



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ: Δ/ΝΤΗΣ :ΚΑΘ. Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ**

**ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΠΑΦΙΛΗΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ: Δ/ΝΤΗΣ :ΚΑΘ. Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ**

**ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΠΑΦΙΛΗΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 09/11/1998

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 371a/22/12/1998

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιβλέπων.
2. Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Κλινικοεργαστηριακού Τομέα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.
3. Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωννίνων , Μέλος.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 26/03/1999

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ :

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας.

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. Ανωγειανάκης Γεώργιος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου ΑΠΘ
2. Ευαγγέλου Άγγελος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Στέφος Θεόδωρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, με έμφαση στην Εμβρυομητρική Ιατρική, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωννίνων
4. Καλφακάκου Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωννίνων
5. Μπατιστάτου Άννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην κλινική-Λειτουργική Φυσιολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Πέσχος Δημήτριος Λέκτορας Ιατροδικαστικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

ΒΑΘΜΟΣ : ΑΡΙΣΤΑ

Στους γονείς μου
Στους καθηγητές μου
Στους ασθενείς

Πρόλογος

Οφείλω να παραδεχτώ πως όταν μου ανατέθηκε η μελέτη των διαλυτών μορίων προσκόλλησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γνώσεις μου πάνω στα μόρια προσκόλλησης ήταν ιδιαίτερα περιορισμένες, καθώς δεν περιλαμβάνονταν στην ύλη που διδαχθήκαμε στο Πανεπιστήμιο.

Όταν όμως άρχισα να διαβάζω και να ενημερώνομαι για τις μελέτες των ερευνητών πάνω στο θέμα, η αρχική μου έκπληξη μετατράπηκε σε θαυμασμό για τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα μόρια αυτά σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Ο θαυμασμός αυτός έδωσε την θέση του στο μεγάλο ενδιαφέρον και στην δίψα να μάθω όσα περισσότερα γίνεται. Σιγά-σιγά και χωρίς να το καταλάβω οι γνώσεις μου επί του θέματος αυξήθηκαν και το αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι η εργασία που περιγράφεται στις σελίδες του βιβλίου που έχετε στα χέρια σας.

Ασφαλώς, η παρούσα εργασία αποτελεί αποτέλεσμα συνδυασμένης προσπάθειας πολλών ανθρώπων και όχι ενός μόνο ατόμου. Για τον λόγο αυτό, στον πρόλογο θα ήθελα να ευχαριστήσω αυτούς που βοήθησαν να πραγματοποιηθεί το πόνημα αυτό.

Και πρώτα-πρώτα τον Κωνσταντίνο Χαραλαμπόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, που ήταν ο επιβλέπων της εργασίας μου. Ο οποίος με κατεύθυνε, με βοήθησε σε όλη την διάρκεια της προσπάθειας και ήταν δίπλα μου, πρόθυμος να με συμβουλευτεί όποτε το ζήτησα. Μπορώ να ομολογήσω πως χωρίς την δική του παρουσία θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Άγγελο Ευαγγέλου, Καθηγητή Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Κλινικοεργαστηριακού Τομέα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την Βασιλική Καλφακάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων που αποτέλεσαν μέλη της τριμελούς επιτροπής και η βοήθεια και οι συμβουλές των οποίων ήταν ιδιαίτερος πολύτιμες.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς επιτροπής Ανωγειανάκη Γεώργιο Καθηγητή Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου ΑΠΘ, Στέφο Θεόδωρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων, Μπατιστάτου Άννα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων και Πέσχο Δημήτριο Λέκτορα Ιατροδικαστικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων για τις επικοινωνητικές παρατηρήσεις και τα σχόλια τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους Γεώργιο Δασόπουλο και Ειρήνη Ηλιοπούλου που βοήθησαν στην συλλογή των δειγμάτων, τους γονείς μου και την Αμαλία που με στήριξαν κατά την διάρκεια της προσπάθειάς μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Γενική Κατεύθυνση-Ιστορική Αναδρομή	4
Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	7

A.I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I.1 Ανατομία και Ιστολογία του Γυναικείου Γενετικού Συστήματος	9
I.2. Εμβρυολογία του Γυναικείου Γενετικού Συστήματος	36
I.3. Φυσιολογία του Γυναικείου Αναπαραγωγικού Συστήματος	39
I.4. Αυτόματη Αποβολή	
I.4.1 Αίτια και Παθοφυσιολογία των αυτόματων αποβολών	51
I.4.2 Θεραπεία των αυτόματων αποβολών	59
I.5. Πρόωρος Τοκετός	
I.5.1 Παράγοντες κινδύνου	62
I.5.2 Πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού	65
I.5.3 Παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού	67
I.5.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού	69

A.II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

II.1 Γενικά στοιχεία	72
II.2 Ιντεγκρίνες	75
II.3 Καντερίνες	79
II.4 Γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών	83
II.5 Σελεκτίνες	87
II.6 Το μόριο CD 44	89
II.7 Τα μόρια προσκόλλησης στη Γυναικολογία και Μαιευτική	92

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.I. Υλικό και μέθοδοι	103
B.II. Αποτελέσματα	111
B.III. Συζήτηση	121
B.IV. Συμπεράσματα	131

Γ. ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Γ.I Περίληψη της Διατριβής στην Ελληνική	133
Γ.II Περίληψη της Διατριβής στην Αγγλική	140

Δ.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

146

A.I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η επίπτωση της αποβολής μεταξύ των κλινικών κυήσεων αναφέρεται από διάφορους μελετητές ότι κυμαίνεται στο 12–15% ενώ τα ποσοστά της επίπτωσής του πρόωρου τοκετού κυμαίνονται από 5–13%. Παρά την αλματώδη ανάπτυξη της επιστήμης, δυστυχώς λίγες πτυχές της παθοφυσιολογίας της αυτόματης αποβολής, αλλά και του πρόωρου τοκετού έχουν πλήρως εξηγηθεί.

Γνωρίζουμε σήμερα ότι μια επιτυχής εγκυμοσύνη εξαρτάται από την εμφύτευση και τη διαφοροποίηση των τροφοβλαστικών κυττάρων και την εμφύτευση της βλαστοκύστης που εμφανίζεται μετά τη γονιμοποίηση. Η διαδικασία αυτή ελέγχεται από τους τροφοβλάστες και το μικροπεριβάλλον του φθαρτού και μόρια προσκόλλησης, αυξητικές ορμόνες, κυτοκίνες, παράγοντες φλεγμονής, πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας και ενδοαγγειακές πρωτεΐνες είναι γνωστό ότι περιλαμβάνονται σε αυτήν την διαδικασία. Πολλοί ερευνητές λοιπόν προτείνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των τροφοβλαστικών και των ενδομήτριων κυττάρων είναι βασισμένη στην ελεγχόμενη έκφραση διαφόρων μορίων προσκόλλησης με αποτέλεσμα τα μόρια αυτά να παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εμφύτευση της βλαστοκύστης και την καλή λειτουργία της εμβρυοπλακουντικής μονάδας και άρα στην διατήρηση ή όχι του κυήματος.

Όσον αφορά το μητρικό ανοσολογικό σύστημα και τη συνέχιση της κύησης, έχει βρεθεί ότι η ενεργοποίηση ή η δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας, η οποία προκαλεί απώλεια της κύησης. Τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανοσολογικής απάντησης. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν στα πρόωρα βήματα της προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα μόρια της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών ρυθμίζουν τα επόμενα βήματα (σταθερή προσκόλληση των κυττάρων φλεγμονής με τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα). Έτσι, κατά την ενεργοποίηση διαφόρων τύπων κυττάρων, όπως των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, διαλυτά μόρια προσκόλλησης μπορούν να ανιχνευτούν στο περιφερειακό αίμα. Τα μόρια

προσκόλλησης εκφράζονται ιδιαίτερα από τα κύτταρα του φθαρού και έχει θεωρηθεί ότι η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης συμβάλλει στην μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο φθαρό.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) εμφανίζει αυξημένη έκφραση σε καταστάσεις ανώμαλης εμφύτευσης, όπως σε προεκλαμψία και σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Κατά τον ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό έχει παρατηρηθεί έντονη έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 στο χόριο και τον φθαρό. Επίσης, αυξημένα επίπεδα sICAM-1 στο αμνιακό υγρό στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχουν συσχετιστεί με ελαττωμένη διάρκεια κύησης, ενώ ο προσδιορισμός της έκφρασης του sICAM-1 στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στα μονοκύτταρα του αμνιακού υγρού, έχει θεωρηθεί από κάποιους ερευνητές πολύτιμος παράγοντας για την έγκαιρη ανίχνευση της χοριοαμνιοϊδίτιδας και της πρόωρης ρήξης των υμένων .

Το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) εκφράζεται έντονα στα ενεργοποιημένα από κυτοκίνες ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Μετά την ενεργοποίησή του το VCAM απελευθερώνεται από την επιφάνεια των κυττάρων σε μια ενεργό διαλυτή μορφή (sVCAM-1) και είναι σημαντικό για τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στις περιοχές της φλεγμονής. Επιπλέον, έχει σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τροφοβλαστικών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ανώμαλη έκφραση του στην τροφοβλάστη μπορεί να συνδέεται με ανώμαλες ανοσολογικές και διακυτταριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου και συνεπώς να οδηγήσει σε απώλεια της κύησης.

Η E-σελεκτίνη είναι μέλος της οικογένειας των σελεκτινών. Μεσολαβεί στην προσκόλληση των διάφορων λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετεροφίλων, των μονοκυττάρων, των ηωζινοφίλων κυττάρων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο.

Η P-σελεκτίνη εκφράζεται, σύμφωνα με τις υπάρχουσες έρευνες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην μητρική επιφάνεια του πλακούντα, προκαλώντας τη μετανάστευση βοηθητικών T1-κυττάρων (Th1) προς την επιφάνεια αυτή, γεγονός που φαίνεται πως θέτει σε κίνδυνο την συνέχιση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η P-σελεκτίνη είναι παρούσα στα αιμοπετάλια και η αλλαγή στην έκφραση της είναι γνωστή σαν δείκτης της ενεργοποίησης των

αιμοπεταλίων. Αν και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι απόλυτα γνωστός, μια από τις προτεινόμενες αιτίες της απώλειας του κυήματος είναι η θρόμβωση στην μητροπλακουντική μονάδα και η P-σελεκτίνη μπορεί να συνδέεται με αυτό.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Από τα παραπάνω φαίνεται ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν τα μόρια προσκόλλησης στην ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Η μελέτη λοιπόν των μορίων αυτών σε κυήσεις που περιπλέκονται με αυτόματη αποβολή ή με πρόωρο τοκετό θα μπορούσε να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διευκρίνιση της παθοφυσιολογίας των καταστάσεων αυτών. Έτσι στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να μελετήσουμε τις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορφών των ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης στο αίμα εγκύων που είχαν τελειόμηνο τοκετό, γυναικών που γέννησαν πρόωρα και γυναικών που υπέστησαν αυτόματη αποβολή. Σκοπός της εργασίας μας ήταν:

- η μελέτη των μεταβολών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης κατά την διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης.
- η ανεύρεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στο αίμα και της αυτόματης αποβολής.
- η ανεύρεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στο αίμα και του πρόωρου τοκετού.

