση του πλακούντα, τόσο χειρότερη αναμένεται η εξέλιξη. Σε χαμηλή πρόσφυση, σε επιχειλίο ή παραχειλίο πλακούντα, που δεν παρουσιαστεί ακόμη επεισόδιο αιμορραγίας και η ηλικία κύησης είναι κάτω των 30 εβδομάδων, επιτρέπεται στην ασθενή να παραμείνει στο σπίτι με περιορισμένη κινητικότητα, με την προϋπόθεση, όμως, ότι η πρόσβασή της σε μαιευτήριο θα είναι άμεση. Γίνεται τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος και σε περίπτωση όπου η κατάσταση επιδεινώνεται ή εμφανίζεται κολπική αιμορραγία, η

ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο. Προέχει πάντα η αιμοδυναμική κατάσταση της μητέρας και η σταθεροποίησή της. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

Έτσι σε περιπτώσεις μεγάλης και απειλητικής αιμορραγίας για τη ζωή της μητέρας, άσχετα με την ηλικία της κύησης, εκτελείται άμεσα καισαρική τομή και έξοδος του εμβρύου. Σε επιπωματικό πλακούντα, η γυναίκα εισάγεται στο μαιευτήριο και παραμένει με συνεχή παρακολούθηση, έως το τέλος της κύησης, δηλαδή περίπου μέχρι 35 - 36 εβδομάδες, εφόσον είναι εφικτό, οπότε και υποβάλλεται σε καισαρική τομή. Σε ηλικία κύησης μεταξύ 24 - 34 εβδομάδων, χορηγούνται κορτικοστεροειδή για τη βελτίωση της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου και Rhesus –D ανοσοσφαιρίνη σε μητέρες Rh αρνητικές. Συνήθως ο έλεγχος της αύξησης και ανάπτυξης του εμβρύου γίνεται υπερηχογραφικά δυο φορές την εβδομάδα καθώς, όπως έχει αναφερθεί ο προδρομικός πλακούντας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR). Μετά τις 36 εβδομάδες κύησης και στην περίπτωση όπου η μητέρα και το έμβρυο είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη θέση του πλακούντα.

Σε επιπωματικό πλακούντα αποφασίζεται καισαρική τομή. (Keyem G, 2014) Σε χαμηλή πρόσφυση, επιχείλιο ή παραχείλιο πλακούντα, είναι δυνατόν να δοκιμαστεί κολπικός τοκετός με την προϋπόθεση ότι υπάρχει έτοιμο χειρουργείο για άμεση εκτέλεση καισαρικής σε περίπτωση αιμορραγίας. Σε κεφαλική προβολή του εμβρύου και συνήθως με πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης, το κεφάλι επιπωματίζει το χείλος του πλακούντα που αιμορραγεί και έτσι ελαττώνεται η αιμορραγία καθώς προχωρεί ο τοκετός. Εφόσον επιλεγεί κολπικός τοκετός, γίνεται πρώτα τεχνητή ρήξη των υμένων και αν δεν επιτευχθεί τοκετός τις αμέσως επόμενες 6-8 ώρες, ακολουθεί πρόκληση τοκετού με χορήγηση ωκυτοκίνης. Όταν η μητέρα ή το έμβρυο παρουσιάζουν σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας, τότε πρωταρχικό ρόλο παίζει η σταθεροποίηση της μητέρας, με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών, κολλοειδών διαλυμάτων αίματος και παραγώγων του και ακολούθως διενεργείται καισαρική τομή. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018) Πριν από τις 36 εβδομάδες και εφόσον μητέρα και έμβρυο είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, εκτιμάται η ύπαρξη ή όχι σημείων τοκετού. Σε κύσεις μεταξύ 24-36 εβδομάδων, χωρίς σημεία έναρξης τοκετού, συνιστάται αναμονή, και η ασθενής παραμένει συνεχώς κατακεκλιμένη υπό παρακολούθηση. Ο αιματοκρίτης πρέπει να διατηρείται στο 30% τουλάχιστον. Χορηγούνται κορτικοστεροειδή για την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου και Rh (D) ανοσοσφαιρίνη σε Rhesus αρνητικές μητέρες. Ασθενής που έχει εμφανίσει 3 διαφορετικά επεισόδια αιμορραγίας συνήθως παραμένει στο μαιευτήριο μέχρι τον τοκετό. Σε περίπτωση που διαπιστωθούν σημεία τοκετού, γίνεται προσπάθεια καθυστέρησης του πρόωρου τοκετού με τοκολυτικά έως ότου δράσουν τα κορτικοστεροειδή.

Σε όλες τις περιπτώσεις και ιδίως όταν ο προδρομικός πλακούντας επιπλέκεται και με στιφρό ή διεισδυτικό, θα πρέπει η γυναίκα και το περιβάλλον της να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο ολικής μαιευτικής υστερεκτομής. (Benirschke K, 2000) Η επιλογή της χειρουργικής τεχνικής για την εκτέλεση της καισαρικής τομής είναι ουσιώδης για την επιτυχή έκβαση της κατάστασης. Αν η τομή στη μήτρα περνάει από το ύψος του πλακούντα (σε πρόσθιο προδρομικό), τότε υπάρχει μεγάλος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας του εμβρύου. Σε οπίσθια θέση του προδρομικού πλακούντα, ίσως η χαμηλή εγκάρσια τομή στη μήτρα να είναι η κατάλληλη. Σε άλλες περιπτώσεις, επιλέγεται η εγκάρσια ή ακόμη και η κάθετη τομή στη

μήτρα. Συμπληρωματικά των μητροσυσπαστικών φαρμάκων, που θα χορηγηθούν για τον έλεγχο της αιμορραγίας μετά την έξοδο του εμβρύου και την αποκόλληση του πλακούντα, αποτελούν επιπρόσθετα ράμματα στο σημείο της αιμορραγίας ή επιπωματισμός με γάζα.

Κατά καιρούς, έχουν δοκιμαστεί και άλλες τεχνικές, πριν τη μαιευτική υστερεκτομή, για τον έλεγχο της αιμορραγίας και τη διατήρηση της γονιμότητας της γυναίκας σε ειδικές περιπτώσεις. Η τοποθέτηση αιμοστατικών ραφών στη μήτρα (τεχνική B-Lynch), ο επιπωματισμός της μήτρας με γάζα και η αφαίρεση αυτής διατραχηλικά μετά από 24 ώρες καθώς και η απολίνωση μητριάων ή έσω λαγονίων είναι κάποιες από τις περισσότερο εφαρμόσιμες τεχνικές, σε τέτοιες περιπτώσεις, με αμφίβολα όμως ενίοτε αποτελέσματα ελέγχου της αιμορραγίας. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

##### 1. Μητρική θνησιμότητα – Νοσηρότητα

Ο προδρομικός πλακούντας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μητρική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού. Το αρχικό επεισόδιο αιμορραγίας είναι συνήθως περιορισμένο, αλλά επακόλουθα επεισόδια είναι περισσότερο σοβαρά. Η καισαρική τομή, η σύγχρονη αναισθησία, η τράπεζα αίματος και τα αντιβιοτικά έχουν βελτιώσει σημαντικά τη μητρική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Η μητρική θνησιμότητα ανέρχεται περίπου στο 0,1%.

Πολύ συχνά, ο θάνατος οφείλεται στην ίδια την αιμορραγία ή σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η μητρική νοσηρότητα είναι χαμηλή και συνήθως σχετίζεται με τις επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από την καισαρική τομή, όπως ενδομητρίτιδα, ουρολοίμωξη ή μετεγχειρητική πνευμονία. Η αιμορραγία που μπορεί να οδηγήσει σε υποογκαιμικό shock και που απαιτεί μαιευτική υστερεκτομή για την αντιμετώπισή της, αφορά κυρίως στην συνύπαρξη στιφρού ή διεισδυτικού πλακούντα. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

##### 2. Εμβρυϊκή θνησιμότητα - Νοσηρότητα

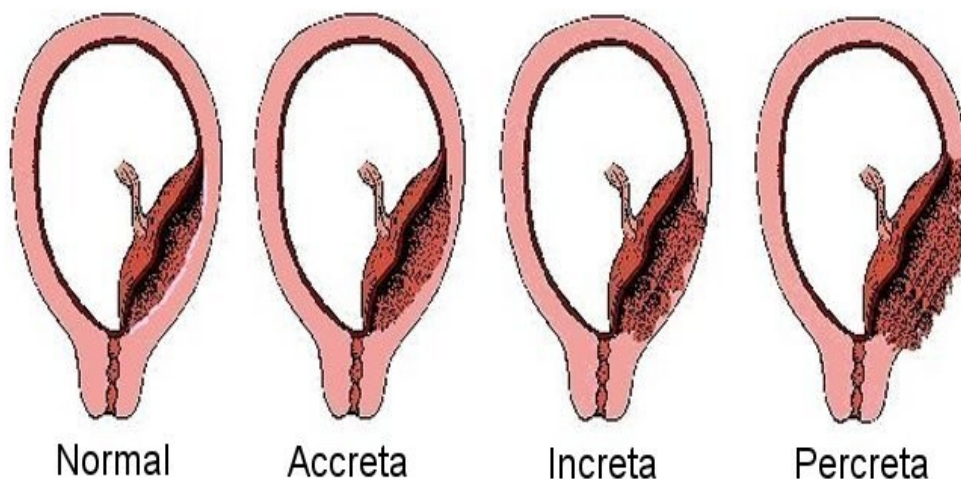
Η περιγεννητική θνησιμότητα σχετίζεται άμεσα με την πνευμονική ωριμότητα κατά τον τοκετό, την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και τις συγγενείς ανωμαλίες και ανέρχεται περίπου στο 15-20%. Η ηλικία της κύησης κατά την οποία εμφανίζεται το πρώτο επεισόδιο αιμορραγίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την περιγεννητική πρόγνωση. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### **4.2.2 ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ**

Ο όρος διεισδυτικός πλακούντας αναφέρεται στην ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα στο τοίχωμα της μήτρας, η οποία χαρακτηρίζεται από διείσδυση της τροφοβλάστης στο μυομήτριο. Ο βαθμός διείσδυσης ποικίλλει με τον πλακούντα να εισβάλλει στο μυομήτριο, να το διαπερνά και να προσβάλλει τον ορογόνο της μήτρας και τα

παρακείμενα όργανα. Οι δύο τελευταίες αυτές μορφές είναι σπανιότερες και αντιπροσωπεύουν λιγότερο από 20% των περιπτώσεων με διεισδυτικό πλακούντα.

Η παρουσία διεισδυτικού πλακούντα, οδηγεί σε αδυναμία αποκόλλησης του κατά την υστεροτοκία, οδηγώντας σε σημαντική απώλεια αίματος, ενώ η προσπάθεια αποκόλλησής του μπορεί να επιτείνει την απώλεια αίματος, οδηγώντας σε αιμορραγική καταπληξία και διαταραχές της ηηκτικότητας. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)



#### ➤ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση της εμφάνισης του διεισδυτικού πλακούντα έχει αυξηθεί κάθετα τις τελευταίες δεκαετίες, φτάνοντας μέχρι και το δεκαπλασιασμό της συχνότητάς του σε σχέση με τη δεκαετία του 60 στις περισσότερες ανεπτυγμένες κοινωνίες. Σήμερα υπολογίζεται ότι 1 στις 2500 εγκυμοσύνες επιπλέκεται από την πάθηση, με αποτέλεσμα να θεωρείται βέβαιη η πιθανότητα αντιμετώπισης μιας τέτοιας εγκυμοσύνης από τον μέσο μαιευτήρα-γυναικολόγο. (Keyem G, 2014) Οι πιο σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου είναι το ιστορικό προηγούμενης καισαρικής και χειρουργείου της μήτρας (π.χ. ινομύματα). Άλλοι, λιγότερο σημαντικοί παράγοντες, είναι η υστεροσκοπική επέμβαση, η εξωσωματική γονιμοποίηση, το ιστορικό αδενώματος, προηγούμενες αποξέσεις για τερματισμό της κύησης, η χρήση σπιράλ ως αντισύλληψη και η αυξημένη ηλικία εγκυμοσύνης (>35 ετών). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες από τις Η.Π.Α υπολογίζουν ότι η επίπτωσή του κυμαίνεται μεταξύ 1/540 και 1/2500 εγκυμοσύνες. Η αυξανόμενη συχνότητα του διεισδυτικού πλακούντα τις τελευταίες δεκαετίες πιθανολογείται ότι οφείλεται κυρίως στην αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τομών, οι οποίες σε χώρες όπως οι Η.Π.Α και η Αγγλία έχουν φθάσει σε ποσοστά 32-33%. Περίπου 5% των περιπτώσεων με προδρομικό πλακούντα, υπολογίζεται ότι επιπλέκονται από διεισδυτικό πλακούντα. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μέχρι και σήμερα δεν έχουν αποσαφηνισθεί οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα. Έχει υποτεθεί ότι η ανάπτυξη της



νόσου οφείλεται σε διαταραχή στην ανάπτυξη του φθαρτού, σε αυξημένη τροφοβλαστική διείσδυση ή σε συνδυασμό των δύο αυτών παραγόντων. Στη διαδικασία αυτή φαίνεται ότι συμμετέχουν αγγειογενετικοί και αυξητικοί παράγοντες καθώς και ενεργοποιητές της τροφοβλαστικής διείσδυσης. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

#### ➤ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα θα πρέπει να αποκλείεται σε όλες τις περιπτώσεις εγκυμοσύνης στις οποίες υπάρχουν ένας ή και παραπάνω προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι ο πρόσθιος πλακούντας, η χαμηλή πρόσφυση, το ιστορικό προηγούμενης καισαρικής τομής ή προηγούμενης επέμβασης που περιλάμβανε υστεροτομή (όπως τα ινομυώματα της μήτρας). Η εξέταση εκλογής είναι το υπερηχογράφημα κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ένα από τα υπερηχογραφικά σημεία που υποδηλώνουν την ανάπτυξη της νόσου είναι η παρουσία πολλαπλών αιματολιμνών που δίνουν την εικόνα «ελβετικού τυριού».