Στο κεφάλαιο της εισαγωγής της παρούσης εργασίας θεωρούμε σκόπιμο να παραθέσουμε πλήρη στοιχεία ανατομίας, ιστολογίας και φυσιολογίας του γυναικείου γενετικού συστήματος και να αναφερθούμε στα αίτια και την παθοφυσιολογία των αυτόματων αποβολών και του πρόωρου τοκετού. Στη συνέχεια, στο επόμενο κεφάλαιο θα αναφερθούμε με σχετική λεπτομέρεια στα μόρια προσκόλλησης στην αρχή γενικά και στη συνέχεια θα επικεντρωθούμε στον ρόλο των μορίων προσκόλλησης στη Γυναικολογία και Μαιευτική. Θα εκτεθούν πτυχές του ρόλου τους κατά την διάρκεια της φυσιολογικής κύησης και της εμπλοκής τους κατά τις διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης. Τέλος στα επόμενα κεφάλαια θα περιγραφεί αναλυτικά η μελέτη μας και θα συζητηθούν οι αναλύσεις που προκύπτουν από αυτή την έρευνα.

Α.Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I.1 ANATOMIA-ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γυναικείο γενετικό σύστημα αποτελείται από τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, την μήτρα, το κόλπο και το αιδοίο και έχει πέντε κύριες λειτουργίες:

- την παραγωγή των θηλυκών γαμετών, των ωαρίων,
- την υποδοχή των αρσενικών γαμετών, των σπερματοζωαρίων,
- την εξασφάλιση ενός κατάλληλου περιβάλλοντος για τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο,
- την παροχή ενός κατάλληλου περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του εμβρύου και τέλος,
- αποτελεί την οδό για την γέννηση του παιδιού (1) (Εικόνα 1).

I. 1.1 ΟΙ ΩΟΘΗΚΕΣ

Οι ωοθήκες είναι δύο όργανα σε σχήμα αμυγδάλου, που βρίσκονται κοντά στο πλάγιο πυελικά τοιχώματα, μία από κάθε πλευρά της μήτρας (Εικόνα 1). Έχουν διαστάσεις 2,5 cm – 3,5 cm μήκος, 2 cm πλάτος και 1,5 cm πάχος. Το βάρος τους είναι περίπου 6-8 gr πριν την εμμηνόπαυση, μετά την οποία ατροφούν. Οι ωοθήκες αντιστοιχούν στους όρχεις του άρρενα και οι λειτουργίες τους είναι να παράγουν ώριμους θηλυκούς γαμέτες (ωάρια) και να εκκρίνουν τις γυναικείες ορμόνες του φύλου, τα οιστρογόνα, παίρνοντας μέρος στον αρνητικό έλεγχο την έκκρισης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την υπόφυση (1,2,4).

Θέση. Συνήθως η ωοθήκη βρίσκεται με τον επιμήκη άξονα της κατακόρυφα, αλλά συμμετέχει στις κινήσεις του πλατέος συνδέσμου και της μήτρας. Προσφύεται με το μεσωοθήκιο στην οπίσθια επιφάνεια του πλατέος συνδέσμου. Το μέρος του πλατέος συνδέσμου που εκτείνεται ανάμεσα στην πρόσφυση του μεσωοθηκίου και στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα καλείται κρεμαστήρας σύνδεσμος της ωοθήκης. Ο σύνδεσμος που εκτείνεται από το άνω άκρο του πλαγίου τοιχώματος της μήτρας ως το έσω χείλος της ωοθήκης

καλείται στρογγυλός σύνδεσμος της ωοθήκης και αποτελεί το υπόλειμμα του άνω τμήματος του γεννητικοβουβωνικού συνδέσμου. Η ωοθήκη βρίσκεται συνήθως πολύ κοντά στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και βρίσκεται μέσα σε μία κατάδυση του περιτοναίου που λέγεται ωοθηκικός βόθρος. Στην άτοκο γυναίκα βρίσκεται ακριβώς κάτω από το διχασμό της κοινής λαγόνιας αρτηρίας σε μικρή απόσταση από τον ουρητήρα καθώς αυτός εισέρχεται στην πύελο. Μπροστά της έχει τον πλατύ σύνδεσμο, ενώ πίσω της την έσω λαγόνια αρτηρία και φλέβα. Πάνω από τον άνω πόλο της βρίσκεται ο κώδωνας του αγωγού ο οποίος ελίσσεται στο σημείο αυτό, έτσι ώστε οι κροσσοί του να ακουμπάνε στην έσω επιφάνεια της κορυφής της. Προς τα έσω βρίσκεται ο μητροκολπικός θύλακος που περιέχει σπείρες του ειλεού. Μερικές φορές η δεξιά ωοθήκη έρχεται στο σημείο αυτό σε στενή σχέση με την σκωληκοειδίτιδα. Προς τα έξω ο ωοθηκικός βόθρος του περιτοναίου χωρίζει την ωοθήκη από πάνω προς τα κάτω από τα έξω λαγόνια αγγεία, τα άνω κυστικά και τα θυροειδή αγγεία και νεύρα. Το θυροειδές νεύρο διασχίζει το έδαφος του βόθρου. Η θέση όμως της ωοθήκης είναι πρακτικά ασταθής. Έτσι, συχνά μπορεί να βρίσκεται και μέσα στο ευθημητρικό κόλπωμα (του Douglas). Κατά την διάρκεια της κύησης η διογκωμένη μήτρα έλκει την ωοθήκη προς τα πάνω μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα. Μετά τον τοκετό, που ο πλατύς σύνδεσμος χαλαρώνει, η θέση της ποικίλει (1,2,4).

Αγγεία και νεύρα . Η αιμάτωση της ωοθήκης προέρχεται κυρίως από την ωοθηκική αρτηρία ή έσω σπερματική, που εκφύεται από την αορτή στο ύψος του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου και από ωοθηκικούς κλάδους της μητριάιας αρτηρίας . Η δεξιά ωοθηκική φλέβα εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα, ενώ η αριστερή ωοθηκική καταλήγει στην αριστερή νεφρική φλέβα. Τα λεμφαγγεία ακολουθούν την πορεία της αρτηρίας και εκβάλλουν στα παραορτικά λεμφογάγγλια στο ύψος του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου. Η νεύρωση προέρχεται από το αορτικό πλέγμα και η πορεία των νεύρων είναι ανάλογη με αυτή της ωοθηκικής αρτηρίας. Τα αγγεία και τα νεύρα της ωοθήκης περνούν μπροστά από το άνω στόμιο της μικρής πυέλου και αφού διασταυρωθούν με τα έξω λαγόνια αγγεία, εισέρχονται στον κρεμαστήρα σύνδεσμο της ωοθήκης και από εκεί φτάνουν στην πύλη της ωοθήκης με το μεσωοθήκιο (1,2,4).

Κατασκευή. Η επιφάνεια της ωοθήκης καλύπτεται από επιθήλιο που εσφαλμένα λέγεται βλαστικό, λόγω της αντίληψης που υπήρχε κάποτε ότι από αυτό προέρχονται τα ωάρια. Το επιθήλιο αυτό είναι μονόστιβο από χαμηλά κυβοειδή, ή πλακώδη κύτταρα. Αποτελεί ένα τροποποιημένο τμήμα του περιτοναίου και συνεχίζεται με τα πλακώδη μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου στην πύλη της ωοθήκης όπου προσφύεται το μεσσωθήκιο. Αμέσως κάτω από αυτό βρίσκεται ο ινώδης χιτώνας της ωοθήκης που αποτελεί μια λευκωπή κάψα από πυκνό, ανώμαλα διατεταγμένο συνδετικό ιστό. Ο ωοθηκικός φλοιός είναι η περιοχή που βρίσκεται πιο βαθιά από του ινώδη χιτώνα. Αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό και πολυάριθμα ωοθυλάκια (ειδικούς σχηματισμούς της ωοθήκης), που περιέχουν θηλυκούς γαμέτες σε διάφορα στάδια ανάπτυξης. Εντελώς εσωτερικά βρίσκεται το στρώμα της ωοθήκης που αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και περιέχει αγγεία και νεύρα. Τα κύτταρα του στρώματος μοιάζουν με ινοβλάστες αλλά κάποια από αυτά περιέχουν και σταγονίδια λίπους. Δεσμίδες από λεία μυϊκά κύτταρα είναι διασκορπισμένα σε όλη την έκταση του στρώματος. Η κεντρική του ζώνη ή μυελός είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής και περιέχουν κύτταρα της πύλης που μορφολογικά μοιάζουν πολύ με αυτά του Leyding των όρχεων. Η ωοθηκική αρτηρία και οι ωοθηκικοί κλάδοι της μητριαίας αρτηρίας σχηματίζουν αναστομώσεις μέσα στο μεσσωθήκιο και τον πλατύ σύνδεσμο. Από το πλέγμα αυτό των αναστομώσεων περίπου 10 κλάδοι, οι ελικοειδής αρτηρίες εισέρχονται στην πύλη της ωοθήκης. Μικρότεροι κλάδοι σχηματίζουν πλέγμα στο όριο του μυελού με το φλοιό. Από το πλέγμα αυτό εκφύονται ευθείς αρτηρίες που εισέρχονται ακτινοειδώς στον φλοιό. Εκεί διακλαδίζονται και αναστομώνονται για να σχηματίσουν αγγειακές αψίδες από τις οποίες προέρχεται ένα πλούσιο δίκτυο τριχοειδών που περιβάλλει τα ωοθυλάκια. Φλεβίδια ακολουθούν την πορεία των αρτηριδίων και όσο πλησιάζουμε στον μυελό, οι φλέβες γίνονται πιο μεγάλες και ελικοειδής. Τα λεμφαγγεία που βρίσκονται γύρω από τα ωοθυλάκια, αρδεύονται από μεγαλύτερα αγγεία που τυλίγονται γύρω από τις φλέβες του μυελού (3).

Ωογέννηση. Η διαδικασία παραγωγής ωαρίων, ή ωογέννηση, αρχίζει πριν από τη γέννηση του κοριτσιού, επιταχύνεται στην εφηβεία και τελειώνει στην εμμηνόπαυση. Μεταξύ της εφηβείας και της εμμηνόπαυσης, η ωογέννηση παρατηρείται κατά κανόνα σε μηνιαία βάση. Κατά την διάρκεια της

εμβρυϊκής ανάπτυξης αρχέγονα σπερματικά κύτταρα, που προέρχονται από το ενδόδερμα του εμβρυϊκού σάκου, μεταναστεύουν στις ωοθήκες. Τα κύτταρα αυτά είναι διπλοειδικά κύτταρα που διαιρούνται μιτωτικά για να παράγουν εκατομμύρια γεννητικά κύτταρα. Ανάμεσα στον τρίτο και τον έβδομο μήνα της ενδομήτριας ζωής, τα θυγατρικά κύτταρα, ή πρωτογενή ωοκύτταρα, ετοιμάζονται να υποστούν μείωση. Η διαδικασία όμως αυτή σταματά στην πρόφαση και τα πρωτογενή ωοκύτταρα παραμένουν σε αυτό το στάδιο ως την εφηβεία. Εκεί, η αύξηση των επιπέδων της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) πυροδοτεί την έναρξη του ωοθυλακικού κύκλου. Την αρχή του κύκλου αυτού σηματοδοτεί η μετατροπή του αρχέγονου ωοθυλακίου σε πρωτογενή, κάτω από την επίδραση της FSH που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Τα πρωτογενή ωοθυλάκια, που εντοπίζονται στα εξωτερικά όρια του στρώματος της ωοθήκης κοντά στον ινώδη χιτώνα, περιέχουν το καθένα ένα πρωτογενή ωοκύτταρο που περιβάλλεται από ένα μονό στρώμα πλακωδών κυττάρων, των ωοθυλακικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά μεγαλώνουν σε μέγεθος, γίνονται κυβοειδή και υπόκεινται σε μιτωτικές κυτταρικές διαιρέσεις σχηματίζοντας αρκετά στρώματα που περιβάλλουν σαν κουκούλι το ωοκύτταρο και λέγονται κύτταρα του ωοφόρου δίσκου. Μικρολάχνες προβάλλουν στα κύτταρα αυτά και αναμιγνύονται με ανάλογες προεκβολές των πρωτογενών ωοθυλάκιων. Οι μικρολάχνες περιβάλλονται από στρώμα γλυκοπρωτεϊνών που φαίνεται πως παράγεται και από τις δύο αυτές κατηγορίες κυττάρων. Όλη αυτή η περιοχή καλείται διαυγής ζώνη. Καθώς η ανάπτυξη του ωοθυλακίου συνεχίζεται, τα περιβάλλοντα κύτταρα του στρώματος οργανώνουν ένα ξεχωριστό έλυτρο γύρω του, το στρώμα της θήκης, το οποίο διαχωρίζεται από τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου μέσω μιας βασικής μεμβράνης. Παρόλο που αρχέγονα ωοθυλάκια μετατρέπονται σε πρωτογενή, λίγα μόνο από αυτά θα συνεχίζουν να αναπτύσσονται και θα προχωρήσουν στο επόμενο στάδιο, στο σχηματισμό του δευτερογενούς ωοθυλακίου. Στο στάδιο αυτό, το ωοκύτταρο έχει αποκτήσει σχεδόν όλο το μέγεθός του και εντοπίζεται έκκεντρα πάνω σε μία περιοχή από κύτταρα του ωοφόρου δίσκου που παχύνεται. Στην περιφέρεια του ωοθυλακίου, τα κύτταρα της θήκης σχηματίζουν δύο στρώματα, το εσωτερικό που αποτελείται από στοιβάδες στρογγυλών κυττάρων και το εξωτερικό που είναι λιγότερο διακριτό και αποτελείται από σπειροειδούς

σχήματος κύτταρα που αναμειγνύονται με το περιβάλλον στρώμα. Τα κύτταρα του έσω στρώματος εκκρίνουν πρόδρομες ουσίες των οιστρογόνων, οιστρογόνα και στο στάδιο της προωρρηξίας προγεστερόνη και συχνά καλούνται ωχρινικά. Αποκτούν χαρακτηριστικά κυττάρων που εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες και εμφανίζουν κυστίδια στο κυτταρόπλασμά τους που περιέχουν μικρές ποσότητες υγρού. Καθώς αυτά διατείνονται, αποχωρίζουν το έξω από το έσω στρώμα της θήκης του ωοθυλακίου. Τα κύτταρα της έξω στοιβάδας είναι αποπλατυσμένα, χωρίς εκκριτική λειτουργία. Ολόκληρος ο σχηματισμός αυτός είναι γνωστός ως δευτερογενές ωοθυλάκιο. Παρόλο που το πρωτογενές ωοκύτταρο μεγαλώνει με ένα σταθερό και μικρό ρυθμό, ολόκληρο το ωοθυλάκιο μεγαλώνει γρήγορα, λόγω της άθροισης του υγρού των κυττάρων της έσω στοιβάδας. Τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου συνεχίζουν και παράγουν ορμόνες από το στάδιο του σχηματισμού του άντρου και μετά.

Οκτώ ως δέκα μέρες από την έναρξη του ωοθηκικού κύκλου η ωοθήκες περιέχουν μόνο ένα δευτερογενές ωοθυλάκιο. Γύρω στην 14^η μέρα αυτό μετατρέπεται σε τριτογενές ωοθυλάκιο, ή ώριμο Graafian σωματίο διαμέτρου 15 mm περίπου που καλύπτει σχεδόν όλο το εύρος του ωοθηκικού στρώματος παραμορφώνοντας μάλιστα την επιφάνεια της ωοθήκης καθώς προβάλλει σαν εξόγκωμα προς τα έξω. Το ωοκύτταρο προβάλλει μέσα στο άντρο, το οποίο περιβάλλεται από κύτταρα του ωοφόρου δίσκου ή επεκτείνεται προς το κέντρο του ωοθυλακίου.

Μέχρι το σημείο αυτό η κυτταρική διαίρεση του πρωτογενούς ωοκυττάρου έχει ανασταλεί, στο στάδιο της πρόφασης I. Όταν το πρωτογενές ωοθυλάκιο σχηματιστεί πλήρως, η αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) παρακινεί το πρωτογενές ωοκύτταρο να συμπληρώσει την μείωση I ακριβώς πριν την ωοθυλακιωρρηξία. Αντί για τον σχηματισμό δύο ομοίου μεγέθους ωοκυττάρων, η πρώτη μειωτική διαίρεση έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό του δευτερογενούς ωοκυττάρου και ενός μικρού μη λειτουργικού κυττάρου, του πολικού σωματίου, που περιέχει πολύ λίγο κυτταρόπλασμα και παραμένει μέσα στην διαυγή ζώνη. Το δευτερογενές ωοκύτταρο ξεκινά την δεύτερη μείωσή του η οποία και αυτή αναστέλλεται στο τέλος της πρόφασης και δεν θα συμπληρωθεί αν δεν προκύψει γονιμοποίηση. Το άντρο μεγαλώνει ιδιαίτερα και η ζώνη του ωοφόρου δίσκου γίνεται πιο παχιά από ποτέ. Η μάζα

των θυλακικών κυττάρων που περιβάλλουν το ωάριο μειώνεται, αφήνοντας τελικά το ωοκύτταρο να περιβάλλεται μόνο από ένα στρώμα παχιών κυττάρων που λέγεται ακτινωτός στέφανος και ο οποίος συνδέεται με τον ωοφόρο δίσκο με λεπτές κυτταρικές γέφυρες.

Την 14^η μέρα του κύκλου οι γέφυρες αυτές σπάνε και το ωοκύτταρο, που περιβάλλεται πάντα από τον ακτινωτό στέφανο, πέφτει μέσα στο ωοθυλάκιο. Κατά την ωοθυλακιορρηξία το τριτογενές ωοθυλάκιο απελευθερώνει το δευτερογενές ωοκύτταρο. Το ώριμο τοίχωμα του ωοθυλακίου διαρρηγνύεται και τα περιεχόμενά του, δηλαδή το ωοκύτταρο, η διαυγής ζώνη και ο ακτινωτός στέφανος, απελευθερώνονται μέσα στην πυελική κοιλότητα, κοντά στην είσοδο του ωαγωγού. Το άδειο ωοθυλάκιο συρρικνώνεται και αγγεία, που έχουν υποστεί ρήξη του τοιχώματός τους, αιμορραγούν στο εσωτερικό του. Κάτω από την επίδραση της LH, τα εναπομείναντα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου αυξάνονται σε μέγεθος, εισβάλλουν στην περιοχή και αποκτούν δομή ενδοκρινών κυττάρων. Εμφανίζουν δηλαδή έντονο ενδοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμά τους, άφθονα μιτοχόνδρια και κυστίδια με λίπος και λιποφουσκίνη, δίνοντας στην όλη περιοχή ένα κίτρινο χρώμα αν παρατηρηθεί μακροσκοπικά. Για τον λόγο αυτό, ο όλος σχηματισμός καλείται ωχρο σωματίο και έχει μια σύντομη πορεία ως ενδοκρινές όργανο, εκκρίνοντας προγεστερόνη. Η τελευταία παρακινεί την έκκριση των αδένων του ενδομητρίου, οι οποίοι έχουν πολλαπλασιαστεί σε αριθμό και έχουν αυξηθεί σε μέγεθος κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων που παρήχθησαν από το ωοθυλάκιο πριν την ωοθυλακιορρηξία. Έτσι δημιουργείται ένα κατάλληλο στρώμα για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Επιπλέον τα κύτταρα της θήκης που έχουν υποστεί παρόμοιες αλλαγές με τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου, συνεχίζουν να εκκρίνουν οιστρογόνα, απαραίτητα για την παραγωγή λεπτής μητρικής βλέννας. Η βασική μεμβράνη ανάμεσα στα κύτταρα της ζώνης του ωοφόρου δίσκου και αυτά της έσω θήκης καταστρέφεται και οι ζώνες αυτές διατρέχονται από πολυάριθμα τριχοειδή που προέρχονται από τη ζώνη της έξω θήκης, σχηματίζοντας ένα πλούσιο αγγειακό δίκτυο χαρακτηριστικό των ενδοκρινών αδένων.