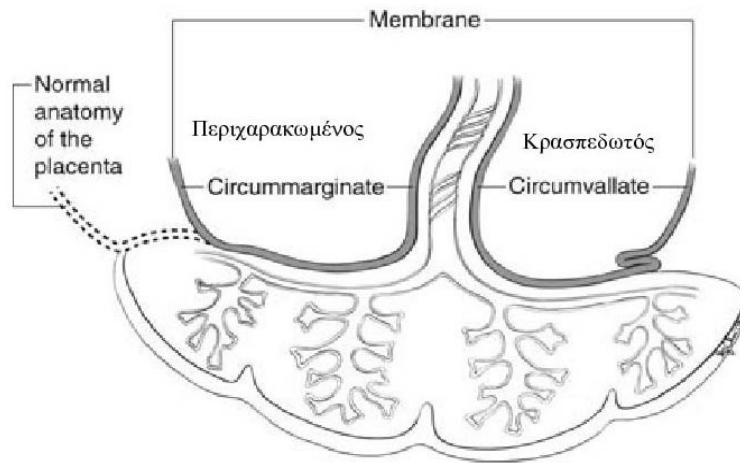
Άλλα σημεία είναι η παρουσία υπόηχων ζωνών στο εσωτερικό του πλακούντα, η απώλεια της φυσιολογικής υπόηχης ζώνης μεταξύ του πλακούντα και της επιφάνειας του μυομητρίου καθώς και η παρουσία αυξημένης αγγείωσης στην επιφάνεια του ορογόνου της μήτρας και των παρακείμενων οργάνων (ουροδόχου κύστης κ.λπ.). Μελέτες αναφέρουν ότι η παρουσία με το συνδυασμό αυτών των δεικτών η ευαισθησία και ειδικότητα του υπερηχογραφήματος και της Doppler εξέτασης φτάνουν το 89% και 98% αντίστοιχα. Το ποσοστό αυτό μπορεί να βελτιωθεί ωστόσο με την συναξιολόγηση των αποτελεσμάτων της υπερηχογραφικής μελέτης με αυτά της μαγνητικής τομογραφίας σε επιλεγμένες περιπτώσεις με υψηλό κίνδυνο. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)

### **4.3 ΠΕΡΙΧΑΡΑΚΩΜΕΝΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ**

Ο περιχαρακωμένος πλακούντας αποτελεί μία παραλλαγή του φυσιολογικού πλακούντα κατά την οποία η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα είναι πολύ μικρή με αποτέλεσμα να παρατηρείται αναδίπλωση των μεμβρανών. Στην πάθηση μπορεί να συμμετέχει το σύνολο της επιφάνειας του πλακούντα, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να εμφανίζεται σε ένα σημείο του μόνο (μερικός περιχαρακωμένος πλακούντας). Η επίπτωση του περιχαρακωμένου πλακούντα είναι μικρότερη από 1%. Η πάθηση οδηγεί τελικά στην ελάττωση της αιμάτωσης της ροής στο έμβρυο με αποτέλεσμα να επιπλέκεται από ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης. Τα ακριβή αίτια δεν είναι γνωστά, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχουν αποσαφηνισθεί προδιαθεσικοί παράγοντες.

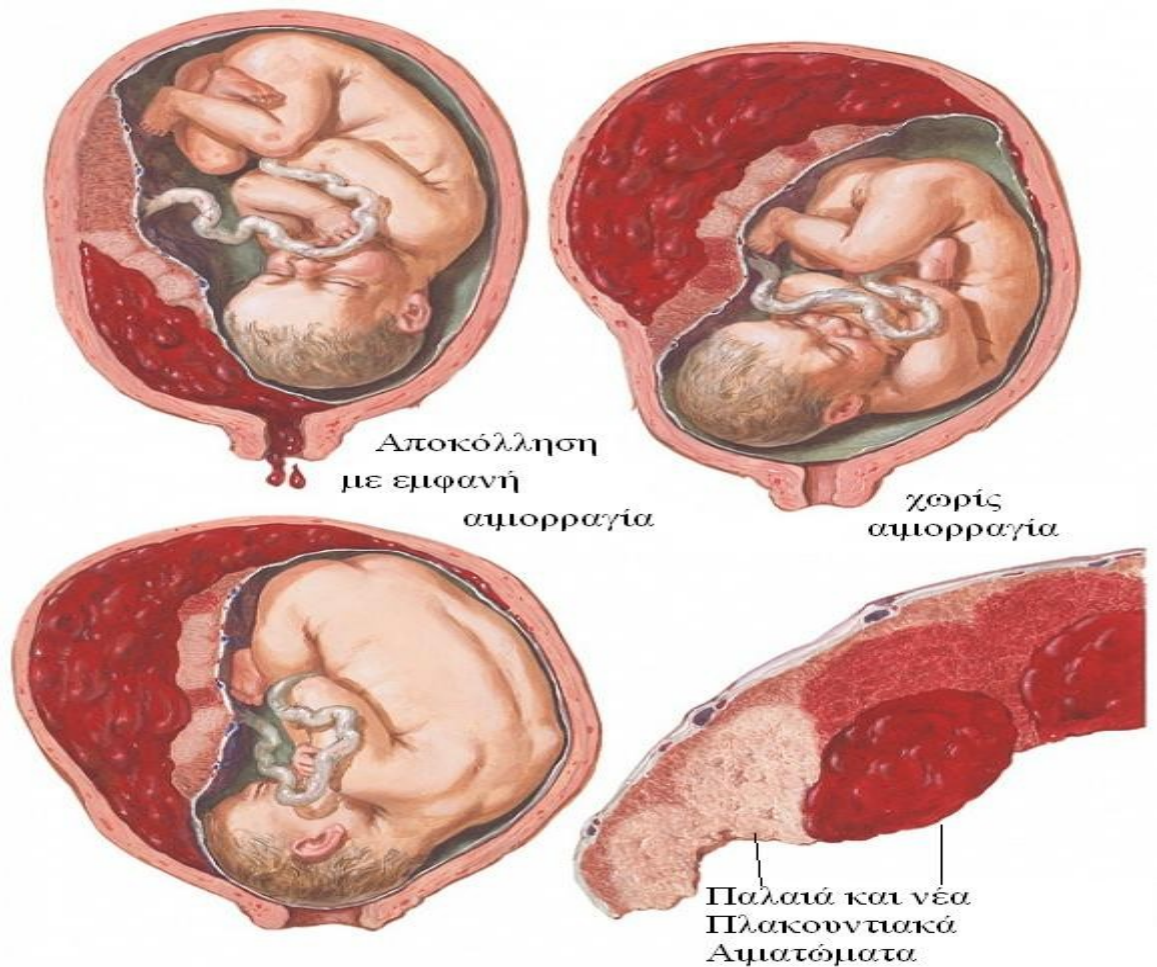
Η διάγνωση της νόσου κρίνεται αναγκαία και πραγματοποιείται με υπερηχογράφημα καθώς σε πολλές περιπτώσεις συνδέεται με εμφάνιση κολπικής αιμόρροιας, πρόωρου τοκετού, και πιθανώς αυξημένης εμβρυϊκής θνησιμότητας. Τα υπερηχογραφικά σημεία της

είναι η παρουσία παχυσμένης παρυφής του πλακούντα η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι προβάλλει μέσα στην αμνιακή κοιλότητα και συχνά μπορεί να διαγνωστεί ως ενδομητρική σύμφυση. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018)



#### 4.4 ΠΡΩΡΗ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα ορίζεται ως η αποκόλληση του πλακούντα από το σημείο εμφύτευσής του στη μήτρα, πριν από τον τοκετό. Το 30% περίπου των αιμορραγιών του γ' τριμήνου οφείλονται σε αποκόλληση του πλακούντα και το πρώτο επεισόδιο εμφανίζεται συνήθως μετά την 26<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Η αποκόλληση του πλακούντα στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης δεν μπορεί να διακριθεί από τις άλλες μορφές απειλούμενης ή αναπόφευκτης κύησης. Το 50% των περιπτώσεων αποκόλλησης εμφανίζονται πριν την έναρξη του τοκετού, ενώ το 10 - 15% δεν μπορούν να διαγνωστούν πριν το δεύτερο στάδιο του τοκετού. (Αντσακλής, 2008)



#### 4.4.1 ΜΟΡΦΕΣ-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα μπορεί να εμφανιστεί με τις εξής κυρίως μορφές: την υποχοριονική, μεταξύ του μυομητρίου και των υμένων η οποία σχετίζεται με περιφερική αποκόλληση και μικρότερη εμβρυϊκή θνησιμότητα, την οπισθοπλακουντιακή, μεταξύ του μυομητρίου και του πλακούντα και την προπλακουντιακή, μεταξύ του πλακούντα και των υμένων. Η περιφερική, αφορά σε αποκόλληση περιφερικού τμήματος του πλακούντα, το αίμα διαφεύγει προς τον τράχηλο και παρουσιάζεται ως κολπική αιμορραγία. Η κεντρική, αφορά σε αποκόλληση του πλακούντα από κεντρικότερο σημείο πρόσφυσής του και το αίμα συσσωρεύεται τοπικά, χωρίς να διαφεύγει προς τον τράχηλο. (Adams-Charman, 2002)

Ανάλογα με τα συμπτώματα από τη μητέρα και το έμβryo, διακρίνουμε τέσσερις βαθμούς πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα. Η πιο σοβαρή μορφή κεντρικής αποκόλλησης είναι αυτή κατά την οποία η συγκεκαλυμμένη αιμορραγία συνδυάζεται με συνεχιζόμενη πρόσφυση του περιφερικού χείλους του πλακούντα. Απαντάται περίπου στο 20% των περιπτώσεων. Το αίμα συγκεντρώνεται στον χώρο μεταξύ μήτρας και βασικού φθαρτού, σχηματίζοντας ένα περιγεγραμμένο οπισθοπλακουντιακό αιμάτωμα. Η συμπτωματολογία της κεντρικής και περιφερικής αποκόλλησης του πλακούντα διαφέρει, και η αντιμετώπιση τους ποικίλλει. Το 30% των περιπτώσεων εμφανίζει ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα, λόγω του μικρού βαθμού αποκόλλησης. (Αντσακλής, 2008) Στην περιφερική

αποκόλληση, η μητέρα εμφανίζει ξαφνικά αιμορραγία διαφόρου εντάσεως, με αίμα είτε ζωηρό κόκκινο ή σκούρο, ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισής του, η οποία συνοδεύεται από διάχυτο κοιλιακό άλγος, με ήπια ευαισθησία στην περιοχή της μήτρας ή άλγος οσφύος. Μπορεί να συνυπάρχει εμβρυϊκή δυσχέρεια, ανάλογα με το μέγεθος της αποκόλλησης και της αιμορραγίας. Στην κεντρική αποκόλληση, τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα. Η μητρική καταπληξία επέρχεται όταν η απώλεια αίματος είναι μεγάλη, και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εγκαίρως.

Επίσης, ανάλογα με το μέγεθος της επιφάνειας που έχει αποκολληθεί, υπάρχει άλλοτε άλλου βαθμού εμβρυϊκή δυσχέρεια ή και θάνατος. Η μήτρα παρουσιάζει συστολές και έντονη ευαισθησία στην ψηλάφηση ή και υπερτονία. Συνυπάρχει διάχυτο κοιλιακό άλγος ή άλγος στην οσφύ. Στο 20% των ασθενών με πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, η διάγνωση εισαγωγής είναι πρόωρος τοκετός. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ πρόωρης αποκόλλησης πλακούντα και προδρομικού πλακούντα δεν είναι πάντα εύκολο να γίνει. Συνήθως είναι γνωστό ότι επώδυνη κοιλιακή αιμορραγία αντιπροσωπεύει την αποκόλληση, ενώ η ανώδυνη αιμορραγία είναι ενδεικτική του προδρομικού πλακούντα, όμως η διαφορική διάγνωση δεν είναι τόσο απλή. Πόνος που προέρχεται από τοκετό σε περίπτωση προδρομικού πλακούντα είναι δυνατόν να αποδοθεί σε αποκόλληση. Από την άλλη μεριά, η αποκόλληση πλακούντα μπορεί να μιμηθεί φυσιολογικό τοκετό ή ακόμα μπορεί να μην προκαλεί καθόλου πόνο. (Αντσακλής, 2008)

#### ➤ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα εμφάνισης της πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα ανέρχεται περίπου στους 1:200 τοκετούς, ενώ η σοβαρή μορφή αποκόλλησης που καταλήγει σε εμβρυϊκό θάνατο ανέρχεται στους 1:500-750 τοκετούς. Η κεντρική αποκόλληση εμφανίζεται σε συχνότητα 20% επί του συνόλου των αποκολλήσεων και συνήθως είναι ολική, ενώ στο 8% αναπτύσσονται διαταραχές πηκτικότητας, με απώλεια του εμβρύου. Στο 80% η αποκόλληση είναι περιφερική. Τις περισσότερες φορές, η περιφερική αποκόλληση είναι μερική και οι επιπλοκές είναι λιγότερες και ηπιότερες. Η περιγεννητική θνησιμότητα από την πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα ανέρχεται στο 20-25%. Στο 15% των θνησιγενών νεογνών έχει ανεβρεθεί η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα ως αιτία θανάτου. Το 14% των νεογνών που επιζούν εμφανίζουν νευρολογικά προβλήματα τον πρώτο χρόνο ζωής. (Αντσακλής, 2008)

#### ➤ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αρχική αιτία της αποκόλλησης του πλακούντα δεν είναι γνωστή, υπάρχουν όμως διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυτήν. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η πολυτοκία, οι πολύδυμες κήσεις, καθώς και το υδράμνιο ή ο βραχύς ομφάλιος λώρος αποτελούν μερικούς μόνο προδιαθεσικούς παράγοντες. Η υπερτασική νόσος της κύησης ή χρόνια υπέρταση της μητέρας, η προεκλαμψία και η πρόωρη ρήξη των υμένων αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα. Η παρουσία

ινομυωμάτων στη θέση εμφύτευσης του πλακούντα μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη αποκόλληση. Διάφορες άλλες παθήσεις της μητέρας, όπως σακχαρώδης διαβήτης, νόσοι του κολλαγόνου ή θρομβοφιλία, ενοχοποιούνται επίσης για πρόωρη αποκόλληση, ενώ το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η χρήση κοκαΐνης, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν εξίσου σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Σπανιότερα ενοχοποιούνται οι τραυματισμοί της μητέρας στην κοιλιακή χώρα, καθώς και ο εξωτερικός μετασχηματισμός. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της αποκόλλησης του πλακούντα σε επόμενη κύηση είναι υψηλός, έως και δεκαπλάσιος. Το αίμα που χάνεται στην αποκόλληση του πλακούντα είναι σχεδόν πάντα μητρικό εκτός από ελάχιστες περιπτώσεις, κυρίως μετά από τραυματισμό, που μπορεί να είναι και εμβρυϊκό. (Αντσακλής, 2008)

### ➤ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν αποδοθεί στην πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα. Ο τοπικός τραυματισμός αγγείου αποτελεί αιτία που οδηγεί σε ρήξη αυτού προς το φθαρτό με αποτέλεσμα αιμορραγία και σχηματισμό αιματώματος. Το αιμάτωμα αυτό καταστρέφει γειτονικά αγγεία, αυξάνοντας την αιμορραγία και δημιουργώντας μεγαλύτερης έκτασης αποκόλληση. Ένας άλλος μηχανισμός έναρξης της αποκόλλησης είναι η απότομη αύξηση της πίεσης στις μητρικές φλέβες, η οποία μεταδίδεται στον μεσολάχινο χώρο του πλακούντα. Η ενεργοποίηση επίσης του καταρράκτη στον μηχανισμό πηκτικότητας μετά από τραυματισμό μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό θρόμβου εντός των αιματολιμνών του πλακούντα. (Αντσακλής, 2008)