Αν δεν γίνει γονιμοποίηση, το ωχρο σωματίο αρχίζει να εκφυλίζεται γύρω στη δωδέκατη μέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία και το επίπεδα των

οιστρογόνων και της προγεστερόνης πέφτουν σημαντικά. Τα εκκριτικά κύτταρα του ωχρού σωματίου αυτολύονται και φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα. Ινοβλάστες εισέρχονται μέσα στο μη λειτουργικό ωχρό σωματίο και σχηματίζουν ένα ρόζο από ουλώδη ιστό που λέγεται λευκό σωματίο και σηματοδοτεί την λήξη ενός ωοθυλακικού κύκλου.

Η ιστολογική εικόνα των ωοθυλακίων που έχουν υποστεί ατρησία ποικίλει ανάλογα με το στάδιο που σταμάτησε η εξέλιξή τους και την πρόοδο της διαδικασίας εκφυλισμού τους. Έτσι σε ένα δευτερογενές ωοθυλάκιο αρχικά το ωοκύτταρο καταστρέφεται και τα κύτταρα την ωοφόρου ζώνης φαίνονται άτακτα συναθροισμένα. Καθώς η διαδικασία την ατρησίας ολοκληρώνεται, η βασική μεμβράνη ανάμεσα στην ωοφόρο ζώνη και στην ζώνη της έσω θήκης παχύνεται ιδιαίτερα, σχηματίζοντας την λεγόμενη « γυάλινη » μεμβράνη. Τα άτρητα ωοθυλάκια τελικά, αντικαθίστανται από κολλαγόνο ιστό που σχηματίζει το λεγόμενο «ινώδες» σωματίο. Τα περισσότερα από τα ινώδη σωματίια με το πέρασμα του χρόνου εξαφανίζονται. Στην μεταεμμηνοπαυσιακή ωοθήκη δεν παρατηρούνται πρωτογενή ωοθυλάκια και ο φλοιός αποτελείται από στρώμα και ωχρά σωματίια χωρίς εξελισσόμενα ωοθυλάκια. Το μέγεθός της είναι μικρότερο και περιγράφεται ως ατροφική.

Κατά την κύηση, μετά την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου ο κύκλος της περιόδου διακόπτεται. Το δευτερογενές ωοκύτταρο δέχεται την διείσδυση ενός σπερματοζωαρίου και ο πυρήνας του συνεχίζει την δεύτερη μειωτική του διαίρεση. Αποτέλεσμα αυτής είναι η παραγωγή ενός ή και δύο ακόμα πολικών σωμάτων και του πυρήνα του ωαρίου. Μόλις σχηματιστεί ο τελευταίος, τα 23 χρωμοσώματά του συνδυάζονται με τα 23 χρωμοσώματα του πυρήνα του σπερματοζωαρίου για το σχηματισμό του πρώτου κυττάρου του νέου οργανισμού. Ο αναπτυσσόμενος πλακούντας εκκρίνει την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG) που εισέρχεται στην κυκλοφορία της μητέρας. Η λειτουργία της είναι ανάλογη με αυτή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) σταθεροποιώντας την έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο μέχρι την 12^η εβδομάδα της κύησης. Μετά από αυτή, το ωχρό σωματίο της κύησης εκφυλίζεται σε ένα ανενεργό λευκό σωματίο και ο πλακούντας αναλαμβάνει τον κύριο ρόλο της έκκρισης οιστρογόνων και προγεστερόνης μέχρι τον τοκετό (4,5,6,7,8).

I.1.2 ΩΑΓΩΓΟΙ (ΣΑΛΠΙΓΓΕΣ)

Οι σάλπιγγες αποτελούν το πρώτο τμήμα του γεννητικού αγωγού της γυναίκας. Είναι δύο (δεξιά και αριστερή) και η καθεμία αποτελεί έναν κοίλο μυώδη σωλήνα μήκους περίπου 13cm. Εκτείνονται από τα μητριαία κέρατα προς τα έξω και πίσω, ως τον άνω πόλο της ωοθήκης, εβρισκόμενες ανάμεσα στα δύο περιτοναϊκά φύλλα του πλατέος συνδέσμου και προς το άνω χείλος του, όπου σχηματίζουν ένα μεσεντέριο, το μεσοσαλπίγγιο (Εικόνα 1). Η λειτουργία τους είναι να δέχονται το ωάριο από την ωοθήκη και να αποτελούν το μέρος όπου ενδεχομένως θα γονιμοποιηθεί. Επίσης, αποτελούν την οδό δια μέσου της οποίας τα σπερματοζωάρια φτάνουν στο ωάριο. Πέρα από αυτό, ο αγωγός προσφέρει ένα πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά περιβάλλον, κυρίως σε λιπίδια και γλυκογόνο, απαραίτητα για τη θρέψη του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Για περιγραφικούς λόγους η σάλπιγγα διαιρείται σε 4 τμήματα:

1) Τον κώδωνα ή χοάνη που έχει σχήμα τρομπέτας με άνοιγμα περίπου 10mm. Προβάλλει πέρα από τον πλατύ σύνδεσμο και έρχεται σε άμεση σχέση με τον άνω πόλο της ωοθήκης. Το ελεύθερο χείλος του κώδωνα αποσχίζεται σε λωρίδες, τους κροσσούς, οι οποίοι περιβάλλουν την ωοθήκη. Ο πιο μακρύν από αυτούς μπορεί πραγματικά να ακουμπά πάνω στην ωοθήκη. Έτσι, στην πραγματικότητα, η σάλπιγγα με το ανοιχτό άνω στόμιό της φέρνει σε επικοινωνία την κοιλότητα της μήτρας με αυτή του περιτοναίου. Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα της διασποράς πιθανών μολύνσεων του αναπαραγωγικού συστήματος μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Όταν το ωάριο παραχθεί από την ωοθήκη κατά την ωοθυλακιορρηξία, οι κροσσοί κινούνται με τέτοιο τρόπο ώστε δημιουργούν ρεύμα που ωθεί το ωάριο να εισέλθει στον αγωγό και να ακολουθήσει την πορεία του προς την μήτρα. Παρόλα αυτά, κάποια ωάρια χάνονται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Πρόβλημα δημιουργείται, αν το σπέρμα αφού διασχίσει τη σάλπιγγα μπορεί να γονιμοποιήσει το ωάριο αυτό (εξωμήτρια κύηση). Επειδή το ταξίδι του ωαρίου από την ωοθήκη ως τη μήτρα διαρκεί 3-4 ημέρες και το ωάριο παραμένει λειτουργικό για 24 ώρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, η συνηθισμένη θέση για γονιμοποίηση είναι μέσα στη σάλπιγγα. Για να πλησιάσει το ωάριο,

το σπερματοζωάριο, θα πρέπει να ανέβει αντίθετα δια μέσου του κόλπου και της μήτρας για να εισέλθει στη σάλπιγγα, ένα ταξίδι ιδιαίτερα δύσκολο.

2) Η λήκυθος είναι το ευρύτερο μέρος του ωαγωγού. Έχει εύρος 6mm και μήκος 5cm περίπου. Σε αυτήν γίνεται συνήθως η γονιμοποίηση.

3) Ο ισθμός είναι το στενότερο μέρος του ωαγωγού και βρίσκεται ακριβώς προς τα πλάγια της μήτρας. Έχει εύρος 1.0mm και μήκος 2.5cm περίπου.

4) Η ενδοτοιχική ή μητριάια μοίρα είναι το τμήμα του οργάνου που διαπερνά το τοίχωμα της μήτρας ελαφρά ελικοειδώς. Έχει εύρος 0.7mm και μήκος 2.5cm και καταλήγει στο μητριάιο στόμιο του ωαγωγού (1,2,4).

Κατασκευή. Η ιστολογική εικόνα της σάλπιγγας είναι διαφορετική στα διάφορα τμήματα του οργάνου. Όλα τα τμήματα αποτελούνται από έξω προς τα μέσα από ένα εξωτερικό περιτοναϊκό κάλυμμα, ένα μυϊκό χιτώνα και μία εσωτερική βλεννώδη μεμβράνη. Το περιτοναϊκό κάλυμμα είναι ημιτελές προς τα κάτω, στο σημείο που τα δύο φύλλα του πλατέος συνδέσμου ενώνονται για να σχηματίσουν το μεσοσαλπίγγιο. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από δύο στοιβάδες, μία εσωτερική με κυκλοτερείς και μία εξωτερική με επιμήκεις μυϊκές ίνες. Η βλεννώδης μεμβράνη που καλύπτει το εσωτερικό του ωαγωγού διαμορφώνεται σε πτυχές που γίνονται πιο δαιδαλώδεις καθώς πλησιάζουν στο κοιλιακό στόμιο. Οι πτυχές αυτές γεμίζουν τον αυλό πλήρως, σχεδόν εξαφανίζοντάς τον και συνεχίζουν πέρα από το κοιλιακό στόμιο σαν λεπτές προεκβολές, τους κροσσούς. Τα επιθηλιακά κύτταρα που την αποτελούν είναι τριών ειδών: κροσσωτά, μη κροσσωτά και πασσαλιδώδη. Το προϊόν της έκκρισης των μη κροσσωτών εκκριτικών κυττάρων, κάτω από την επίδραση των περισταλτικών συσπάσεων του τοιχώματος της σάλπιγγας και της κυματοειδούς κίνησης των κροσσών, σπρώχνεται προς τη μήτρα κουβαλώντας το ωάριο. Εκτός από τη μεταφορά, το έκκριμα αυτό παίζει ρόλο και στη θρέψη και προστασία του ωαρίου. Τα πασσαλιδώδη κύτταρα φαίνεται πως είναι μια μορφολογική παραλλαγή των εκκριτικών κυττάρων. Τα κροσσωτά κύτταρα είναι πιο βραχύσωμα από τα εκκριτικά, γεγονός που κάνει την παρυφή της επιθηλιακής επιφάνειας ελαφρώς ανώμαλη. Το ποσοστό των διαφορετικών τύπων κυττάρων και το ύψος τους υπόκεινται σε κυκλικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του ωοθυλακικού κύκλου, κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Τα επιθηλιακά κύτταρα τείνουν να είναι ψηλότερα στο μέσο του κύκλου και χαμηλότερα στις υπόλοιπες φάσεις

και στην εγκυμοσύνη. Κύτταρα από το ενδομήτριο της εγκυμονούσας μήτρας (φθαρτό) βρίσκονται μέσα στον ορογόνο χιτώνα του επιθηλίου και στις εξωτερικές στοιβάδες του τοιχώματος της σάλπιγγας κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα αν αυτή είναι έκτοπη. Στον ισθμό ο αυλός είναι ιδιαίτερα στενός, έχει σχήμα αστεριού σε εγκάρσια τομή και το επιθήλιο αποτελείται από χαμηλά κυλινδρικά και λίγα κροσσωτά κύτταρα. Στη λήκυθο ο αυλός είναι ευρύς, αλλά καλύπτεται από ένα ιδιαίτερα έντονο λαβυρινθώδη σύστημα πτυχών της βλεννώδους στοιβάδας. Τα κροσσωτά κύτταρα εδώ κυριαρχούν, ενώ λίγα λεπτά πασσαλιδώδη μπορούν να παρατηρηθούν. Οι μυϊκές στοιβάδες είναι σχετικά λεπτές και αγγειοβριθείς (3).

Αγγεία και νεύρα . Οι αγωγοί αρδεύονται από τη μητριάια αρτηρία που είναι κλάδος της έσω λαγόνιας και από την ωθηκική που είναι κλάδος της κοιλιακής αορτής. Οι φλέβες αντιστοιχούν στις αρτηρίες. Τα λεμφαγγεία, αφού ακολουθήσουν την πορεία των αντίστοιχων αρτηριών, εκβάλλουν στα έσω λαγόνια και στα παραορτικά λεμφογάγγλια. Η νεύρωση προέρχεται από τα κάτω υπογάστρια πλέγματα. Λίγες ώρες πριν την ωθυλακιορρηξία, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες από τα υπογάστρια πλέγματα ενεργοποιούν τις κινήσεις των κροσσών και τις περισταλτικές συσπάσεις του τοιχώματος της σάλπιγγας, βοηθώντας την κίνηση του ωαρίου προς τη μήτρα (1,2,4).

I.1.3 Η ΜΗΤΡΑ (ΥΣΤΕΡΑ)

Η μήτρα αποτελεί ένα κοίλο, σχήματος αχλαδιού όργανο με μήκος περίπου 8 cm, πλάτος 5 cm , πάχος 2,5 cm και πάχος τοιχώματος 1-2 cm. Η κοιλότητα της επικοινωνεί μέσω των αγωγών προς τα πάνω με την περιτοναϊκή κοιλότητα και προς τα κάτω μέσω του κόλπου με το εξωτερικό περιβάλλον. Για περιγραφικούς λόγους η μήτρα διαιρείται σε πυθμένα, σώμα, ισθμό και τράχηλο (Εικόνα 1). Ο πυθμένας είναι το μέρος της μήτρας που βρίσκεται πάνω από την είσοδο των αγωγών το σώμα της μήτρας βρίσκεται κάτω από την είσοδο των αγωγών και παρ' όλο που σε μετωπιαία διατομή έχει σχήμα τριγωνικό, σε οβελιαία διατομή εμφανίζεται σαν σχισμή, λόγω του ότι το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα βρίσκονται σε παράθεση. Προς τα κάτω το σώμα της μήτρας στενεύει σχηματίζοντας το ισθμό μήκους 1 cm

περίπου και μεταπίπτει στον τράχηλο ο οποίος εισέρχεται στον κολεό και έτσι διαιρείται σε υπερκολεϊκό και ενδοκολεϊκό μέρος. Η κοιλότητα του τραχήλου ονομάζεται τραχηλικός σωλήνας και επικοινωνεί με την κοιλότητα του σώματος της μήτρας και με αυτή του κολεού μέσω του έσω και του έξω τραχηλικού στομίου αντίστοιχα. Στην άτοκη γυναίκα το έξω στόμιο είναι κυκλοτερές. Μετά τον τοκετό και ιδιαίτερα σε πολύτοκες γυναίκες το ενδοκολεϊκό μέρος του τραχήλου είναι μεγαλύτερο και το έξω στόμιο φέρεται εγκάρσια, εμφανίζοντας πρόσθιο και οπίσθιο χείλος. Η επιφάνεια του τραχηλικού σωλήνα εμφανίζει πτυχές που φέρονται επιμήκως στη μέση γραμμή από κάτω προς τα πάνω όπως τα κλαδιά και ο κορμός ενός δέντρου. Ο σχηματισμός αυτός καλείται ζωτικός άξονας (δέντρο της ζωής) λόγω της πίστης που υπήρχε στην αρχαιότητα ότι το σπέρμα χρησιμοποιεί τον δρόμο αυτό για να εισέλθει στην μήτρα.

Λειτουργία. Αν γίνει γονιμοποίηση, το γονιμοποιημένο ωάριο εισέρχεται στο ενδομήτριο με μια διαδικασία που λέγεται εμφύτευση και παραμένει εκεί για το υπόλοιπο της ανάπτυξής του. Έτσι η μήτρα παρέχει μηχανική προστασία, θρεπτική υποστήριξη και αυξανόμενο ζωτικό χώρο για τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Επιπρόσθετα, οι συσπάσεις του τοιχώματός της έχουν θεμελιώδη σημασία για τη φυσιολογική γέννηση του παιδιού. Ο ρόλος του τραχήλου της μήτρας είναι να επιτρέψει την είσοδο του σπέρματος μέσα στο γεννητικό κανάλι κατά τον χρόνο που η γονιμοποίηση είναι πιθανή, δηλαδή γύρω από την ωοθυλακιορρηξία, αλλά και να αποτρέψει την είσοδο μικροβίων οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Επιπλέον θα πρέπει να είναι ικανός για αξιοσημείωτη διάταση για να επιτρέχει την έξοδο του παιδιού κατά τον τοκετό (1,2,4).

Θέση. Στις περισσότερες γυναίκες ο επιμήκης άξονας την μήτρας φέρεται προς τα εμπρός και σχηματίζει γωνία 90° με τον επιμήκη άξονα του κολεού, θέση που αναφέρεται ως πρόσθια κλίση της μήτρας. Ο επιμήκης άξονας επίσης κάμπτεται προς τα εμπρός στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου έτσι ώστε να σχηματίζει γωνία 170° με τον επιμήκη άξονα του τραχήλου, θέση που αναφέρεται ως πρόσθια κάμψη της μήτρας. Έτσι στην όρθια θέση και με την ουροδόχο κύστη άδεια, η μήτρα βρίσκεται σχεδόν στο οριζόντιο επίπεδο. Στο 20% των γυναικών το σώμα κάμπτεται προς τα πίσω σε σχέση με τον κολεό και φέρεται μέσα στο ευθημητρικό κόλπωμα (οπίσθιος

χώρος του Douglas), θέση που αναφέρεται ως οπίσθια κλίση της μήτρας. Αν το σώμα έχει καμφθεί προς τα πίσω σε σχέση με τον τράχηλο η θέση τότε αναφέρεται ως οπίσθια κάμψη της μήτρας. Συνήθως μία μήτρα σε οπίσθια κλίση αυθόρμητα ανακάμπτει σε πρόσθια το αργότερο κατά τον τρίτο μήνα της κύησης (1,2,4).

Σχέσεις. Το σώμα της μήτρας έρχεται σε σχέση προς τα εμπρός με το κυστεομητρικό κόλπωμα (πρόσθιος χώρος του Douglas) και την ουροδόχο κύστη. Το υπερκολεϊκό τμήμα του τραχήλου έρχεται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη, ενώ το ενδοκολεϊκό με το πρόσθιο θόλο του κολεού. Προς τα πίσω το σώμα της μήτρας έρχεται σε σχέση με το ευθημητρικό κόλπωμα μέσα στο οποίο βρίσκονται έλικες του ειλεού και το σιγμοειδές κόλον. Στα πλάγια η μήτρα έρχεται σε σχέση από πάνω προς τα κάτω με του ωαγωγούς, τον πλατύ και τον ωοθηκικό σύνδεσμο και την μητρική αρτηρία και φλέβα. Το υπερκολεϊκό τμήμα του τραχήλου έρχεται σε σχέση με τον ουρητήρα καθώς αυτός στρέφεται προς τα πλάγια και έσω, κάτω από τα μητρικά αγγεία για να εισέλθει μέσα στην ουροδόχο κύστη, περίπου 1,5 cm από τον πλάγιο κοιλιακό θόλο. Ο αριστερός ουρητήρας τείνει να εισέλθει στην κύστη πιο κοντά προς την μέση γραμμή από τον δεξιό, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα διατομής του κατά την διάρκεια υστερεκτομίας. Οι ωαγωγοί εισέρχονται στις δύο άνω γωνίες (κέρατα) της μήτρας και οι στρογγυλοί σύνδεσμοι της ωοθήκης και της μήτρας προσφύονται στο τοίχωμα ακριβώς κάτω από αυτό το επίπεδο (1,2,4).

Αγγεία και νεύρα. Η μήτρα αιματώνεται κυρίως από την μητρική αρτηρία, που είναι κλάδος της έσω λαγονίου, η οποία φτάνει στην μήτρα πορευόμενη προς τα έσω, μέσα στην βάση του πλατέος συνδέσμου. Αφού χιαστεί σε ορθή γωνία με τον ουρητήρα, φτάνει στον τράχηλο στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου. Στην συνέχεια ανέρχεται κατά μήκος του πλαγίου χείλους της μήτρας μέσα στον πλατύ σύνδεσμο και καταλήγει σε αναστόμωση με την ωοθηκική αρτηρία, η οποία επίσης συμμετέχει στην αιμάτωση της μήτρας και εκφύεται από την κοιλιακή αορτή κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών. Η μητρική αρτηρία χορηγεί επίσης μικρό κατιόντα κλάδο για την αιμάτωση του τραχήλου και του κολεού. Οι μητριάεις αρτηρίες χορηγούν τις τοξοειδείς αρτηρίες για την αιμάτωση του μυομητρίου, οι οποίες φέρονται κυκλωτερώς γύρω από το ενδομήτριο και τις ακτινωτές αρτηρίες για

την αιμάτωση του ενδομητρίου. Οι τελευταίες, αφού περάσουν το μυομήτριο, χορηγούν τους ευθείς και τους σπειροειδείς κλάδους για την άρδευση του ενδομητρίου. Οι ευθείς κλάδοι είναι βραχείς και αφού εισέλθουν σε μικρό βάθος μέσα στο ενδομήτριο, διακλαδίζονται για να σχηματίσουν πλέγμα που αιματώνει τη βασική ζώνη. Οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι μακριές και με παχιά τοιχώματα. Φτάνουν ως την επιφάνεια του ενδομητρίου χορηγώντας πολυάριθμους κλάδους και σχηματίζουν τριχοειδικό πλέγμα γύρω από τους αδένες μέσα στη ζώνη συμπίεσης. Η πλούσια αιμάτωση της μήτρας εξασφαλίζει την απαιτούμενη ποσότητα αίματος προς το όργανο άσχετα με τις αλλαγές της θέσης και του σχήματος του κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η φλεβική απαγωγή γίνεται από την μητριάια φλέβα που, αφού ακολουθήσει την πορεία της αρτηρίας, εκβάλλει στην έσω λαγόνια φλέβα. Τα λεμφαγγεία που προέρχονται από τον πυθμένα ακολουθούν την πορεία της ωοθηκικής αρτηρίας και εκβάλλουν στα παραορτικά λεμφογάγγλια, στο ύψος του πρώτου οσφυϊκού σπονδύλου, τα λεμφαγγεία από το σώμα και τον τράχηλο εκβάλλουν στα έσω και έξω λαγόνια λεμφογάγγλια, ενώ μερικά, ακολουθώντας την πορεία του στρογγύλου συνδέσμου, περνούν μέσα από τον βουβωνικό πόρο και εκβάλλουν στα επιπολής βουβωνικά λεμφαγγεία. Η μήτρα νευρώνεται από αυτόνομες ίνες του υπογαστρίου πλέγματος (συμπαθητικό σύστημα) και από κλάδους των I3 και I4 (παρασυμπαθητικό σύστημα). Κεντρομόλες αισθητικές ίνες προέρχονται από τις Θ11 και Θ12 (1,2,4).