### ➤ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται στην πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβryo και εμφανίζονται κυρίως στην κεντρική αποκόλληση. Η επίτοκος με πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα είναι δυνατόν να εμφανίσει σοβαρό υποογκαιμικό shock λόγω της αιμορραγίας και ισχαιμική νέκρωση διαφόρων οργάνων, π.χ. νεφρών (οξεία νεφρική σωληναριακή ή φλοιική νέκρωση). Επίσης, μπορεί να εγκατασταθεί το σύνδρομο διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, καθώς κατά την πλακουντιακή αποκόλληση δημιουργείται σημαντική πλακουντιακή βλάβη, με απελευθέρωση θρομβοπλαστικής στη μητρική κυκλοφορία, η οποία οδηγεί σε δραστηριακή ελάττωση των αιμοπεταλίων και υπερβολική κατανάλωση του ινωδογόνου. (Αντσακλής, 2008)

Τέλος, η αποκόλληση του πλακούντα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία της ονομαζόμενης μήτρας Couvelaire. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται κυρίως στην κεντρική αποκόλληση του πλακούντα, όπου το εξαγγειούμενο αίμα διεισδύει μεταξύ των λείων μυϊκών ινών της μήτρας. Η σύσταση της μήτρας γίνεται μαλακή, αφήνοντας χαρακτηριστικό εντύπωμα κατά την ψηλάφισή της με το δάκτυλο, και η επιφάνειά της εμφανίζεται εκχυμωτική και μελανέρυθρη. Στην κατάσταση αυτή η μήτρα δεν συσπάται λόγω της διάτασης των μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η αιμορραγία που οδηγεί σε ολική

υστερεκτομή. Τέλος, η υποξία του εμβρύου θα οδηγήσει τελικά σε εμβρυϊκή δυσφορία, προωρότητα, υπολειπόμενη ανάπτυξη, αναιμία και μείζονες ανωμαλίες διαπλάσεως ή ακόμη και εμβρυϊκό θάνατο. (Benirschke K, 2000)

#### ➤ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της αποκόλλησης του πλακούντα και η διαφορική διάγνωση από τον προδρομικό πλακούντα περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό και προσεκτική φυσιολογική εξέταση. Συνήθως η αποκόλληση εμφανίζεται με κολπική αιμορραγία και οξύ σταθερό κοιλιακό πόνο, ενώ ο προδρομικός πλακούντας κυρίως με ανώδυνη κολπική αιμορραγία. Το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκαλύψει μια υπόψη περιοχή μεταξύ πλακούντα και τοιχώματος μήτρας, κυρίως σε μεγάλης έκτασης αποκολλήσεις. Μόνο εφόσον ο προδρομικός πλακούντας έχει αποκλειστεί από τη διάγνωση, μπορεί να γίνει κολπική εξέταση με κολποδιαστολεις για την αξιολόγηση της αιμορραγίας, αλλά και την ανακάλυψη τυχόν τραύματος στον κόλπο ή στον τράχηλο. (Αντσακλής, 2008)

#### **4.4.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Η αντιμετώπιση της πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα εξαρτάται τόσο από την ηλικία κύησης, όσο και από την αιμοδυναμική κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου. Τοποθετούνται δύο φλεβοκαθετήρες για τη χορήγηση υγρών και γίνεται συνεχής καταγραφή του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού με καρδιοτοκογράφο. Σε μητέρες Rhesus αρνητικές χορηγείται Rh D ανοσοσφαιρίνη. (Adams-Charman, 2002) Τα ζωτικά σημεία της μητέρας παρακολουθούνται συχνά και τοποθετείται ουροκαθετήρας για τον έλεγχο της διούρησης. Σε τελειόμηνη κύηση με αιμοδυναμικά σταθερούς τη μητέρα και το έμβρυο, αποφασίζεται φυσιολογικός τοκετός και μόνο σε συνήθεις μαιευτικές ενδείξεις απαιτείται καισαρική τομή. Σε τελειόμηνη κύηση, αλλά με ασταθείς αιμοδυναμικά τη μητέρα ή το έμβρυο, αποφασίζεται καισαρική τομή, αφού χορηγηθούν άφθονα υγρά, μονάδες φρέσκου αίματος και προϊόντων του αίματος, όπως επίσης και παράγοντες πήξης σε συνάρτηση πάντα με την κατάσταση της ασθενούς. (Αντσακλής, 2008) Σε περιπτώσεις πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα όπου η κύηση είναι μικρότερη των 20 εβδομάδων και εφόσον το έμβρυο και η μητέρα είναι αιμοδυναμικά σταθεροί, το 82% των περιπτώσεων θα ολοκληρώσει την κύηση, ενώ αντίθετα την κύηση θα ολοκληρώσει μόνο το 27% των ασθενών που παρουσιάζει αποκόλληση του πλακούντα μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Γενικά, σε κύσεις κάτω των 28 εβδομάδων όπου τα έμβρυα δεν είναι συχνά βιώσιμα, συνιστάται αναμονή, αν αυτό είναι εφικτό. Επίσης, γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για την πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου. Σε κάθε περίπτωση αλλαγής της αιμοδυναμικής σταθερότητας της μητέρας ή του εμβρύου θα πρέπει να εκτελείται άμεσα τοκετός. Τοκόλυση θα πρέπει να γίνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως πολύ πρόωρων εμβρύων, και ως τοκολυτικό φάρμακο χρησιμοποιείται το θειικό μαγνήσιο, που έχει τις λιγότερες παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα. Ένδειξη για καισαρική τομή αποτελεί, σε κάθε περίπτωση, η

μεγάλη αιμορραγία της μητέρας και η δυσπραγία του εμβρύου. Αν το έμβρυο είναι ήδη νεκρό, τότε γίνεται προσπάθεια περάτωσης του τοκετού κολπικά, γιατί είναι ασφαλέστερο για τη ζωή της μητέρας, καθώς οι τραυματικές επιφάνειες της καισαρικής τομής αιμορραγούν περισσότερο συγκριτικά με την πλακουντιακή αποκόλληση ιδίως αν έχει εγκατασταθεί το σύνδρομο της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Σε οποιαδήποτε κάκωση της κοιλίας, η ασθενής πρέπει πάντα να ελέγχεται για πιθανή αποκόλληση του πλακούντα. Αν δεν παρουσιάζεται κολπική αιμορραγία, συστολές της μήτρας ή ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της μήτρας, τότε απαιτείται καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση της εγκύου για 2-6 ώρες. Σε περίπτωση που ανευρίσκονται κάποια από τα προαναφερθέντα σημεία, είναι απαραίτητη η 24ώρη παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου. (Benirschke K, 2000)

#### ➤ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η μητρική θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 0,5 έως και 5%. Οι περισσότερες μητέρες πεθαίνουν από αιμορραγία, καρδιακή ή και νεφρική έκπτωση. Η άμεση διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση μπορεί να μειώσουν τη μητρική θνησιμότητα στο 0,5-1%. Η εμβρυϊκή θνησιμότητα κυμαίνεται σε σοβαρή αποκόλληση μεταξύ 50-80%. Σε ένα ποσοστό 15% το έμβρυο έχει ήδη χαθεί κατά την προσέλευση της μητέρας στην κλινική. Τα νεογνά που θα επιζήσουν, παρουσιάζουν υψηλό δείκτη νοσηρότητας, λόγω της εμβρυϊκής υποξίας πριν ή κατά τον τοκετό ή λόγω της προωρότητας. (Αντσακλής, 2008)

### **4.5 ΡΗΞΗ ΕΠΙΧΕΙΛΙΟΥ ΦΛΕΒΩΔΟΥΣ ΚΟΛΠΟΥ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

Η ρήξη του φλεβώδους κόλπου του πλακούντα οφείλεται συνήθως σε μικρή πρόωρη αποκόλληση του χείλους του πλακούντα και αποτελεί μια σπανιότατη επιπλοκή του τρίτου τριμήνου της κύησης. Η συμπτωματολογία του είναι παρόμοια με αυτές του προδρομικού πλακούντα και της πρόωρης περιφερικής αποκόλλησης του πλακούντα και η διάγνωση συνήθως διαφεύγει. Η θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται συντηρητικά, με παρακολούθηση της αιμορραγίας ή με καισαρική τομή, εφόσον η αιμορραγία είναι σοβαρή και τίθεται σε κίνδυνο η ζωή της μητέρας ή του εμβρύου. (Αντσακλής, 2008)

### **4.6 ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΕΣ ΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ**

Καθώς η εγκυμοσύνη προχωράει ο πλακούντας σταδιακά γερνάει και οι πλακουντιακές ασβεστώσεις φαίνεται ότι αποτελούν το κύριο υπερηχογραφικό σημείο αυτής της εξελισσόμενης γήρανσης. Στα τελικά στάδια της διαδικασίας αυτής οι ασβεστώσεις απεικονίζονται ως γραμμοειδής ή κυκλοτερείς. Από το 1978 έχει προταθεί ένα σύστημα κατηγοριοποίησης των πλακουντιακών ασβεστώσεων σε 3 βαθμούς βαρύτητας. Πρόσφατα προτάθηκε η χρήση υπολογιστικών συστημάτων ως πιο αντικειμενικών μεθόδων εκτίμησης του βαθμού γήρανσης του πλακούντα. Η πρόωρη ανάπτυξη πλακουντιακών ασβεστώσεων

φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα συμπεριλαμβανομένης της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης, της υπέρτασης της κύησης και της προεκλαμψίας. (Benirschke K, 2000)

#### **4.7 ΚΥΣΤΙΚΕΣ ΥΠΟΗΧΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ**

Οι κυστικές ή αλλιώς υπόηχες περιοχές του πλακούντα αποτελούν την πιο συχνή ανωμαλία μετά την 25<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Παρά το ότι μπορεί να οφείλονται σε διάφορους λόγους, σπάνια έχουν κάποια κλινική σημασία. Όταν ωστόσο παρατηρηθούν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον προβληματισμό, καθώς μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ανάπτυξη του πλακούντα και την ανάπτυξη του εμβρύου. Τα πιο συχνά αίτια εμφάνισης της ανωμαλίας αυτής είναι η παρουσία κύστεων στο φθαρτό και η δημιουργία θρόμβων μεταξύ των λαχνών.

Το μέγεθος των τελευταίων δεν υπερβαίνει τα 1-2 εκατοστά και φαίνεται ότι είναι πολύ συχνοί καθώς παρατηρούνται μέχρι και στο 40% των κήσεων. Οι πλακουντιακές λίμνες από την άλλη πλευρά αποτελούν μεγαλύτερους σχηματισμούς οι οποίοι φαίνονται ως διαυγείς στο υπερηχογράφημα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών φαίνεται ότι συνδέονται με ασυμβατότητα στον παράγοντα Rhesus, αυξημένα επίπεδα της άλφα φετοπρωτεΐνης και με την παρουσία οιδηματώδους πλακούντα. Παρά τις ενδείξεις αυτές δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως και σήμερα ως δείκτης πρόληψης ή θεραπευτικής παρακολούθησης. (Benirschke K, 2000)

#### **4.8 ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ**

Τα αγγειακά έμφρακτα αποτελούν ισχαιμικές περιοχές νέκρωσης που παρατηρούνται κατά κύριο λόγο στην περιφέρεια του πλακούντα και οι οποίες οφείλονται σε διακοπή της μητρικής αιματικής ροής. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε κάποιο θρόμβο, ενώ σπανιότερα μπορεί να αποτελούν απότοκο κάποιου οπισθοπλακουντιακού αιματώματος το οποίο αποκολλά τον πλακούντα από το αγγειακό δέντρο. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να διαγνωστούν υπερηχογραφικά καθώς έχουν ίδια ηχογένεια με αυτή του πλακουντιακού παρεγχύματος. (Αντσακλής, 2008) Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα έμφρακτά είναι μικρά και δεν επηρεάζουν την πορεία την πορεία της εγκυμοσύνης.

Όταν, ωστόσο, εντοπίζονται κεντρικά και έχουν μεγάλο μέγεθος (>20-30% πλακούντα) μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογία της κύησης που σχετίζεται με την ανεπάρκεια του πλακούντα όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, η προεκλαμψία, ο πρόωρος τοκετός ή ακόμα και ο εμβρυϊκός θάνατος. Μία ξεχωριστή κατηγορία αγγειακών έμφρακτών του πλακούντα είναι αυτά της βασικής στιβάδας του πλακούντα. Τα έμφρακτα αυτά είναι δυνατόν να διαγνωσθούν υπερηχογραφικά λόγω της έντονης εναπόθεσης ινικής η οποία περιχαράκωνει τις λάχνες στερώντας από αυτές την αιμάτωση. Στον υπέρηχο παρατηρούνται υπόηχες περιοχές οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στη μητρική πλευρά του



πλακούντα. Η πάθηση θα πρέπει να διαγιγνώσκεται γιατί συνδέεται με υψηλή περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. (Αντσακλής, 2008)

#### **4.9 ΠΡΟΔΡΟΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ**

Τα προδρομικά αγγεία αποτελούν μία ξεχωριστή παθολογική οντότητα που συχνά συνδέεται με τον προδρομικό πλακούντα. Κατά την ανωμαλία αυτή τα εμβρυϊκά αγγεία βρίσκονται ακριβώς πάνω από το έσω τραχηλικό στόμιο και παρεμβάλλονται μεταξύ αυτού και του εμβρυϊκού πόλου. Συνήθως οφείλονται σε υμενώδη έκφυση του ομφαλίου λώρου (1% κυήσεων), ενώ σπανιότερα αποτελούν αναστοματικά αγγεία που συνδέουν τον πλακούντα με κάποιο δορυφόρο λοβό. Η επίπτωσή τους υπολογίζεται ότι είναι περίπου 1 στις 2500 γεννήσεις. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι όπως αναφέρθηκε η ύπαρξη προδρομικού πλακούντα και η παρουσία δορυφόρων λοβών. Η περιγεννητική θνησιμότητα υπολογίζεται περίπου στο 60%. (Αντσακλής, 2008) Σε περίπτωση ρήξης των μεμβρανών η πιθανότητα ρήξης των προδρομικών αγγείων είναι εξαιρετικά μεγάλη.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο εμβρυϊκός ενδαγγειακός όγκος είναι μόλις 80-100 ml/kg βάρους μπορεί κανείς να καταλάβει ότι ακόμα και μικρές απώλειες αίματος μπορεί να είναι καταστροφικές για το νεογνό. Αντίστοιχα η πίεση των αγγείων από τον εμβρυϊκό πόλο μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την αιμάτωση και να προκαλέσει ασφυξία και θάνατο στο έμβρυο. (Altman JF, 2003) Η υπερηχογραφική διάγνωση της ανωμαλίας τίθεται με έγχρωμο Doppler κατά την οποία παρατηρούνται σπειροειδείς αγγειακές δομές επάνω από το έσω τραχηλικό στόμιο. Η διαφορική διάγνωση τίθεται από την ομφαλίδα η οποία μπορεί συχνά να βρίσκεται κοντά ή ακόμα και πάνω από το έσω τραχηλικό στόμιο. Στις περιπτώσεις που παρατηρείται χαμηλή πρόσφυση του πλακούντα στην υπερηχογραφική μελέτη 2<sup>ου</sup> τριμήνου θα πρέπει να πραγματοποιείται πάντα επαναληπτική εξέταση με χρήση έγχρωμου Doppler στο τρίτο τρίμηνο για τον αποκλεισμό και των δύο αυτών παθήσεων. (Αντσακλής, 2008)

#### **4.10 ΜΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟΙ ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ**

Οι κυριότεροι όγκοι αυτής της κατηγορίας είναι το χοριοαγγείωμα και το πλακουντιακό τεράτωμα. Τα μεγάλα χοριοαγγειώματα (>5 εκατοστά) υπολογίζεται ότι παρατηρούνται σε 1 στις 500 έως 1 στις 16.000 κυήσεις. Το πλακουντιακό τεράτωμα αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο όγκο. Το χοριοαγγείωμα αποτελεί μία προβάλλουσα αγγειακή μάζα η οποία υπερηχογραφικά απεικονίζεται ως μία καλά περιγεγραμμένη υπόψη κυκλοτερής δομή 1-5 εκατοστών με παρουσία έντονης αγγειακής δραστηριότητας στη Doppler εξέταση. Το τελευταίο αυτό χαρακτηριστικό βοηθάει τη διαφοροδιάγνωσή της από τα αιματώματα, το πλακουντιακό τεράτωμα και τα έμφρακτα. Το πλακουντιακό τεράτωμα εμφανίζεται ως δομή μικτής ηχογένειας με στοιχεία κυστικά και συμπαγή και με παρουσία αποτιτανώσεων στο 40% των περιπτώσεων. (Αντσακλής, 2008)

## 5. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

### 5.1 ΥΔΡΑΜΝΙΟ

Υδράμνιο ορίζεται η αύξηση του όγκου του αμνιακού υγρού πάνω από τα φυσιολογικά για την ηλικία κύησης όρια. Κατά πολλούς αυτό ορίζεται ως  $> 1.500-2.000$  ml κατά το γ' τρίμηνο και αντιστοιχεί σε  $DP > 8$ cm ή  $AFI > 20$  cm ή ακόμα  $AFI > 24$  cm κατά άλλους, άλλως  $AFI$  άνω της 95<sup>ης</sup> εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία κύησης. Η αναφερόμενη επίπτωσή του είναι 0,5-3,5%. Με την υποκειμενική εκτίμηση κατά την υπερηχογραφική εξέταση φαίνεται να υπάρχει μια αναντιστοιχία μεταξύ του εμβρύου και της ποσότητας του αμνιακού υγρού. Το έμβρυο φαίνεται να κολυμπάει μέσα σε μια θάλασσα από αμνιακό υγρό. Πρέπει να έχουμε στο νου μας ότι η σχέση εμβρυοπλακουντιακής μάζας και όγκου αμνιακού υγρού αλλάζει κατά την πρόοδο της κύησης και αντίστοιχα αλλάζει η εικόνα που βλέπουμε κατά την υπερηχογραφική εξέταση. (Biggio JR, 2000) Στο β' τρίμηνο η σχέση αυτή διατηρείται σχεδόν στο 50/50, ενώ από τις αρχές του γ' τριμήνου αρχίζει να αλλάζει εις βάρος του αμνιακού υγρού λόγω της μεγάλης αύξησης της εμβρυοπλακουντιακής μάζας.

Έτσι το αμνιακό υγρό προς το τέλος της κύησης φτάνει να καταλαμβάνει το 17% του συνόλου της υπερηχογραφικής εικόνας. Προσοχή χρειάζεται στη διάγνωση υδραμνίου κατά το β' τρίμηνο που το έμβρυο καταλαμβάνει λιγότερο χώρο. Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι 7 από τις 40 διαγνωσμένες υπερηχογραφικά περιπτώσεις υδραμνίου μεταξύ 16-27 εβδομάδων, είχαν φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού όταν επανεξετάστηκαν στο γ' τρίμηνο. Η υπερηχογραφική εικόνα είναι συνήθως βελτιωμένη σε περίπτωση υδραμνίου με καλύτερη απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας. (Αντσακλής, 2008) Σε περιπτώσεις σοβαρού υδραμνίου όμως, που η απόσταση μεταξύ κεφαλής υπερήχων και εμβρύου είναι σημαντικά αυξημένη, η εικόνα μπορεί να είναι πολύ επηρεασμένη.

Στις περιπτώσεις αυτές η εξέταση μπορεί να χρειαστεί να γίνει σε ημικαθιστή, καθιστή ή πλάγια θέση της εγκύου για την αποφυγή ανάπτυξης υπότασης της εγκύου από τον εκσεσημασμένο όγκο και βάρος της μήτρας. Με βάση τη μέτρηση της μεγαλύτερης κάθετης διάστασης της βαθύτερης λίμνης (DP) το υδράμνιο διακρίνεται σε ήπιου βαθμού αν  $DP = 8-12$  cm, μετρίου βαθμού αν  $DP = 12-15$ cm και σοβαρού βαθμού αν  $DP > 16$  cm. Το ήπιου βαθμού υδράμνιο αποτελείτο 80% των περιπτώσεων υδραμνίου, ενώ το μέτριο και σοβαρό, το 15% και 5% αντίστοιχα. Το υδράμνιο μπορεί να αναπτυχθεί χρονίως ή οξέως. Η διαφορά εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά την έναρξη, τον ρυθμό αύξησης του μεγέθους της μήτρας και την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό.

Η χρόνια μορφή αποτελεί την πλειοψηφία των περιπτώσεων (98%) και εμφανίζεται συνήθως στο γ' τρίμηνο. Συνήθως αναπτύσσεται μετά τον 7<sup>ο</sup> μήνα, η αύξηση του αμνιακού υγρού είναι σταδιακή και τέτοια είναι και η ένταση των συμπτωμάτων. Δεν οδηγεί σε πολύ πρόωρους τοκετούς (συνήθως  $> 32$  εβδομάδες). Η πρόγνωση είναι ανάλογη της αιτίας σε πολλαπλές νεογνικές ανωμαλίες ή σοβαρή ερυθροβλάστωση είναι κακή. Σε ιδιοπαθές ήπιου βαθμού χρόνιο υδράμνιο αντίθετα, η πρόγνωση είναι καλή και οι πιο σοβαρές επιπλοκές είναι λόγω προωρότητας ή ανώμαλης προβολής. Οξύ υδράμνιο συμβαίνει στο 2% των περιπτώσεων υδραμνίου. Χαρακτηρίζεται από την απότομη αύξηση του αμνιακού υγρού σε

λίγο χρόνο (αύξηση ύψους πυθμένα μήτρας κατά 1 cm ημερησίως). Η έναρξη γίνεται νωρίς στην κύηση κατά τον 4<sup>ο</sup> ή 5<sup>ο</sup> μήνα, ενώ τα συμπτώματα της μητέρας αναπτύσσονται γρήγορα και είναι πολύ έντονα. Χωρίς θεραπεία καταλήγει σχεδόν πάντα σε τοκετό πριν τις 28 εβδομάδες. (Biggio JR, 2000)

- ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το υδράμνιο σχετίζεται με μια σωρεία εμβρυϊκών αλλά και μητρικών παθολογικών καταστάσεων. Η συχνότητα ορισμένων από αυτών έχει μεταβληθεί πολύ τα τελευταία 20-30 χρόνια. Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη ως αίτιο υδραμνίου, έχει μειωθεί από το 25% στο 5-15%, χάρη στην καλύτερη διάγνωση - παρακολούθηση - θεραπεία, που οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης. Η εμβρυϊκή πολυουρία λόγω ωσμωτικής διούρησης λόγω υπεργλυκαιμίας θα ήταν ένας λογικός μηχανισμός ανάπτυξης υδραμνίου στην κατάσταση αυτή, όμως έχει βρεθεί φυσιολογική παραγωγή εμβρυϊκών ούρων σε 12 από τις 13 περιπτώσεις κύησης διαβητικών εγκύων με ήπιου βαθμού υδράμνιο.

Η ευαισθητοποίηση της Rhesus αρνητικής μητέρας στο Rhesus θετικό έμβρυο έχει μειωθεί ως αίτιο υδραμνίου από 11% στο 1% χάρη στην προφυλακτική χορήγηση Rhesus ανοσοσφαιρίνης. Αντίθετα, η συχνότητα του ιδιοπαθούς υδραμνίου αυξήθηκε από το 35% στο 65% λόγω της ευρείας χρησιμοποίησης των υπερήχων για τη διάγνωση και την ανεύρεση έτσι πολύ περισσότερων περιπτώσεων ήπιου βαθμού υδραμνίου (=80%) τα οποία ίσως δεν θα διαγιγνώσκονταν με την κλινική εξέταση. Συνολικά λοιπόν το υδράμνιο οφείλεται:

1. Μητρικά αίτια: 15-20%
2. Πολύδυμη κύηση: 5%
3. Συγγενείς ανωμαλίες: 15%
4. Ιδιοπαθές: 60%-65%

Η κατανομή των αιτιών αυτών μεταβάλλεται με τη νόσου. Σε ήπιου βαθμού υδράμνιο ως 83% των περιπτώσεων έχει αποδοθεί σε ιδιοπαθή αίτια ενώ σε μέτρια ή σοβαρή νόσο στο 91% των περιπτώσεων έχει βρεθεί μητρική ή εμβρυϊκή κατάσταση που σχετίζεται με υδράμνιο. (Αντσακλής, 2008)

### **5.1.1 ΕΜΒΡΥΪΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Σωρεία συγγενών ανωμαλιών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη υδραμνίου χωρίς να έχει πάντα αποδειχθεί να υπάρχει σχέση αιτίας - αιτιατού. Το γεγονός ότι τα έμβρυα αυτά δεν εμφανίζουν πάντοτε υδράμνιο πιθανά σχετίζεται με την βαρύτητα της ανωμαλίας ή την κινητοποίηση άλλων μηχανισμών από την μητέρα ή το έμβρυο για την απομάκρυνση της περίσσειας του αμνιακού υγρού. Υπάρχουν πάντως συγκεκριμένες ανωμαλίες που σχετίζονται πολύ συχνά με την ανάπτυξη υδραμνίου, ώστε θα πρέπει να αναζητηθούν και να αποκλειστούν ή επιβεβαιωθούν κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφικού ελέγχου. Στο σοβαρού βαθμού υδράμνιο αυτές αφορούν: το ΚΝΣ (52%), ΓΕΣ (47%), καρδιαγγειακό σύστημα (30%), μυοσκελετικό σύστημα (19%) και το ουρογεννητικό σύστημα (16%).

1. ΚΝΣ: Στην κατηγορία αυτή ανήκουν πολλές διαταραχές που σχετίζονται με υδράμνιο και μπορούν να το προκαλούν μέσω διαφόρων μηχανισμών. Σε ανεγκέφαλα έμβρυα υδράμνιο παρατηρείται στο 65% των περιπτώσεων, ενώ συνήθως αναπτύσσεται μετά τις 25 εβδομάδες και σπάνια νωρίτερα.

2. ΓΕΣ: Οι ανωμαλίες εδώ αφορούν ατρησία ή απόφραξη του ανώτερου ΓΕΣ ή του λεπτού εντέρου. Οι βλάβες του παχέος εντέρου από μόνες τους δεν προκαλούν υδράμνιο. Άλλες παθήσεις του ΓΕΣ που μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη του εντέρου είναι η συστροφή, ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος, ειλεός από μηκόνιο και περιτονίτιδα από μηκόνιο. Με τον ίδιο μηχανισμό μπορεί να προκαλέσουν υδράμνιο και οι κύστει ωοθήκης σε πολύ μικρό ποσοστό. (Αντσακλής, 2008)

Ο λαγώχειλος και το λυκόστομα μπορεί να προκαλούν υδράμνιο μέσω ανεπαρκούς κατάποσης, ενώ τυχόν μάζες στον αυχένα όπως βρογχοκήλες ή τερατώματα μπορεί να προκαλούν μηχανική απόφραξη. Υδράμνιο εμφανίζεται στο ήμισυ των περιπτώσεων εμβρυϊκού ύδρωπα και μπορεί να προηγείται οποιασδήποτε άλλης εκδήλωσης αυτής της νόσου. (Biggio JR, 2000) Δεδομένης της ποικιλίας των αιτιών ανάπτυξης εμβρυϊκού ύδρωπα, θα πρέπει να υποθέσουμε διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό ανάπτυξης υδραμνίου ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή.

Στις καταστάσεις που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής το υδράμνιο θα αναπτύσσεται κυρίως από την αυξημένη εμβρυϊκή διούρηση, ενώ αντίθετα στις καταστάσεις που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλής παροχής, οι κύριοι μηχανισμοί που πιθανόν ενέχονται πρέπει να αφορούν μειωμένη διακίνηση και απορρόφηση αμνιακού υγρού λόγω μειωμένης κατάποσης, μειωμένης πνευμονικής απορρόφησης ή αυξημένης διίδρωσης υγρού λόγω αντιρρόπησης. Υδράμνιο συχνά αναφέρεται σε σχέση με σκελετικές ανωμαλίες, κυρίως θανατοφορικό νανισμό και αχονδροπλασία, χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξης. Στις περιπτώσεις αυτές μάλιστα, αποτελεί πολύ κακό προγνωστικό σημείο. Σε μία μελέτη 45 τέτοιων περιπτώσεων σκελετικής δυσπλασίας και υδραμνίου, μόνο 5 έμβρυα επέζησαν, όλα με ετερόζυγο αχονδροπλασία.