Στήριξη. Τα κύρια στηρίγματα της μήτρας είναι ο ανελκτήρας του πρωκτού μυς και τρεις σύνδεσμοι που αποτελούν παχύνσεις της πυελικής περιτονίας.

Ο ανελκτήρας του πρωκτού μυς σχηματίζει πλατύ μυϊκό πέταλο που εκτείνεται εγκάρσια μεταξύ των τοιχωμάτων της πυέλου. Η άνω επιφάνειά του καλύπτεται από την πυελική περιτονία, μέσω της οποίας τα έσω χείλη των προσθίων τμημάτων του προσφύονται στον τράχηλο της μήτρας. Μερικές από τις μυϊκές ίνες του καταφύονται σε ινομυώδη δομή που λέγεται τενόντιο κέντρο του περινέου (περινεϊκό σώμα), ανάμεσα στον κολεό και τον πρωκτό. Ο ανελκτήρας μυς, μαζί με την πυελική περιτονία, στηρίζει τα ενδοκοιλιακά σπλάχνα και αντιστέκεται στις αυξήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η σημασία του περινεϊκού σώματος για την διατήρηση του πυελικού εδάφους είναι πολύ

μεγάλη. Τυχόν καταστροφή του κατά την διάρκεια του τοκετού μπορεί να προκαλέσει πρόπτωση των ενδοκοιλιακών σπλάχνων.

Επιπλέον, τρία ζεύγη παχύνσεων της πυελικής περιτονίας στην άνω επιφάνεια του ανελκτήρα μυός του πρωκτού, ο εγκάρσιος σύνδεσμος του τραχήλου, ο ηβοτραχηλικός και ο ιεροτραχηλικός σύνδεσμος προσφύονται στον τράχηλο και στον θόλο του κολεού και έχουν σημαντικό ρόλο στην στήριξη της μήτρας. Οι ιεροτραχηλικοί σύνδεσμοι εκτείνονται από το κάτω πέρας του ιερού οστού ως τις πλάγιες επιφάνειες του τραχήλου και του άνω τμήματος του κολεού. Σχηματίζουν δύο επάρματα, ένα προς τα δεξιά και ένα προς τα αριστερά του ευθυμητρικού κολπώματος. Αποτρέπουν το σώμα της μήτρας να κινηθεί προς τα κάτω και πρόσω. Οι ηβοτραχηλικοί σύνδεσμοι εκτείνονται από την οπίσθια επιφάνεια του ηβικού οστού και αφού πορευτούν εκατέρωθεν του αυχένα της ουροδόχου κύστης, στον οποίο παρέχουν κάποια στήριξη (ηβοκυστικοί σύνδεσμοι), καταφύονται στον τράχηλο της μήτρας. Αποτρέπουν την μήτρα να κινηθεί προς τα κάτω και πίσω. Οι στρογγύλοι σύνδεσμοι αποτελούν υπολείμματα του κατώτερου τμήματος του γεννητικοβουβωνικού συνδέσμου. Εκφύονται από τα πλάγια της άνω γωνίας της μήτρας και αφού περάσουν μέσα από το βουβωνικό πόρο, καταλήγουν στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Αποτρέπουν την προς τα πίσω κίνηση της μήτρας, βοηθώντας την να παραμείνει σε θέση πρόσθιας έγκλισης και κάμψης. Οι σύνδεσμοι αυτοί αποτελούν χαλαρές κατασκευές και για τον λόγο αυτό η μήτρα μπορεί να κινηθεί εύκολα. Έτσι, η θέση της ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό πλήρωσης της ουροδόχου κύστης ή του ορθού και της ηλικίας κύησης (1,2,4).

Κατασκευή. Ο βλεννογόνος της κοιλότητας της μήτρας καλείται ενδομήτριο και είναι το έδαφος στο οποίο γίνεται η εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Περιβάλλεται από παχύ μυϊκό ιστό, το μυομήτριο, που διατείνεται ιδιαίτερα κατά την εγκυμοσύνη. Το ενδομήτριο μπορεί να χωριστεί σε τρία στρώματα. Το πιο βαθύ καλείται βασική ζώνη του ενδομητρίου, προσφύεται στο μυομήτριο, υποβάλλεται σε ελάχιστες αλλαγές κατά την διάρκεια του κύκλου και δεν απορρίπτεται με την έμμηνο ρήση. Περιέχει τους τελικούς κλάδους των κυλινδρικών ενδομητρίων αδένων και ένα πλέγμα συνδετικού ιστού από κύτταρα με ατρακτοειδή πυρήνα. Η ενδιάμεση στοιβάδα είναι παχιά, εμφανίζει μια χαρακτηριστική σπογγώδη εμφάνιση και

καλείται “σπογγώδης ζώνη” του ενδομητρίου. Οι αδένες εδώ είναι ελικοειδείς, σχηματίζουν δίκτυο με διακλαδώσεις και επίσης υπάρχουν πολυάριθμες σπειροειδείς αρτηρίες. Η λεπτή επιφανειακή ζώνη εμφανίζει αδένια με στενό ευθύ αυλό που περιβάλλονται από οιδηματώδη στρώμα και καλείται ζώνη συμπίεσης. Κατά την διάρκεια του κύκλου της περιόδου οι δύο τελευταίες ζώνες υπόκεινται σε έντονες αλλαγές και αποβάλλονται με την έμμηνο ρήση. Οι δύο αυτές ζώνες μαζί καλούνται “λειτουργική ζώνη”.

Το μυομήτριο αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του τοιχώματος της μήτρας. Αποτελείται από ίνες λείου μυϊκού ιστού που διαπλέκονται μαζί με δεσμίδες συνδετικού ιστού και σχηματίζουν τα εξής στρώματα: 1) Ένα εξωτερικό στρώμα από μυϊκές ίνες που εκτείνονται από τον τράχηλο μπροστά προς τα πάνω και πίσω, πάνω από τον πυθμένα της μήτρας και πάλι προς τα κάτω, ως την οπίσθια επιφάνεια του τραχήλου. 2) Τον κύριο όγκο των μυϊκών ινών που αποτελείται από δύο-τρεις σπειροειδείς δακτυλίους που φέρονται κυκλοτερώς γύρω από την κοιλότητα της μήτρας αριστερόστροφα και δεξιόστροφα, με τέτοιον τρόπο που όταν συσπώνται τυλίγονται προς τα κάτω σε αντίθετες κατευθύνσεις και “βιδώνουν” την μήτρα προς τα κάτω. 3) Τέλος, από ένα φτωχό σε μυϊκές ίνες στρώμα που φέρονται κυκλοτερώς γύρω από το έσω στόμιο των ωαγωγών και το έσω τραχηλικό στόμιο. Το μεσαίο στρώμα είναι και το πιο αγγειοβριθές από τα τρία, ενώ λεμφαγγεία βρίσκονται παντού ανάμεσα στις μυϊκές ίνες.

Ο βλεννογόνος του ενδομητρίου αποτελείται από ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο και περιέχει πολυάριθμους σωληνοειδείς αδένες με στενό αυλό. Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης που εκκρίνονται από τις ωοθήκες κατά την διάρκεια του ωοθυλακικού κύκλου, το ενδομήτριο υπόκεινται σε κυκλικές αλλαγές που σκοπό έχουν να προσφέρουν ένα κατάλληλο περιβάλλον στο γονιμοποιημένο ωάριο. Για την επιτυχημένη εμφύτευση χρειάζεται ένας ιστός εύκολος να διηθηθεί, αγγειοβριθής και πλούσιος σε γλυκογόνο για θρέψη, μέχρι να δημιουργηθούν οι αγγειακές συνδέσεις με την μητρική κυκλοφορία.

Ο βλεννογόνος του τραχήλου είναι λεπτότερος από αυτόν της μήτρας και αποτελείται από χόριο, αδένες και δύο τύπους επιθηλίου: από το φολιδωτό και από το κυλινδρικό επιθήλιο καθώς και από τη ζώνη μετάπλασης ανάμεσά τους. Το βλεννοεκκριτικό επιθήλιο του τραχήλου απλώνεται μέσα σε βαθιά

αυλάκια και σήραγγες δίνοντας εμφάνιση, σε δύο επίπεδα, ενός έντονα διακλαδούμενου δικτύου σωληνωτών αδένων που καλούνται τραχηλικά αδένια. Το φολιδωτό επιθήλιο καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος του τραχήλου και είναι επίπεδο, χρώματος ροζ και αδιαφανής. Επενδύει το κάτω τμήμα του τραχήλου που καλείται εξωτράχηλος και συνεχίζεται με το επιθήλιο του κολεού. Περιέχει γλυκογόνο και φαίνεται ότι αποτελείται από πέντε ζώνες κυττάρων. Η ζώνη 1 αποτελείται από μία μονή σειρά μικρών κυλινδρικών κυττάρων με σχετικά μεγάλο πυρήνα. Η ζώνη 2 αποτελείται από πολυεδρικά κύτταρα με αρκετά μεγάλο πυρήνα και ευδιάκριτες μεσοκυττάρειες γέφυρες. Η ζώνη 3 από κύτταρα με πλούσιο σε γλυκογόνο κυτταρόπλασμα και η ζώνη 4 από πυκνά σε διάταξη πολυεδρικά κύτταρα με κυστίδια κερατοϊαλίνης στο κυτταρόπλασμα τους. Τέλος η ζώνη 5 αποτελείται από επιμηκισμένα επιπεδωμένα κύτταρα με μικρούς πυκνωτικούς πυρήνες (4,6).