Παραδόξως και νεφρικές ανωμαλίες του εμβρύου έχουν παρατηρηθεί ότι συνοδεύονται από υδράμνιο. Αφορούν κυρίως ετερόπλευρες βλάβες όπως πυελοουρητηρική απόφραξη, πολυκυστική δυσπλασία, όγκοι νεφρού αν και σπανιότερα έχουν αναφερθεί και αμφοτερόπλευρες βλάβες όπως η αμφοτερόπλευρη πυελοουρητηρική απόφραξη. Ο παθογενετικός μηχανισμός στις περιπτώσεις αυτές παραμένει ασαφής και πιθανά περιλαμβάνει σπειραματική υπερτροφία και πολυουρία αρμονικής αιτιολογίας στις μονόπλευρες βλάβες και αυξημένη διίδρωση υγρού ή μειωμένη κατάποση στις αμφοτερόπλευρες. (Αντσακλής, 2008)

- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ένα καλό ιστορικό με έμφαση στα συμπτώματα της μητέρας (π.χ. δυσφορία, πόνος) είναι το πρώτο βήμα. Θα πρέπει να ακολουθήσει διερεύνηση της μητέρας. Ο σακχαρώδης διαβήτης θα αποκλειστεί με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ενώ η ισοανοσοποίηση με την

έμμεση Coombs και τον έλεγχο αντισωμάτων στο μητρικό αίμα. Η υπερηχογραφία είναι η κύρια διαγνωστική μέθοδος για το υδράμνιο. Με την υπερηχογραφία θα καθοριστεί αρχικά η ύπαρξη ή μη υδραμνίου με βάση την υποκειμενική εκτίμηση, DP και AFI και θα καταταχτεί σε ήπιο, μέτριο ή σοβαρό. Θα καθοριστεί η ύπαρξη μονήρους ή πολύδυμης κύησης και στην τελευταία θα καθοριστεί η χοριονικότητα και ο αριθμός των αμνιακών σάκων. Θα γίνει έλεγχος για μακροσωμία ή ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Επίσης υπερηχογραφικά θα γίνει λεπτομερής έλεγχος για την ύπαρξη εμβρυϊκών ανωμαλιών που σχετίζονται με την ανάπτυξη υδραμνίου και συγκεκριμένα λεπτομερής έλεγχος του ΚΝΣ, του θώρακα, του ΓΕΣ, του κοιλιακού τοιχώματος, του ουροποιητικού συστήματος και της δυναμικής της ουροδόχου κύστης και των άκρων του εμβρύου. Λόγω της συσχέτισης υδραμνίου με χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ένα 3% θα πρέπει να γίνει έλεγχος του εμβρύου για καρυότυπο. Ειδικά στην περίπτωση εμβρυϊκού ύδρωπα με υδράμνιο χωρίς κάποια αναγνωρίσιμη ανωμαλία του εμβρύου θα πρέπει να γίνει λήψη εμβρυϊκού αίματος για ανίχνευση αναιμίας ή συγγενούς ιογενούς λοίμωξης. (Αντσακλής, 2008)

Στις πολύδυμες κηήσεις η εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε κηήσεις με ξεχωριστούς πλακούντες και αμνιακούς σάκους γίνεται υποκειμενική εκτίμηση και DP. Εικόνες αμνιακού υγρού εκατέρωθεν της διαχωριστικής αμνιακής μεμβράνης είναι χρήσιμες. Φυσιολογικές στήλες αμνιακού υγρού είναι καθησυχαστικές καθώς το πιο συχνό λάθος στις περιπτώσεις αυτές είναι η υπερεκτίμηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού. Στις μονοχοριακές κηήσεις προκύπτουν 2 επιπλέον δυσκολίες: α) στις μονοαμνιακές κηήσεις είναι αδύνατον να καθοριστεί ο όγκος του αμνιακού υγρού για το κάθε δίδυμο ξεχωριστά και β) στις διααμνιακές μονοχοριακές κηήσεις μπορεί να συμβεί το σύνδρομο μετάγγισης των διδύμων (Twin-to-twin transfusion syndrome TTTS) που εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό των κηήσεων αυτών, περίπου το 1/3. Το σύνδρομο αυτό προκύπτει από αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις στον πλακούντα έτσι ώστε να δημιουργείται ένα έμβρυο-δέκτης και ένα έμβρυο-δότης. Το έμβρυο-δέκτης θα είναι αυτό που θα έχει υδράμνιο, ενώ ταυτόχρονα θα είναι μεγαλύτερο του άλλου εμβρύου, πληθωρικό, με μεγαλοκαρδία, ύδρωπα και σχεδόν συνέχεια γεμάτη ουροδόχο κύστη που σπάνια αδειάζει, ενώ αντίθετα το έμβρυο-δότης θα βρίσκεται καθηλωμένο σε ένα σοβαρά ολιγαμνιακό ως ανυδραμνιακό σάκκο (stuck twin), θα είναι σημαντικά μικρότερο σε μέγεθος και βάρος του άλλου εμβρύου, αναιμικό ενώ η ουροδόχος κύστη του μπορεί να μην φανεί καθόλου κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Σε μια μονήρη κηήση τέλος, συνδυάζονται υδράμνιο και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης κυρίως σε έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή συγγενή λοίμωξη. (Biggio JR, 2000)

- ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα της μητέρας σχετίζονται με την υπερδιάταση της μήτρας. Κοιλιακή δυσφορία, πόνος και ευερεθιστότητα της μήτρας είναι τα πιο συνήθη, ενώ δύσπνοια και μειωμένη αναπνευστική λειτουργία λόγω ανόδου του διαφράγματος μπορούν επίσης να εμφανιστούν. Οιδήματα από πίεση μεγάλων φλεβικών στελεχών λόγω μεγάλου όγκου της

μήτρας ή ακόμα και ολιγουρία λόγω πίεσης των ουρητήρων έχουν αναφερθεί. Η αιμορραγία μετά από τον τοκετό λόγω ατονίας της μήτρας, αυξημένη συχνότητα καισαρικής τομής κυρίως λόγω ασταθούς προβολής και η αυξημένη συχνότητα αποκόλλησης του πλακούντα και πρόπτωση ομφαλίδος είναι επίσης σοβαρά προβλήματα. Η αποκόλληση του πλακούντα και η πρόπτωση ομφαλίδος συμβαίνουν συνήθως μετά από τη ρήξη των υμένων (συνήθως πρόωρη) και την απότομη πτώση της ενδομήτριας πίεσης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην οξεία μορφή της νόσου τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά, έντονα, με πολύ γρήγορη επιδείνωση και εμφάνιση σε μικρότερη ηλικία κύησης, ενώ στη χρόνια μορφή είναι ηπιότερα, εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία κύησης και βέβαια είναι εντονότερα όσο σοβαρότερος είναι ο βαθμός του υδραμνίου. (Αντσακλής, 2008)

### **5.1.2 ΕΜΒΡΥΪΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**

Το υδράμνιο έχει συσχετιστεί με υψηλή, περιγεννητική θνησιμότητα που κυμαίνεται από 10-30% κυρίως λόγω συγγενών ανωμαλιών, πρόωρης ρήξης υμένων και πρόωρου τοκετού. Μετά από διόρθωση για συγγενείς ανωμαλίες, πρόωρος τοκετός αναφέρεται στο 22%. Στο υψηλό ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας ιδιαίτερη συμβολή έχουν τα επεισόδια υποξαιμίας λόγω πρόπτωσης ομφαλίδος, αποκόλλησης πλακούντα και μητροπλακουντιακής δυσλειτουργίας. Ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας έως 87% έχουν βρεθεί σε ανώμαλα έμβρυα με υδράμνιο, ενώ αντίθετα σε φυσιολογικά έμβρυα με ιδιοπαθές υδράμνιο, το ποσοστό αυτό πέφτει στο 13%. Το 6-14% των περιγεννητικών θανάτων φυσιολογικών εμβρύων μονήρων κυήσεων με υδράμνιο συμβαίνει ενδομήτρια και ένας πιθανός μηχανισμός είναι η μειωμένη μητροπλακουντιακή διήθηση λόγω αυξημένης ενδοαμνιακής πίεσης. Ο μηχανισμός αυτός επιβεβαιώνεται με την παρατήρηση ότι μετά την παροχέτευση του αμνιακού υγρού, η μητριαία ροή αυξάνεται. (Αντσακλής, 2008)

### **5.1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Σκοπός της θεραπείας είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων της μητέρας και η πρόληψη κινδύνου για το έμβρυο όπως πρόωρη ρήξη υμένων, πρόωρος τοκετός και αποκόλληση του πλακούντα. Η διόρθωση τυχόν μητρικών αιτιών (π.χ. καλύτερος έλεγχος ΣΔ) ή εμβρυϊκών αιτιών (π.χ. αναιμία, αρρυθμία) μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση. Στο ήπιο βαθμού υδράμνιο η θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως αναμονή και κατάκλιση ενώ τα διουρητικά αντενδείκνυνται. Πιο επιθετική θεραπεία χρησιμοποιείται στο μέτριου και σοβαρού βαθμού υδράμνιο που συμβαίνει κατά το β' τρίμηνο ή στις αρχές του γ' τριμήνου που το έμβρυο δεν είναι ακόμα ώριμο. Τα κριτήρια για θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνουν τα εκσεσημασμένα συμπτώματα της μητέρας, AFI >40 cm ή DP > 120 cm, πάνω από τα οποία η ενδοαμνιακή πίεση αυξάνει σημαντικά. Η θεραπεία εδώ περιλαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία και τις παροχετευτικές αμνιοπαρακεντήσεις. Οι θεραπείες αυτές είναι καθαρά συμπτωματικές, για την ανακούφιση από τον αυξημένο όγκο αμνιακού υγρού και τις επιπλοκές τους, αλλά δεν δρουν πάνω στο αίτιο που προκάλεσε τη διαταραχή. (Ιατράκης Γ, 2010)

#### **5.1.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Χρησιμοποιείται κυρίως η ινδομεθακίνη που είναι αναστολέας σύνθεσης των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες ανταγωνίζονται την αντιδιουρητική δράση της αργινίνης-βασοπρεσβίνης στα συλλεκτικά σωληνάκια του νεφρού και η αναστολή των προσταγλανδινών οδηγεί στην αυξημένη επαναρρόφηση νερού και  $\text{Na}^+$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Η ινδομεθακίνη πιστεύεται ότι μειώνει την εμβρυϊκή παραγωγή ούρων μέσω του ανωτέρω μηχανισμού. Σε δόση 50-200 mg ημερησίως ή 3mg/kg/day και ανάλογα με την ανταπόκριση παρατηρείται μείωση του αμνιακού υγρού, συνήθως μετά από μία περίπου εβδομάδα χορήγησης του φαρμάκου στη μητέρα.

Επιπλοκές της θεραπείας είναι η παλινδρόμηση αίματος μέσω της τριγλώχινος (10%), η σύγκλιση του βοτάλειου πόρου (6%) ή και τα δύο (5%) καθώς και ο σπασμός των εγκεφαλικών αγγείων στο έμβρυο, η νεφρική δυσλειτουργία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η ενδοκρανιακή αιμορραγία του εμβρύου. Για τα ανωτέρω συνίσταται ο συχνός υπερηχογραφικός έλεγχος, ιδιαίτερα της καρδιάς και η Doppler εξέταση του αρτηριακού πόρου. Η σουλινδάκη, ουσία με δομή και δράση παρόμοια της ινδομεθακίνης μπορεί να έχει τα ίδια αποτελέσματα θεραπευτικά, αλλά με πιθανά λιγότερους κινδύνους στην εμβρυϊκή νεφρική λειτουργία και τον βοτάλειο πόρο και μπορεί να είναι ασφαλέστερη της ινδομεθακίνης. Η χορήγηση αναστολέων των προσταγλανδινών στο TTTS αντενδείκνυται λόγω της δυσμενούς επίδρασης τους στο έμβρυο-δότη. Ο πιθανός συνδυασμός με παροχτετευτική αμνιοπαρακέντηση μπορεί να βελτιώνει την πρόγνωση και στα δύο αυτά δίδυμα, αλλά δεν έχει ακόμα αποδειχθεί. (Αντσακλής, 2008)

#### **5.1.5 ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΤΙΚΗ ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ**

Εδώ η μείωση του αμνιακού υγρού γίνεται άμεσα. Πρωτοπεριγράφηκε το 1933 από τον Rivett αλλά δεν έτυχε ευρείας αποδοχής λόγω της ταχείας επανασυσσώρευσης του αμνιακού υγρού. Συνήθως δεν πρέπει να αφαιρούνται περισσότερα από 1-2lt ανά συνεδρία και αν πρέπει να αφαιρεθούν περισσότερα από 1.500ml διάφορες μελέτες συνιστούν επανάληψη μετά από μερικές ώρες ως και μία εβδομάδα ειδικά στο TTTS.

Οι επιπλοκές της μεθόδου περιλαμβάνουν την πρόωρη ρήξη υμένων, χοριοαμνιονίτιδα, αποκόλληση πλακούντα, αποκόλληση υμένων (μπορεί να προηγείται για εβδομάδες της ρήξης υμένων) και τη διάτρηση της μεμβράνης των μονοχοριακών διαμνιακών διδύμων. Ειδικά για το TTTS, η περιγεννητική θνησιμότητα αν μείνει χωρίς θεραπεία μπορεί να φτάσει και το 80-100%. (Αντσακλής, 2008) Οι διαδοχικές παροχτετευτικές αμνιοπαρακεντήσεις φτάνουν ένα ποσοστό επιβίωσης ως και 80% ανάλογα με την μελέτη και μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η μείωση της ενδοαμνιακής πίεσης στο έμβρυο-δέκτη, βελτιώνει την κυκλοφορία στο έμβρυο-δότη που διατηρεί έτσι τη νεφρική του λειτουργία. Ανάλογα καλά αποτελέσματα έχει η ενδοσκοπική αποξένωση των επικοινωνούντων αγγείων του πλακούντα με laser. Στις περιπτώσεις τέλος που υπάρχει ωριμότητα του εμβρύου η αποπεράτωση της κύησης και ο τοκετός είναι η ενδεδειγμένη λύση. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που ο έλεγχος διαπίστωσε εμβρυϊκές ανωμαλίες ασύμβατες με τη ζωή. Η

πρόκληση τοκετού μπορεί να γίνει και με ρήξη των υμένων και σταδιακή ελεγχόμενη έξοδο του αμνιακού υγρού. (Biggio JR, 2000)

## 5.2 ΟΛΙΓΑΜΝΙΟ

Ολιγάμνιο χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση της ποσότητας του αμνιακού υγρού και από  $DP < 3,2$  ή  $1\text{ cm}$  ανάλογα με τον συγγραφέα AFI  $< 5\text{ cm}$  ή αλλιώς AFI μικρότερο από αυτό που αντιστοιχεί στην 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ένα AFI =  $5-8\text{ cm}$  ως μετρίου βαθμού ολιγάμνιο και  $< 5\text{ cm}$  ως σοβαρό, ενώ άλλοι θεωρούν ότι  $DP = 1-2\text{ cm}$  και  $< 1\text{ cm}$  ως μέτριο προς σοβαρό ολιγάμνιο. (Αντσακλής, 2008)

### 5.2.1 ΕΜΒΡΥΪΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Το ποσοστό εμβρυϊκών ανωμαλιών που σχετίζονται με ολιγάμνιο είναι περίπου 7% και μπορεί να φτάσει ως 35% στις περιπτώσεις που υπάρχει πρόωρη ρήξη υμένων κατά το β' τρίμηνο. Συνήθως περιλαμβάνουν καταστάσεις με απόφραξη ή δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος του εμβρύου. Σε μια μελέτη η κατάταξη του ολιγάμνιου σε βαθμούς βαρύτητας (ήπιο, μέτριο, βαρύ, ανυδράμνιο) απεδείχθη ότι σχετίζεται με την πρόγνωση. (Δημήτριος Λουτράδης, 2018) Έτσι 88% των περιπτώσεων σοβαρού ολιγάμνιου ή ανυδράμνιου είχαν θανατηφόρα κατάληξη ενώ η ίδια κατάληξη υπήρξε μόνο στο 11% των περιπτώσεων ήπιου ή μέτριου ολιγάμνιου. Η διάγνωση ολιγάμνιου επιβάλλει τον λεπτομερή υπερηχογραφικό έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος του εμβρύου για την ανακάλυψη της αιτίας, αλλά και του τύπου της θεραπευτικής παρέμβασης, όπου αυτή είναι δυνατή. Στην περίπτωση της νεφρικής αγενεσίας, το αμνιακό υγρό μπορεί να είναι εξαιρετικά ελαττωμένο ως ανύπαρκτο. Η κατάσταση αυτή είναι θανατηφόρα και η προγεννητική διάγνωση θα πρέπει να είναι ακριβής και σίγουρη.

Η υπερηχογραφική διάγνωση όμως παρουσιάζει ορισμένες δυσκολίες. Η απουσία αμνιακού υγρού ενώ κάνει πολύ δύσκολη την απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας, γενικά η απουσία φυσιολογικών δομών είναι δυσκολότερο να επιδειχθεί σε σχέση με την επίδειξη μιας συγκεκριμένης ανωμαλίας. (Albuquerque CA, 2002) Πολλές φορές δε, σε περιπτώσεις νεφρικής αγενεσίας, τα υπερτραφέντα επινεφρίδια μπορεί εσφαλμένα να εκληφθούν ως νεφροί. Η απεικόνιση της ουροδόχου κύστης μπορεί να λύσει αυτό το διαγνωστικό πρόβλημα. Η υπερηχογραφική απεικόνιση μιας λειτουργούσας ουροδόχου κύστης, η οποία γεμίζει και αδειάζει κατά τη διάρκεια της εξέτασης, αποκλείει την πιθανότητα νεφρικής αγενεσίας και στρέφει τη διαγνωστική σκέψη προς άλλες καταστάσεις όπως IUGR ή ρήξη υμένων. (Αντσακλής, 2008) Αντίθετα η μη απεικόνιση της ουροδόχου κύστης παρά τον επισταμένο έλεγχο για περισσότερο από μία ώρα είναι ενδεικτική νεφρικής αγενεσίας.

Το σύνδρομο Potter χαρακτηρίζεται από αγενεσία νεφρών, πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και ανωμαλίες προσώπου λόγω πίεσης (αποπλατυσμένη μύτη, χαμηλή τοποθέτηση αυτιών, μη προέχον πηγούνι, εξάρθρωση ισχίου, στρεβλοποδία κ.λπ.). Ο όρος αλληλουχία του Potter χαρακτηρίζεται από τα ίδια ευρήματα όταν όμως δεν προέρχονται από



αγενεσία νεφρών, αλλά από κάποιο άλλο αίτιο σοβαρού, παρατεταμένου ολιγάμιου. Άλλες εμβρυϊκές ανωμαλίες που συσχετίζονται με ολιγάμιο εκτός από τις αποφρακτικές ή δυσλειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού είναι το σύνδρομο των αμνιακών ταινιών, καρδιακές ανωμαλίες (τετραλογία Fallot, διαφραγματικά ελλείμματα), βλάβες του ΚΝΣ (μικροκεφαλία, ολοπροσεγκεφαλία, εγκεφαλοκήλες), χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τριπλοειδίες, τρισωμία 18, σύνδρομο Turner), διαφραγματοκήλη, κυστικό ύγρωμα, σειρηνομυελία, απλασία ιερού οστού, υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο VACTERL κ.ά. (Αντσακλής, 2008)

### **5.2.2 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (IUGR)**

Περίπου 3-7% των κύσεων θα επιπλακούν από IUGR και τα έμβρυα αυτά μπορεί να εμφανίσουν συχνότερα υποξία, οξέωση, εισρόφηση μηκωνίου, πολυκυτταραιμία, ενώ μετά γέννηση μπορεί συχνότερα να εμφανίσουν υπογλυκαιμία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και μειωμένη ανάπτυξη. Το 60% αυτών των εμβρύων θα έχει μειωμένο αμνιακό υγρό κατά την υπερηχογραφική εξέταση και αυτό μπορεί να αποτελέσει ο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο από τα έμβρυα που είναι φυσιολογικά αλλά μικρά για την ηλικία κύησης (SGA).

Ο μηχανισμός ανάπτυξης ολιγάμιου στην περίπτωση αυτή είναι ότι συμβαίνει μια ανακατανομή της ροής του αίματος στο έμβρυο, με αυξημένη ροή προς τον εγκέφαλο, καρδιά και επινεφρίδια και μείωσης της ροής προς τα υπόλοιπα όργανα (brain sparing effect). Έχει βρεθεί ότι η μείωση της νεφρικής παροχής αίματος και διούρησης σχετίζεται στενά με το βαθμό της υποξαιμίας του εμβρύου. Η Doppler μελέτη των νεφρικών αρτηριών δείχνει αυξημένες αντιστάσεις. Η ωριαία παραγωγή ούρων στα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης υπολείπεται σημαντικά αυτής ενός φυσιολογικού εμβρύου κατά την πορεία της κύησης. Η μείωση της νεφρικής διήθησης οδηγεί σε μείωση της πειραματικής διήθησης και τελικά στη μείωση της παραγωγής των ούρων. (Αντσακλής, 2008)

### **5.2.3 ΡΗΞΗ ΥΜΕΝΩΝ**

Η διάγνωση εδώ θα γίνει εύκολα κλινικά, εκτός από περιπτώσεις με ελάχιστη εκροή, ειδικά χρόνια. Όσο πιο νωρίς στην κύηση, τόσο σπανιότερη η ρήξη υμένων σαν αιτία ολιγάμιου αλλά και μεγαλύτερη η βαρύτητά της. Σε ρήξη πριν από τις 24 εβδομάδες υπάρχει 80% πιθανότητα να επέλθει τοκετός, λοίμωξη ή και τα δύο.

Η περιγεννητική θνησιμότητα στις περιπτώσεις αυτές αγγίζει το 54%, ενώ υπάρχουν μόνιμα και σοβαρά προβλήματα στο 40% των επιζώντων. Σε ολιγάμιο από ρήξη υμένων η εμβρυϊκή ουροδόχος κύστη εμφανίζεται λειτουργούσα φυσιολογικά. Εάν υπάρχει επανασυσσώρευση αμνιακού υγρού σε επανεξέταση μετά 1 εβδομάδα η πρόγνωση είναι πολύ καλύτερη από αν υπάρχει επίμονη διαρροή αμνιακού υγρού. (Αντσακλής, 2008)

#### 5.2.4 ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

Ποσοστό έως 7% των κυήσεων μπορεί να παραταθεί πέραν των 42 εβδομάδων και σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας, θνητότητας και μακροσωμίας του εμβρύου. Ο μηχανισμός ολιγάμιου στην υπερώριμη κύηση είναι και εδώ η μειωμένη παραγωγή ούρων. Σε αντίθεση όμως με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο μηχανισμός εδώ δεν σχετίζεται με κάποιο νεφρικό-αγγειακό μηχανισμό ανακατανομής της αιματικής ροής, όπως αποδεικνύεται και από μελέτες Doppler των εμβρυϊκών νεφρικών αρτηριών.

Ολιγάμιο έχει αναπτυχθεί ακόμα και μέσα σε 24 ώρες σε περιπτώσεις παράτασης της κύησης, καθώς και σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας ή χρόνιας υπέρτασης της μητέρας εμπλεκόμενη με προεκλαμψία. Στις περιπτώσεις αυτές οξέως αναπτυσσόμενου ολιγάμιου, ο εβδομαδιαίος έλεγχος του εμβρύου για καταστάσεις στις οποίες μπορεί να βρίσκεται σε κίνδυνο μπορεί να είναι ανεπαρκής. Το TTTS αναφέρθηκε ήδη στην περίπτωση του υδραμνίου για το έμβρυο-δέκτη, εδώ αναφέρεται για το ολιγάμιο (ως ανυδράμιο) που παρατηρείται στο έμβρυο-δότης. Επίσης σε 10% των περιπτώσεων δεν μπορεί να βρεθεί κάποια αιτία για το ολιγάμιο. Είναι πιθανό στις περιπτώσεις αυτές να υπάρχει κάποια συγγενής ιογενής λοίμωξη. (Αντσακλής, 2008)

#### 5.2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση μιας κύησης που επιπλέκεται με ολιγάμιο πρέπει να ξεκινάει με ένα καλό ιστορικό με ιδιαίτερη έμφαση σε προβλήματα υπέρτασης, πρόωρης ρήξης υμένων ή λοίμωξης. Κύριο διαγνωστικό εργαλείο είναι η υπερηχογραφία. Με αυτήν θα διαπιστωθεί η ύπαρξη και ο βαθμός σοβαρότητας του ολιγάμιου, η ύπαρξη ή μη ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και θα γίνει ο έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου και ανίχνευση τυχόν ανωμαλιών. (Αντσακλής, 2008)

Με Doppler εξέταση θα ανιχνευθούν οι νεφρικές αρτηρίες για να διαπιστωθεί η ύπαρξή τους ή μη που θα προσδιορίσει την ύπαρξη ή την αγενεσία των νεφρών. Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα μπορεί να υπάρξει σε σοβαρή μορφή δυσπλασίας των νεφρών, λειτουργικά όμοια με αγενεσία. Με την εξέταση Doppler επίσης θα διαπιστώσουμε τις αυξημένες αντιστάσεις των νεφρικών αρτηριών σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή αν ένα ελεύθερο από εμβρυϊκά στοιχεία τμήμα ή της ενδομητρικής κοιλότητας περικλείει αμνιακό υγρό ή κάποια έλικα κα του ομφαλίου λώρου. (Τουφίδου, 2006)

Υπερηχογραφικά επίσης θα παρθεί ιστός από το έμβρυο για καρυοτυπική ανάλυση ή αίμα για ανίχνευση συγγενούς λοίμωξης. Υπό την καθοδήγηση του υπερήχου μπορούμε να εγχύσουμε φυσιολογικό ορό στον αμνιακό σάκο προκειμένου να βελτιώσουμε την αναπαραγόμενη εικόνα για καλύτερο έλεγχο ή να κάνουμε το ίδιο ενδοπεριτοναϊκά στο έμβρυο για να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη ή την αγενεσία των νεφρών. Κατά την έγχυση φυσιολογικού ορού στον αμνιακό σάκο, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη σωστή τοποθέτηση αυτής και την εικόνα στροβιλώδους ροής στην άκρη της κατά τη ροή του υγρού. Απώλεια αυτού του τύπου ροής στην υπερηχογραφική εικόνα και αύξηση στην απαιτούμενη πίεση για την είσοδο του υγρού, σημαίνουν μετακίνηση της βελόνας. Η ροή τότε πρέπει να

διακοπεί. Η λήψη εμβρυϊκού αίματος καλύτερα να γίνεται πριν από την έγχυση υγρού από μια ελεύθερη έλικα του ομφάλιου λώρου, ενώ η λήψη εμβρυϊκού ιστού για καρυοτυπική ανάλυση μπορεί να γίνει πριν είτε μετά την έγχυση υγρού. Η μέθοδος αυτή της έγχυσης υγρού ενδοαμνιακά ή ενδοπεριτοναϊκά βοηθά πολύ στην καλύτερη αναγνώριση των εμβρυϊκών νεφρών σε έδαφος ολίγο- ή ανυδραμνίου. Η Doppler εξέταση όμως των νεφρικών αρτηριών και η παρουσία τους ή απουσία του έχει εν πολλοίς αντικαταστήσει την προηγούμενη μέθοδο καθώς δεν είναι επεμβατική μέθοδος και δεν παρουσιάζει επιπλοκές.

Σε περίπτωση πρόωρης ρήξης υμένων που δεν έχει διαγνωστεί με άλλο τρόπο, η έγχυση φυσιολογικού ορού στον αμνιακό σάκο και η μετέπειτα ανεύρεση του στο κοιλιακό υγρό είναι αποδεικτική της ρήξης. Σε περίπτωση που χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί χρωστική ουσία για τέτοια εξέταση είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ιντιγκοκαρμίνη αντί κυανού του μεθυλενίου καθώς το τελευταίο έχει συσχετιστεί με ατρησία του λεπτού εντέρου. (Albuquerque CA, 2002)

### 5.2.6 ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Η μητέρα δεν κινδυνεύει από την ανάπτυξη ολιγάμνιου παρά μόνο λόγω αυξημένου ποσοστού καισαρικής τομής, λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας και λόγω αυξημένων μαιευτικών επεμβάσεων (πρόκληση τοκετού, τερματισμός κύησης κ.λπ.) καθώς και του κινδύνου φλεγμονής σε περίπτωση παρατεταμένης πρόωρης ρήξης υμένων. Ανεξάρτητα αιτιολογίας το ολιγάμνιο ενέχει αρκετούς κινδύνους για το έμβρυο όπως: εμβρυϊκός θάνατος, πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες, δυσμορφίες προσώπου, ανώμαλες προβολές και θέσεις προβολής, κερωσμένο αμνιακό υγρό, δυσκολία κεφαλικού μετασχηματισμού, καθυστέρηση της ανάπτυξης κ.ά.

Υπάρχει άμεση συσχέτιση του μετρώμενου όγκου του αμνιακού υγρού και του περιγεννητικού αποτελέσματος. Ολιγάμνιο λόγω πρόωρης ρήξης υμένων αργά στην κύηση μπορεί να επιπλακεί από συμπίεση του ομφάλιου λώρου. (Albuquerque CA, 2002) Ολιγάμνιο σοβαρού βαθμού στο β' τρίμηνο σχετίζεται με πολύ κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα κυρίως λόγω πνευμονικής υποπλασίας. Η πνευμονική υποπλασία παρουσιάζεται με συχνότητα 1,1-1,4 ανά 1.000 γεννήσεις νεογνών και παραμένει σταθερή. Τρεις κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της:

1. η θωρακική συμπίεση του εμβρύου που δεν επιτρέπει την έκπτυξη του θώρακα και των πνευμόνων,
2. η έλλειψη αναπνευστικών κινήσεων που μειώνει την εισροή αμνιακού υγρού στους πνεύμονες και τελευταίο και πιο αποδεκτό μοντέλο παθογένεσης είναι
3. η αποτυχία να κρατήσει μέσα στους πνεύμονες το αμνιακό υγρό ή η αυξημένη εκροή αυτού από τους πνεύμονες παράλληλα με επηρεασμένη πνευμονική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. (Αντσακλής, 2008)

Η ηλικία κύησης στην οποία συμβαίνει το ολιγάμνιο, η σοβαρότητα και η διάρκειά του είναι οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση πνευμονικής υποπλασίας. Ενώ αντίθετα η διάρκεια του φαινομένου παίζει το μεγαλύτερο ρόλο για την ανάπτυξη σκελετικών ανωμαλιών.