Το κυλινδρικό επιθήλιο αποτελείται από δύο είδη κυττάρων: τα μη-βλεφαριδοφόρα εκκριτικά και τα βλεφαριδοφόρα κύτταρα. Επενδύει το άνω τμήμα του τραχηλικού σωλήνα που ονομάζεται ενδοτράχηλος.

Το μεταπλαστικό επιθήλιο παρατηρείται στην ζώνη μετάβασης του φολιδωτού με το κυλινδρικό επιθήλιο, στην οποία μπορούμε να δούμε μια χαρακτηριστική αντικατάσταση του κυλινδρικού από φολιδωτό επιθήλιο. Η ζώνη μετάβασης είναι αρκετά απότομη και φυσιολογικά βρίσκεται στο όριο του έξω στομίου, στο σημείο δηλαδή που ο τραχηλικός σωλήνας ανοίγει μέσα στον κόλπο. Με την πάροδο της ηλικίας η ζώνη αυτή υποχωρεί μέσα στο τραχηλικό κανάλι. Καλοήθης λευκωπές ή κιτρινωπές μαργαριταροειδής μή εύθρυπτες κύστεις μπορούν να παρατηρηθούν στη ζώνη αυτή και καλούνται κύστεις του Naboth. Δημιουργούνται όταν ο εκφορητικός πόρος ενός τραχηλικού αδένια αποφραχτεί (4,7).

Τραχηλική βλέννη. Κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας ο τράχηλος εκκρίνει συνολικά 20-60 ml βλέννης κάθε μέρα, η οποία αποτελείται από δύο φάσεις, μία χαμηλού ιξώδους, η υδαρή φάση και μία υψηλού ιξώδους, η αδιάλυτη φάση. Η πρώτη περιέχει λιπίδια, λιπαρά οξέα, προσταγλανδίνες, ιχνοστοιχεία, πρωτεΐνες, ένζυμα και ανοσοσφαιρίνες. Όλα αυτά τα συστατικά προέρχονται από τα τραχηλικά αδένια, αλλά και από το περιτόναιο, τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τον κόλπο και από διίδρωμα του ορού. Η αδιάλυτη φάση περιέχει επιπλέον μεγάλο αριθμό λευκοκυττάρων. Η

τραχηλική βλέννη παράγεται από τα μικροσκοπικά τραχηλικά αδένια που καλούνται τραχηλικές κρύπτες και βρίσκονται σε όλο το μήκος του τραχήλου. Υπάρχουν δύο είδη κρυπτών, ο τύπος G που είναι ευαίσθητος σε ερεθισμό από την προγεστερόνη και ο τύπος E που είναι ευαίσθητος σε ερεθισμό από τα οιστρογόνα. Η παρουσία λευκοκυττάρων και ανοσοσφαιρινών στην βλέννη αποδεικνύει ότι αποτελεί τμήμα του ανοσολογικού συστήματος που προστατεύει το γυναικείο γεννητικό σύστημα από φλεγμονές. Η τραχηλική βλέννη επιδέχεται κυκλικές αλλαγές της σύνθεσής κατά την διάρκεια του ωοθυλακικού κύκλου. Γύρω από το χρόνο της ωορρηξίας, κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, η βλέννη είναι λεπτή, άφθονη, λευκωπή, πιο αλκαλική (pH 8,5) και με ιδιαίτερη ικανότητα να τεντώνεται. Το σπέρμα μπορεί να την διαπεράσει εύκολα. Η τραχηλική αυτή βλέννη παρέχει τα συστατικά που χρειάζεται το σπέρμα για την ενέργειά του και μαζί με τον τράχηλο αποτελούν ένα «ταμιευτήρα» σπέρματος που το προφυλάσσει από το αφιλόξενο περιβάλλον του κόλπου. Επίσης πρέπει να παίζει ρόλο στην λειτουργική αλλαγή που δέχεται το σπέρμα μέσα στο γεννητικό σωλήνα της γυναίκας και το καθιστά ικανό να γονιμοποιήσει το δευτερογενές ωάριο. Μετά την ωορρηξία, κάτω από την επίδραση της προγεστερόνης που εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο, η βλέννη γίνεται παχιά, κολλώδης και η ποσότητά της μειώνεται. Αποτελεί ένα φυσικό φράγμα της κοιλότητας της μήτρας, τόσο για το σπέρμα, όσο και για πιθανά βακτηρίδια (7,8).

Οι καταμήνιες μεταβολές της μήτρας. Ο κύκλος της περιόδου διαρκεί κατά κανόνα 28 ημέρες με την ωοθυλακιωορρηξία να λαμβάνει χώρα την 14^η ημέρα. Οι αλλαγές που παρατηρούνται στο ενδομήτριο μπορούν να χωριστούν σε τρεις φάσεις:

1) Η φάση της έμμηνης ρύσης : αν δεν γίνει γονιμοποίηση, η αυξανόμενη ποσότητα προγεστερόνης, που παράγεται από την ωοθήκη, προκαλεί αρνητική επίδραση στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης που οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης, με αποτέλεσμα καταστροφή του ωχρού σωματίου. Λόγω της απουσίας προγεστερόνης, το ενδομήτριο δεν μπορεί να σταθεροποιηθεί και το μεγαλύτερο τμήμα του αποβάλλεται με την έμμηνον ρύση. Πιο συγκεκριμένα, αυτό που παρατηρείται είναι αγγειοσύσπαση των σπειροειδών αρτηριών λόγω των προσταγλανδινών που οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης . Η αγγειοσύσπαση αυτή επιφέρει ένδεια

σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στην λειτουργική ζώνη του ενδομητρίου που αιματώνεται από τις σπειροειδείς αρτηρίες. Η εκκριτική μοίρα του μητρικών αδένων αρχίζει να καταστρέφεται, ενώ το ασθενές τοίχωμα των αγγείων σε πολλά σημεία διαρρηγνύεται. Αίμα, εκκρίσεις του ενδομητρίου, επιθηλιακά κύτταρα σε απόπτωση, λευκοκύτταρα, κατεστραμμένοι ιστοί περνούν από τον τράχηλο στον κόλπο και από εκεί αποβάλλονται. Φυσιολογικά 50 – 150 ml αίματος αποβάλλονται σε κάθε περίοδο, με τη βοήθεια ήπιων συσπάσεων της μήτρας. Είναι χαρακτηριστικό ότι το αίμα αυτό δεν πήζει λόγω της ύπαρξης τοπικών αντιπηκτικών παραγόντων. Η καταστροφή και αποβολή των ιστών είναι βαθμιαία και η αποκατάσταση φαίνεται να ξεκινά αμέσως. Παρόλα αυτά όλη η λειτουργική ζώνη αποβάλλεται αφήνοντας το ενδομήτριο μετά το τέλος της φάσης αυτής με ένα πάχος της τάξης του 0,5 mm.

2) Η φάση της υπερπλασίας: τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής ζώνης του ενδομητρίου, της ζώνης που έμεινε σχεδόν ανέπαφη από τις αλλαγές που έγιναν στην προηγούμενη φάση, αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται μιτωτικά, να επαλείφουν την επιφάνεια του ενδομητρίου και να αποκαθιστούν την ακεραιότητα του. Η αποκατάσταση αυτή γίνεται στον ίδιο χρόνο που λαμβάνει χώρα και η ανάπτυξη των πρωτογενών και δευτερογενών ωοθυλακίων και οφείλεται στην επίδραση των οιστρογόνων. Το ενδομήτριο παχύνεται και γίνεται πιο αγγειοβριθής. Οι απλοί σωληνοειδείς αδένες πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν πολυάριθμους αδένες, η έκκριση των οποίων συμπίπτει με την ωοθυλακιόρρηξη και είναι πλούσια σε γλυκογόνο.

3) Η εκκριτική φάση: κατά την φάση αυτή οι αδένες διευρύνονται και επιταχύνονται οι ρυθμοί έκκρισης παχιάς βλέννης. Το ενδομήτριο έχει το μέγιστο πάχος του (5-6 mm). Άφθονα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα παρατηρούνται, καθώς και κύτταρα με κυστίδια που περιέχουν γλυκογόνο και γλυκοπρωτεΐνες. Οι αρτηρίες που αρδεύουν το ενδομήτριο επιμηκύνονται και φέρονται σπειροειδώς μέσω των ιστών ως το εσωτερό άκρο της λειτουργικής ζώνης. Η φάση αυτή αρχίζει την στιγμή της ωοθυλακιόρρηξης και διαρκεί όσο το ωχρό σωματίο παραμένει ανέπαφο, αφού συντηρείται από την προγεστερόνη και τα οιστρογόνα που αυτό εκκρίνει. Στην συνέχεια ένας νέος κύκλος αρχίζει με την εμμηνορρυσία και την καταστροφή της λειτουργικής ζώνης. Παρόλο που η πιο πάνω ανάλυση αναφέρεται σε έναν τυπικό κύκλο

28 ημερών, η διάρκεια του κύκλου ποικίλει και μπορεί να είναι από 21 ως και 40 ημέρες. Αντίστοιχα η έμμηνος ρύση μπορεί να διαρκεί από 2 ως 9 ημέρες.

Ο βλεννογόνος του τραχήλου επηρεάζεται και αυτός από τις ωοθηκικές ορμόνες. Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων μειώνεται το ποσοστό των κολλαγόνων ινών και αυξάνεται η περιεκτικότητα της βασικής στοιβάδας σε νερό, κάνοντας τον τράχηλο πιο μαλακό. Αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι ότι η ποσότητα του τραχηλικού στρώματος ποικίλει κατά την διάρκεια του κάθε κύκλου, προκαλώντας εκτοπισμό του κυλινδρικού επιθηλίου κοντά στο όριο του μεταπλαστικού επιθηλίου και προβολή αυτού μέσα στο κοιλιακό περιβάλλον. Αυτό το εκτόπισμα είναι γνωστό σαν «τραχηλική διάβρωση» και μειώνει την έκταση του φολιδωτού επιθηλίου. Η σημασία της μεταπλαστικής ζώνης είναι ότι μπορεί να υποστεί εξαλλαγή προκαλώντας καρκίνο του τραχήλου (5,7,8).

Ηλικία και μήτρα. Η πρώτη έμμηνος ρύση στην ζωή μιας γυναίκας καλείται εμμηναρχή και παρατηρείται φυσιολογικά στην εφηβεία. Οι κύκλοι της περιόδου συνεχίζονται ως την ηλικία των 45 – 55 ετών με την τελευταία έμμηνος ρύση να σηματοδοτεί την εμμηνόπαυση. Στο μεσοδιάστημα η κανονική εμφάνιση της περιόδου μπορεί να διακοπεί από καταστάσεις όπως ασθένεια, αστία ή εγκυμοσύνη. Κατά την εγκυμοσύνη η περίοδος διακόπτεται και επανέρχεται 6 εβδομάδες περίπου μετά τον τοκετό. Αν η μητέρα θηλάζει, η διακοπή της περιόδου μπορεί να επιμηκυνθεί για αρκετούς μήνες μετά τον τοκετό.