Κατά την 26<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης η ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου βρίσκεται στην σωληνοειδή περίοδο και οι πνεύμονες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην εξωθωρακική συμπίεση. Η πρόγνωση λοιπόν για πρόωρη ρήξη υμένων πριν τις 25 εβδομάδες με συνοδό σοβαρό ολιγάμνιο (DP < 1 cm) για περισσότερες από 2 εβδομάδες είναι πολύ πτωχή με θνησιμότητα που ξεπερνά το 90%. Η παρουσία φυσιολογικού αμνιακού υγρού αντίθετα, θα επιτρέψει τη φυσιολογική πνευμονική ανάπτυξη ακόμα και σε περιπτώσεις νεφρικής αγενεσίας, όπως έχει φανεί από περιπτώσεις μονοαμνιακών διδύμων. Αν το ολιγάμνιο αναπτυχθεί μετά την ικανοποιητική ανάπτυξη των πνευμόνων, δεν θα εμφανιστεί πνευμονική υποπλασία. Αν αντίθετα αναπτυχθεί πριν την ωρίμανση των πνευμόνων, η άρση της θωρακικής συμπίεσης θα αποκαταστήσει το ενδοπνευμονικό υγρό και θα επιτρέψει τη συνέχιση της πνευμονικής ανάπτυξης. (Ιατράκης Γ, 2010) Η ανίχνευση εμβρυϊκών αναπνευστικών κινήσεων κατά την υπερηχογραφική εξέταση θεωρείτο ότι απέκλειε την ύπαρξη πνευμονικής υποπλασίας από ολιγάμνιο στο έμβρυο. Παρατηρήθηκαν όμως μερικά έμβρυα με ολιγάμνιο στα οποία παρατηρήθηκαν αναπνευστικές κινήσεις και τα οποία μετά τη γέννηση κατέληξαν και στην νεκροψία απεδείχθη πνευμονική υποπλασία.

Φαίνεται λοιπόν ότι η παρατήρηση εμβρυϊκών αναπνευστικών κινήσεων δεν εγγυάται την ανατομική ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος του εμβρύου. Επίσης τα έμβρυα με σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες εμφανίζουν συχνότερα σοβαρή πνευμονική υποπλασία από ότι αυτά που δεν έχουν σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες σε ολιγάμνιο από πρόωρη ρήξη υμένων. Αρκετοί ερευνητές προτείνουν την υπερηχογραφική μέτρηση της περιμέτρου του θώρακα και της καρδιάς για τον υπολογισμό της ανάπτυξης των πνευμόνων και την πρόβλεψη ύπαρξης πνευμονικής υποπλασίας, παρά βεβαίως τις δυσκολίες για την εξαγωγή τέτοιων μετρήσεων και θεωρούν ότι θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση αυτών των δεικτών σε κάθε κύηση με ολιγάμνιο. Σε μια τέτοια μελέτη μάλιστα μέτρησης της θωρακικής περιμέτρου κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης, η ευαισθησία, ειδικότητα θετική και αρνητική προγνωστική αξία ήταν σε πολύ υψηλά επίπεδα (88-96%). Άλλοι συγγραφείς προτείνουν τη μέτρηση του μήκους των πνευμόνων του εμβρύου ή την Doppler μελέτη των πνευμονικών αγγείων. Πολλοί επισημαίνουν ότι σε περιβάλλον ολιγάμνιου όλες αυτές οι μετρήσεις είναι πολύ δύσκολες και πολύ λίγο επαναλήψιμες και ότι δείχνουν την πρόγνωση μόνο μετά το πέρας της σωληνοειδούς περιόδου της πνευμονικής ανάπτυξης (25<sup>η</sup> -26<sup>η</sup> εβδομάδα), οπότε η υποπλασία είναι ήδη εγκατεστημένη και δεν υπάρχει χρόνος για παρέμβαση. Νεότερα δεδομένα δίνουν πλεονεκτήματα στην τρισδιάστατη υπερηχογραφία αλλά δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. (Αντσακλής, 2008)

### 5.2.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική προσέγγιση στο oligάμνιο είναι περιορισμένη. Η διόρθωση της υποκείμενης αιτίας όταν αυτό είναι εφικτό, αποτελεί την καλύτερη λύση π.χ. διόρθωση υπέρτασης της μητέρας. Η συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την κατάκλιση και ενυδάτωση της μητέρας. Η συσχέτιση του όγκου του αμνιακού υγρού με την έκπτυξη του μητρικού πλάσματος μετά τις 29 εβδομάδες είναι γνωστή. Έτσι έχουν γίνει προσπάθειες ενυδάτωσης της μητέρας, κυρίως με υπότονα διαλύματα που έχουν οδηγήσει σε αύξηση του όγκου του αμνιακού υγρού τόσο σε oligoαμνιακές όσο και σε φυσιολογικές κήσεις. Η μέθοδος αυτή πιθανά να έχει θέση στην αντιμετώπιση του oligάμνιου, δεν έχει αξιολογηθεί όμως σε περιπτώσεις που συμβαίνουν στο β' τρίμηνο. (Αντσακλής, 2008) Επεμβατική αντιμετώπιση: Αυτή περιλαμβάνει διαδοχικές διακοιλιακές εγχύσεις υγρού στην αμνιακή κοιλότητα.

Το σύνθηρες μεσοδιάστημα μεταξύ των εγχύσεων είναι 6-7 ημέρες μέχρι το τέλος της σωληνοειδούς φάσης ανάπτυξης των πνευμόνων. Τα ποσοστά πνευμονικής υποπλασίας εμφανίζονται μειωμένα στην ομάδα των εμβρύων με σοβαρό oligάμνιο κάτω των 26-28 εβδομάδων που αντιμετωπίζονται επεμβατικά, σε σχέση με τα αντίστοιχα που έχουν συντηρητική αντιμετώπιση. Καλή πρόγνωση έχουν οι κήσεις στις οποίες υπάρχει αργή, σταδιακή ελάττωση του όγκου του υγρού μεταξύ των εγχύσεων, ενώ αυτές οι κήσεις στις οποίες δεν βελτιώνεται ο όγκος του αμνιακού υγρού μετά την έγχυση ή χάνεται πολύ γρήγορα μετά από αυτήν δεν φαίνεται να βελτιώνουν την πρόγνωση τους. Παρόλο που η μέθοδος αυτή φαίνεται να προστατεύει ένα ποσοστό εμβρύων από την ανάπτυξη πνευμονικής υποπλασίας, η αξία της αμφισβητείται στην περίπτωση σοβαρών εμβρυϊκών ανωμαλιών π.χ. νεφρικής αγενεσίας λόγω απουσίας επιτυχούς νεογνικής νεφρικής μεταμόσχευσης.

Άλλες επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την κυστεοαμνιακή αναστόμωση σε απόφραξη της κύστης ή της ουρήθρας όπως π.χ. το σύνδρομο βαλβίδων οπίσθιας ουρήθρας. Η επέμβαση αυτή μπορεί να είναι επωφελής για το έμβρυο, παρά τις όποιες επιπλοκές της. (Albuquerque CA, 2002) Η περιγεννητική θνησιμότητα των ουρογεννητικών ανωμαλιών πάντως παραμένει υψηλή και σε πολλές περιπτώσεις δεν υπάρχει ομόφωνη γνώμη των ειδικών για, μέσου τραχηλικού καθετήρα σε πρόωρη ρήξη υμένων έχει αναφερθεί για την αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής στο γ' τρίμηνο αλλά δεν έχει αξιολογηθεί νωρίτερα στην κύηση, ενώ η σύγκλιση του τραχηλικού στομίου με γέλη ινικής δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα, αδυνατώντας να σταματήσει τη διαρροή αμνιακού υγρού. Σε περιπτώσεις μονοχοριακών διδύμων με TTTS οι επανειλημμένες παροχετευτικές αμνιοπαρακεντήσεις φαίνεται να έχουν καλά αποτελέσματα ενώ καλά αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η ενδοσκοπική απολίνωση των επικοινωνούντων αγγείων του πλακούντα με laser. (Αντσακλής, 2008)

### 5.3 ΚΕΧΡΩΣΜΕΝΟ ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

Η παρουσία μηκώνιου στο αμνιακό υγρό είναι σχετικά κοινή. Είναι ασυνήθιστη πριν από τις 38 εβδομάδες, μετά από αυτή αυξάνεται σε 25 έως 30 τοις εκατό μετά 42 εβδομάδες. Η χρώση του αμνιακού υγρού μπορεί να είναι προφανής μέσα σε 1 έως 3 ώρες μετά τη

αποβολή του μηκωνίου. Αν και η παρατεταμένη έκθεση έχει ως αποτέλεσμα τη χρώση του χορίου, του ομφάλιου λώρου και του φθαρτού, η διέλευση του μηκωνίου δεν μπορεί να χρονομετρηθεί ή να χρονολογηθεί με ακρίβεια. Με την παγκόσμια έννοια του, η απελευθέρωση του μηκωνίου συνδέεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. (Wiesenfeld V, 2018)

## **5.4 ΧΟΡΟΑΜΝΙΩΝΙΤΙΔΑ**

Η φλεγμονή των εμβρυϊκών μεμβρανών είναι συνήθως μια εκδήλωση ενδομήτριας μόλυνσης. Συχνά συνδέεται με παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων και πολύωρο τοκετό. Ακατάλληλα, η μόλυνση χαρακτηρίζεται από θόλωση των μεμβρανών. Μπορεί επίσης να υπάρξει μια οσμή, ανάλογα με τα βακτηριακά είδη και την συγκέντρωσή τους. Όταν τα μονο- και πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα διεισδύουν στο χορίο, τότε προκύπτουν μικροσκοπικά ευρήματα, είναι η ονομαζόμενη χοριοαμνιωνίτιδα. (Wiesenfeld V, 2018) Αυτά τα κύτταρα έχουν μητρική προέλευση.

Αντίθετα, αν τα λευκοκύτταρα βρίσκονται στο αμνιακό υγρό ή στον ομφάλιο λώρο, τα κύτταρα έχουν εμβρυϊκή προέλευση. Πριν από τις 20 εβδομάδες, σχεδόν όλα τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα είναι μητρικής προέλευσης, αλλά αργότερα η φλεγμονώδης απόκριση είναι τόσο η μητρική όσο και η εμβρυϊκή. Μικροσκοπικές ενδείξεις για φλεγμονή αυτών των δομών είναι πολύ πιο συχνές στους πρόωρους τοκετούς. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, αυτά τα ευρήματα της φλεγμονής μπορεί να είναι μη συγκεκριμένα και δεν συνδέονται πάντα με άλλες ενδείξεις μόλυνσης του εμβρύου ή της μητέρας. Η διαχείριση της έκδηλης κλινικής χοριοαμνιωνίτιδας είναι η αντιβιοτική χορήγηση και ο έγκαιρος τοκετός. Η διαχειρίσιμη χοριοαμνιωνίτιδα, που προκαλείται από μια ευρεία ποικιλία μικροοργανισμών, αναφέρεται συχνά ως πιθανή εξήγηση για πολλούς ανεξήγητες περιπτώσεις ραγισμένων υμένων, πρόωρου τοκετού ή και των δύο. (Αντσακλής, 2008)

## **6. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ**

### **6.1 ΟΜΦΑΛΙΔΑ**

Η ομφαλίδα είναι μία μοναδική ενδοαμνιακή δομή η οποία δημιουργείται κατά την εμβρυονική περίοδο. Οι ομφαλικές αρτηρίες εμφανίζονται για πρώτη φορά κατά την πέμπτη εβδομάδα ζωής ως κλάδοι της αορτής. Σταδιακά οι ομφαλικές αρτηρίες συνδέονται με την αλλαντοΐδα δημιουργώντας το αναστομωτικό σημείο στο σημείο εισόδου της ομφαλίδας στον πλακούντα.

Η ομφαλίδα αποτελείται από ένα βλεννοπολυσακχαριδικό μεσέγγυμα το οποίο ονομάζεται ουσία του Wharton και περιβάλλει τις δύο ομφαλικές αρτηρίες και τη μία ομφαλική φλέβα. Η διάμετρός της είναι περίπου 2 εκατοστά και το μήκος της κυμαίνεται μεταξύ 60 και 70 εκατοστών. Η ελικοειδής πορεία της ομφαλίδας αρχίζει να γίνεται διακριτή από την 42<sup>η</sup> κιόλας ημέρα της κύησης, ενώ έχει πλέον ολοκληρωθεί έως την 9<sup>η</sup> εβδομάδα της

κύησης. Ο αριθμός των ελίκων παραμένει σταθερός από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μέχρι και το πέρας αυτής. (Holbrook BD, 2013)

### **6.1.1 ΑΠΟΥΣΙΑ ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ**

Η απουσία της ομφαλικής αρτηρίας (ανωμαλία Body stalk) είναι μία θανατηφόρος πάθηση η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή πτύχωση του εμβρυονικού σώματος. Συνήθως αποτελεί μέρος πολλαπλών άλλων συγγενών ανωμαλιών. Υπερηχογραφικά μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να παρατηρηθεί απουσία της ομφαλίδος σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς ανωμαλίες. (Αντσακλής, 2008)

### **6.1.2 ΜΟΝΗΡΗΣ ΟΜΦΑΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ**

Η πιο συχνή ανωμαλία της ομφαλίδος είναι η μονήρης ομφαλική αρτηρία. Παρατηρείται σε περίπου 1% των κήσεων και οφείλεται είτε σε απλασία της μιας ομφαλικής αρτηρίας είτε σε ατροφία της μετά από κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο που συμβαίνει κατά το διάστημα του πρώτου τριμήνου, όταν αναπτύσσεται. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί συγγώνευση των δύο ομφαλικών αρτηριών στο εμβρυϊκό άκρο της ομφαλίδος δημιουργώντας την ψευδή εικόνα της μονήρους ομφαλικής αρτηρίας.

Η παρουσία αυτής της ανωμαλίας συνδέεται με εμβρυϊκές ανωμαλίες στο 7-55% των περιπτώσεων με κυριότερες από αυτές τις ανωμαλίες διαπλάσεως του μυοσκελετικού, του ουρογεννητικού, καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Στις συνδεδεμένες καρυοτυπικές ανωμαλίες αναφέρονται οι τρισωμίες 18 και 13 οι τριπλοειδίες, αλλά όχι η τρισωμία 21. Παρόλα αυτά η παρουσία καρυοτυπικής ανωμαλίας δεν έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα σε έμβρυα τα οποία είχαν μονήρη ομφαλική αρτηρία χωρίς άλλα υπερηχογραφικά σημεία ανωμαλίας της διάπλασης. Για αυτούς τους λόγους η παρουσία μονήρους ομφαλικής αρτηρίας στον υπερηχογραφικό έλεγχο αποτελεί ένδειξη ενδελεχούς υπερηχογραφικού ελέγχου του εμβρύου. (Budorick NE, 2001)

## **6.2 ΚΥΣΤΕΙΣ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ**

Οι κύστεις του ομφαλίου λώρου διαχωρίζονται σε αληθείς κύστεις και ψευδοκύστεις. Οι αληθείς κύστεις αποτελούν απομεινάρια της ατελούς οργανογένεσης από την αλλαντοΐδα ή τον ομφαλομεσεντερικό πόρο και τυπικά παρατηρούνται κοντά στο εμβρυϊκό άκρο του ομφαλίου λώρου. Αντίθετα οι ψευδοκύστεις μπορούν να εντοπιστούν σε οποιοδήποτε σημείο και τυπικά αναπαριστούν ένα τοπικό οίδημα της ουσίας του Wharton με αποτέλεσμα να μη φέρουν επιθηλιακό στοιχείο. Σε αρκετές περιπτώσεις έχει περιγραφεί η συνύπαρξη της ανωμαλίας αυτής με την τρισωμία 18 και άλλες ανευπλοειδίες και για αυτό το λόγο πρέπει να αποκλείεται αυτή η συσχέτιση με ενδελεχή υπερηχογραφικό έλεγχο. (Αντσακλής, 2008)

### **6.3 ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΠΡΟΣΦΥΣΗΣ**

Ο ομφάλιος λώρος συνήθως προσφύεται στο κέντρο ή κοντά στο κέντρο της εμβρυϊκής επιφάνειας του πλακούντα. Σε σπάνιες περιπτώσεις όμως η πρόσφυσή του μπορεί να είναι:

- **ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΦΥΣΗ.** Σε αυτή τη σπάνια ανωμαλία, τα ομφαλικά αγγεία διαχωρίζονται από την ουσία του ομφαλίου λώρου πριν από την εισαγωγή τους στον πλακούντα. Επειδή τα αγγεία χάνουν αποσβέσεις, είναι επιρρεπείς σε στρέβλωση και θρόμβωση.
- **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΠΡΟΣΦΥΣΗ.** Η εισαγωγή του ομφαλίου λώρου στην περιφέρεια του πλακούντα. Βρίσκεται στο περίπου το 7% των πλακούντων.
- **ΥΜΕΝΩΔΗΣ ΠΡΟΣΦΥΣΗ.** Αυτή η εισαγωγή έχει μεγάλη σημασία. Τα ομφαλικά αγγεία διαχωρίζονται στις μεμβράνες σε μία απόσταση από την περιφέρεια του πλακούντα, που φτάνουν περιστοιχισμένες μόνο από μια πτυχή του αμνίου. Παρατηρείται στο 1% των κήσεων και κατά την πάθηση αυτή τα αγγεία του ομφαλίου λώρου εισέρχονται ελεύθερα στο ελεύθερο μεμβρανώδες όριο του πλακούντα. Συνήθως εμφανίζεται σε ένα από τα μονοχοριακά δίδυμα. Επειδή σε αυτές τις περιπτώσεις τα αγγεία δεν προστατεύονται από την ουσία του Wharton είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε μηχανικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένων της θρόμβωσης και της ρήξης. Η πάθηση συνήθως συνυπάρχει με πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης και τα αγγεία αυτά μπορεί να είναι προδρομικά με αποτέλεσμα την κατακλυσμαία αιμορραγία κατά τον τοκετό. (Budorick NE, 2001)

### **6.4 ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ ΠΟΥ ΕΜΠΟΔΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ**

Αρκετές μηχανικές και αγγειακές ανωμαλίες του ομφαλίου λώρου είναι ικανές να βλάψουν τη ροή αίματος εμβρύου-πλακούντα. (Becroft DM, 2004)

#### **6.4.1 ΚΟΜΒΟΙ**

Πρέπει να διακρίνονται οι ψευδείς κόμβοι, οι οποίοι προκύπτουν από τη συρρίκνωση των αγγείων κατά μήκος του ομφαλίου λώρου από τους πραγματικούς κόμβους, που προκύπτουν από ενεργές εμβρυϊκές κινήσεις. (Becroft DM, 2004)

#### **6.4.2 ΒΡΟΧΟΙ**

Ο ομφάλιος λώρος συχνά συσπειρώνεται γύρω από τα τμήματα του εμβρύου, συνήθως στον αυχένα. Αυτό είναι πιθανότερο με μεγαλύτερο μήκος ομφαλίου λώρου. Αρκετές μεγάλες μελέτες έχουν αναφέρει έναν βρόχο ομφαλίου λώρου που τυλίγει τον



αυχένα του εμβρύου σε 20 έως 34 τοις εκατό των τοκετών, δύο βρόχους σε 2,5 έως 5 τοις εκατό και τρεις βρόχους σε 0,2 έως 0,5 τοις εκατό. Ευτυχώς, η περιτύλιξη του ομφαλίου λώρου γύρω από το λαιμό είναι μια ασυνήθιστη αιτία εμβρυϊκού θανάτου ή νευρολογικής βλάβης.

Τέτοιες περιελίξεις, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσουν ενδομήτριες επιπλοκές. Καθώς ο τοκετός εξελίσσεται και υπάρχει εμβρυϊκή κάθοδος, οι συστολές μπορεί να συμπίεσουν τα ομφαλικά αγγεία. Αυτό προκαλεί επιβράδυνση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού που παραμένει μέχρι να σταματήσει η συστολή. Στην διάρκεια του τοκετού, το 20% των εμβρύων με μια περιέλιξη γύρω από τον αυχένα έχει μέτριο ή σοβαρό μεταβλητό καρδιακό ρυθμό επιβράδυνσης και είναι επίσης πιθανότερο να έχουν χαμηλότερο pH ομφαλικής αρτηρίας. (Becroft DM, 2004)

#### **6.4.3 ΣΥΣΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΤΕΝΩΣΗ**

Η συστρόφη του ομφαλίου λώρου είναι σπάνια. Αυτό προκύπτει από εμβρυϊκές κινήσεις κατά τη διάρκεια των οποίων ο ομφάλιος λώρος συνήθως περιστρέφεται. Περιστασιακά, η συστρόφη είναι τόσο έντονη ώστε η εμβρυϊκή κυκλοφορία διακυβεύεται. Η στένωση του ομφαλίου λώρου είναι πιο σοβαρή, και τα περισσότερα βρέφη με αυτό το εύρημα είναι θνησιγενή. (Becroft DM, 2004)

#### **6.4.4 ΑΙΜΑΤΩΜΑ**

Αυτές οι συσσωρεύσεις αίματος συνδέονται με κοντό ομφάλιο λώρο, τραύματα και εμπλοκή. Μπορεί να προκύψουν από τη ρήξη ενός αγγείου, συνήθως της ομφαλικής φλέβας, με έκχυση αίματος στον ομφάλιο λώρο. Τα αιματώματα μπορεί επίσης να προκληθούν από τη φλεβοκέντηση του ομφαλικού αγγείου. (Becroft DM, 2004)

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η παρούσα πτυχιακή εργασία είχε σκοπό την περιγραφή και την ανάλυση της παθολογίας του πλακούντα, του αμνιακού υγρού και του ομφαλίου λώρου.

Καθημερινά πολλές γυναίκες έρχονται αντιμέτωπες με τέτοιες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης. Το σημαντικό σε μία τέτοια κατάσταση είναι η γρήγορη και έγκαιρη διάγνωση, καθώς και άμεση επέμβαση του ιατρού μαιευτήρα-γυναικολόγου με στόχο είτε τον έλεγχο της επιπλοκής με κάποια φαρμακευτική αγωγή, είτε ακόμη και τη νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Σημαντικό ρόλο λοιπόν, παίζει η έγκαιρη διάγνωση και κατά συνέπεια η σωστή παρακολούθηση της κύησης από εξειδικευμένους ιατρούς μαιευτήρες-γυναικολόγους με άριστη γνώση υπερήχων.

Επομένως, η πρόωρη διάγνωση, η αυξημένη παρακολούθηση και η άμεση αντιμετώπιση μπορούν να αυξήσουν τα ποσοστά επιβίωσης, να προλάβουν ή και να μειώσουν τις αναμενόμενες επιπλοκές.

## **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Η ανάπτυξη της παθολογίας του πλακούντα έχει ανανεώσει το ενδιαφέρον για την εξέταση του πλακούντα. Σε πολλές περιπτώσεις, ο ειδικός στην αξιολόγηση θα βοηθήσει στην αποσαφήνιση της αιτιοπαθογένειας ορισμένων περιγεννητικών αποτελεσμάτων. Αν και οι περισσότερες αρχές συμφωνούν ότι η ρουτίνα στην εξέταση του πλακούντα από παθολόγο δεν αναφέρεται, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση ως προς ποιοι πλακούντες πρέπει να υποβληθούν σε λεπτομερή εξέταση. Για παράδειγμα, το Κολλέγιο των Αμερικανών Παθολόγων συνιστά την εξέταση ρουτίνας για μια περιεκτική και επιβλητική λίστα μητρικών, περιγεννητικών και πλακουντιακών συνθηκών. Αντίθετα, το Αμερικανικό Κολλέγιο μαιευτήρων γυναικολόγων κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την υποστήριξη όλων αυτών των συστάσεων. Η μεγάλη ανησυχία είναι ότι η παθολογική εξέταση είναι δαπανηρή και χρονοβόρα και θα εξαντλούσε πόρους που θα μπορούσαν να δαπανώνται καλύτερα. (Keyem G, 2014)

Ασφαλώς, όλοι συμφωνούν ότι ο πλακούντας και ο ομφάλιος λώρος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αγγείων, θα πρέπει να εξεταστούν μετά από κάθε τοκετό. Η απόφαση να ζητηθεί παθολογική εξέταση θα εξαρτηθεί από κλινικά και πλακουντιακά ευρήματα. Το δυνατό στη συσχέτιση συγκεκριμένων ευρημάτων του πλακούντα με βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες νεογνικές εκβάσεις είναι ασαφής αυτή τη στιγμή. Αν και πιστεύεται ότι η ρουτίνα στην εξέταση του πλακούντα από παθολόγο δεν μπορεί να δικαιολογηθεί, υπάρχουν μερικές μαιευτικές και περιγεννητικές καταστάσεις στις οποίες τα ευρήματα του πλακούντα είναι χρήσιμα. Για παράδειγμα, όταν εκτελείται σε συνδυασμό με τον εμβρυϊκό θάνατο η αυτοψία μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για τον προσδιορισμό της αιτίας της θνησιμότητας. Συνιστάται επίσημη παθολογική εξέταση πλακούντα στις ακόλουθες περιστάσεις: (1) περιγεννητικός θάνατος, (2) πρόωρος τοκετός, (3) ανωμαλίες εμβρυϊκής ανάπτυξης (4) εμβρυϊκές δυσμορφίες, (5) εμβρυϊκός ύδρωπας, (6) οποιεσδήποτε άλλες εμβρυϊκές διαταραχές, (7) πολύδυμος κύηση, (8) μητρικές διαταραχές και (9) τραυματικές βλάβες του πλακούντα. (Benirschke K, 2000)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Adams-Chapman, B. R. (2002). *Maternal floor infarction of the placenta.*
- Albuquerque CA, S. K. (2002). *Relations between oligohydramnios and spinal flexion in the human fetus.*
- Altman JF, L. L. (2003). *Placenta metastasis of maternal melanoma.*
- Becroft DM, T. J. (2004). *Placenta infarcts, intervillous fibrin plaques, and intervillous thrombi: Incidences, cooccurrences, and epidemiological associations.*
- Benirschke K, K. P. (2000). *Pathology of the human placenta.* New York: Springer-Verlag.
- Biggio JR, W. K. (2000). *Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome.*
- Budorick NE, K. T. (2001). *The single umbilical artery in a high-risk patient population.*
- gynecologists, A. c. (1993). *Committee on obstetrics: Maternal-Fetal medicine. Placenta Pathology.*
- Holbrook BD, e. a. (2013). *Umbilical cord prolapse.*
- Keyem G, e. a. (2014). *Management of placenta previa and accreta.*
- Megann EF, e. a. (2007). *A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes.*
- Rowe T, e. a. (2014). *Placenta previa.*
- Wiesenfeld V, R. L. (2018). *Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for postpartum hemorrhage.*
- Αντσακλής, Α. (2008). *Μαιευτική και Γυναικολογία.* Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού.
- Δημήτριος Λουτράδης, Ε. Δ. (2018). *Μαιευτική και Γυναικολογία.* Εκδόσεις Broken Hill.
- Ιατράκης Γ, Π. Φ. (2010). *Παθολογία της Κύησης.*
- Τουφίδου. (2006). *Παθολογία της Κύησης και Μαιευτική Φροντίδα.*

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1**

	ΣΤΥΦΡΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ	ΠΡΟΔΡΟΜΙΚΟΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ
<b>Μηχανισμός</b>	Διείσδυση του πλακούντα πέραν του βασικού φθαρτού	Αδυναμία ατροφίας του κατώτερου χείλους και υπερτροφίας του ανώτερου χείλους του πλακούντα (μετανάστευση) μετά το πρώτο τρίμηνο
<b>Τύποι</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μερικώς προσκολλημένος (accreta) διείσδυση ως το μυομήτριο - 75%</li> <li>• Πλήρως προσκολλημένος (increta) διείσδυση ως το μυομήτριο - 15%</li> <li>• Διεισδυτικός (percreta) -5% διείσδυση ως την ουροδόχο κύστη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιχείλιος: χαμηλή πρόσφυση, χωρίς να προβάλλει στο έσω τραχηλικό στόμιο</li> <li>• Μερικώς προδρομικός: μερική κάλυψη του έσω τραχηλικού στομίου</li> <li>• Πλήρως προδρομικός: πλήρως κάλυψη του έσω τραχηλικού στομίου - η πιο επικίνδυνη για αιμορραγία μορφή</li> </ul>
<b>Σχόλια</b>	Συχνότητα: 1/2.500 κυήσεις	
<b>Κλινική εκδήλωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δυσχερής υστεροτοκία</li> <li>• Αίτιο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (PPH)</li> </ul>	Λόγω της πιθανότητας ύπαρξης προδρομικού πλακούντα, απαγορεύεται η διενέργεια γυναικολογικής εξέτασης κατά το 3 <sup>ο</sup> τρίμηνο, προτού αποκλειστεί υπερηχογραφικά η ύπαρξη του. Σε διαφορετική περίπτωση, κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας, ανώδυνη αιμορραγία 3 <sup>ου</sup> τριμήνου vs αποκόλληση πλακούντα: επώδυνη αιμορραγία