Η μήτρα στο νεογέννητο κορίτσι αποτελείται από ένα σχετικά επιμηκισμένο τράχηλο και πολύ μικρό σώμα και παραμένει μικρή σε μέγεθος ως την ήβη, οπότε κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων αυξάνει σε μέγεθος. Αυτό που αναλογικά μεγαλώνει περισσότερο είναι το σώμα, για να αποτελέσει τα 2/3 του ώριμου οργάνου. Μετά την εμμηνόπαυση η κυκλική παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης από τις ωοθήκες σταματά και όλο το γενετικό σύστημα παρουσιάζει ατροφικές αλλοιώσεις. Το ενδομήτριο είναι λεπτό, αποτελείται μόνο από βασική ζώνη και οι αδένες είναι λίγοι και ανενεργοί. Σε μερικές μάλιστα περιπτώσεις, οι αδένες διευρύνονται σχηματίζοντας κυστικές περιοχές. Το αδενικό επιθήλιο είναι τώρα κυβοειδές ή χαμηλό κυλινδρικό χωρίς στοιχεία πολλαπλασιασμού ή έκκρισης. Το επιθήλιο που επαλείφει τα κυστικά διευρυμένα αδένια είναι, τις περισσότερες φορές,

επίπεδο. Η σπογγώδης ζώνη περιέχει λιγότερα κύτταρα και λιγότερες ίνες κολλαγόνου, ενώ ούτε εδώ παρατηρείται μιτωτική δραστηριότητα. Το μυομήτριο επίσης είναι ατροφικό. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η μήτρα να συρρικνωθεί και να φτάσει το 50% του μεγέθους που είχε στην αναπαραγωγική ηλικία και η αιμάτωση της να μειωθεί (2,3,4).

Κύηση και μήτρα. Κάτω από τη επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, η μήτρα αυξάνεται σε μέγεθος. Γύρω στη 12^η εβδομάδα ο πυθμένας προβάλλει πάνω από το άνω στόμιο της πυέλου και μέχρι τον ένατο μήνα έχει φτάσει ως την ξιφοειδή απόφυση. Η ορμόνη ριλαξίνη που παράγεται από τον πλακούντα προκαλεί χάλαση των πυελικών συνδέσμων και τη ηβικής σύμφυσης. Από όλους τους συνδέσμους της μήτρας, οι στρογγυλοί σύνδεσμοι δέχονται το μεγαλύτερο φορτίο κατά την διάρκεια της κύησης. Παχύνονται τόσο πολύ, που μπορούν πολλές φορές να ψηλαφηθούν μέσα στο βουβωνικό πόρο. Δεν μπορούν όμως να κρατήσουν την μήτρα σε πρόσθια κλίση και κάμψη και έτσι αυτή παίρνει κατακόρυφη θέση. Καθώς ο πυθμένας της ανεβαίνει προς τα πάνω, η κορυφή του αρχίζει να χαμηλώνει λόγω του ότι η κεφαλή του εμβρύου αρχίζει να κατεβαίνει προς τον τράχηλο. Καθώς το έμβρυο μεγαλώνει, το σχήμα της μήτρας γίνεται σφαιρικό. Μεταξύ της 12^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας το μήκος του ισθμού τριπλασιάζεται. Η κοιλότητα γίνεται πιο ωοειδής καθώς το έμβρυο μεγαλώνει περισσότερο και στην συνέχεια γίνεται και πάλι σφαιρική όταν η κεφαλή εμπεδωθεί στην πύελο. Έτσι, η ηλικία κύησης μπορεί να υπολογιστεί από την ψηλάφηση της μήτρας μέσω του κοιλιακού τοιχώματος.

Αμέσως μετά την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, το ενδομήτριο παχύνεται ακόμα πιο πολύ και καλείται φθαρτός υμένας γιατί φθείρεται και αποπίπτει κατά τον τοκετό. Το πάχος του στο τέλος του πρώτου τριμήνου είναι περίπου 10 mm. Με την πρόοδο της κύησης ο φθαρτός χωρίζεται σιγά-σιγά σε τρία τμήματα που θα αποτελέσουν αργότερα τους μητρογενείς υμένες του εμβρύου. Οι φθαρτοί αυτοί είναι:

- 1) Ο βασικός που αντιστοιχεί στη θέση της εμφύτευσης και δεν καλύπτεται από επιθήλιο.
- 2) Ο θυλακοειδής που καλύπτει το μέρος του εμβρύου που προβάλλει στην κοιλότητα της μήτρας. Αποτελείται από συνδετικό υπόστρωμα με φθαρτογεννή κύτταρα και επαλείφεται από επιθήλιο στην ελεύθερη επιφάνειά

του. Ο θυλακοειδής φθαρτός αυξάνεται συνεχώς και από τον τέταρτο μήνα της κύησης συγκολλάται με το γνήσιο φθαρτό, εξαφανίζοντας έτσι την κοιλότητα της μήτρας.

3) Ο γνήσιος φθαρτός που καλύπτει όλο το υπόλοιπο τοίχωμα της κοιλότητας της μήτρας. Ύστερα από την πρόσφυσή του με τον θυλακοειδή φθαρτό, αρχίζει να υποστρέφει.

Ο φθαρτός είναι πολύ πεπλατυσμένος και πολύ πιο αγγειοβριθής σε σχέση με το ενδομήτριο της μη εγκυμονούσα μήτρας. Κάτω από την επίδραση της ριλαξίνης, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, οι εκκριτικές αλλαγές είναι έντονες. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας αυξάνονται σε μέγεθος και εμφανίζουν πολυάριθμα κυστίδια με γλυκογόνο. Η έκκριση των αδένων είναι αυξημένη. Κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης πολυάριθμα κύτταρα ανοσίας παρατηρούνται στο φθαρτό. Τα περισσότερα από αυτά είναι κοκκιώδη λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά υπάρχουν και T και B λεμφοκύτταρα.

Στο μυομήτριο παρατηρείται υπερτροφία καθώς κάθε μυϊκή ίνα αυξάνεται 10 φορές σε μήκος και 3 φορές σε πάχος, αλλά και υπερπλασία καθώς υπάρχει και αξιόλογη ανάπτυξη νέων μυϊκών ινών. Παρόλα αυτά, λόγω της πολύ μεγάλης διάτασης, το μυϊκό τοίχωμα στην ουσία λεπταίνεται με αποτέλεσμα στον τοκετό να έχει πάχος 5-8 mm.

Τα αιμοφόρα αγγεία και τα λεμφαγγεία επίσης υπερτρέφονται με σκοπό την ικανοποίηση των αυξημένων αναγκών του οργάνου. Ο αυλός των μητρικών αρτηριών αυξάνει κατά 4-5 φορές ενώ η πορεία τους γίνεται λιγότερο ελικοειδής. Η αιμάτωση του τραχήλου αυξάνεται δίνοντάς του ένα μπλε χρώμα. Τα τραχηλικά αδένια αυξάνουν την παραγωγή βλέννας και ένα πυκνό βύσμα αυτής, η καλύπτρα, γεμίζει το τραχηλικό κανάλι, μειώνοντας τον κίνδυνο ανιούσας μόλυνσης.

Το ποσοστό των κολλαγόνων ινών στο τράχηλο μειώνεται και αυξάνεται η περιεκτικότητα της βασικής στοιβάδας σε νερό, κάνοντας τον τράχηλο πιο μαλακό και δίνοντάς του την ικανότητα να επιμηκύνεται, να τεντώνεται και να διαστέλλεται, κατά την προχωρημένη εγκυμοσύνη και κατά τον τοκετό. Ο τράχηλος και ο ισθμός δεν αλλάζουν σε μήκος κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Κατά το δεύτερο όμως τρίμηνο, ο ισθμός επιμηκύνεται και η τραχηλική κοιλότητα αρχίζει να απορροφάται μέσα

στην γενικότερη κοιλότητα της μήτρας, αποτελώντας το κατώτερο τμήμα αυτής. Στο τέλος της κύησης το κατώτερο τμήμα του τραχήλου αποτελείται κατά 70% από ισθμό και 30% από τράχηλο, έτσι ώστε το έσω στόμιο να βρίσκεται στο τράχηλο και όχι στον ισθμό. Συσπάσεις της μήτρας που καλούνται Braxton Hicks μπορούν να παρατηρηθούν φυσιολογικά από την 8^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Προέρχονται από βηματοδότες εντοπισμένους στα κέρατα της μήτρας και προκαλούν εξάλειψη του κατώτερου τμήματος της μήτρας. Συσπάσεις που πετυχαίνουν αύξηση της ενδομήτριας πίεσης κατά 25 mm Hg προκαλούν διαστολή του τραχήλου. Μέχρι το τέλος της κύησης η συσταλτικότητα της μήτρας έχει πλήρως αναπτυχθεί κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων και τώρα είναι πολύ ευαίσθητη στην δράση της ωκυτοκίνης. Μόλις το προβάλλον μέρος του εμβρύου αρχίζει να διατείνει τον τράχηλο της μήτρας, θεωρείται ότι αρχίζει ένας αντανακλαστικός μηχανισμός που αυξάνει την ένταση των συστολών της μήτρας. Κατά την διάρκεια του τοκετού το άνω τμήμα της μήτρας συσπάται ενεργά και βραχύνεται, σε μια διαδικασία που καλείται απόσυρση, ενώ το κατώτερο τμήμα παθητικά διαστέλλεται και επιμηκύνεται (4,5,6,7,8).

I. 1.4 Ο ΚΟΛΕΟΣ (ΚΟΛΠΟΣ)

Ο κολεός είναι ένας ελαστικός μυώδης σωλήνας που αποτελεί το κατώτερο τμήμα του γενετικού συστήματος της γυναίκας (Εικόνα 1). Εκτείνεται ανάμεσα στον τράχηλο της μήτρας και στο αιδοίο. Έχει μήκος 7,5-9cm. Το μήκος του όμως ποικίλλει γιατί μπορεί να υποστεί ιδιαίτερη διάταση.

Λειτουργία. Ο κόλπος υποδέχεται το πέος κατά τη διάρκεια της συνουσίας και τα σπερματοζωάρια πριν το πέρασμά τους στην μήτρα, προσφέρει δίοδο για τα εκκρίματα της εμμηνου ρύσεως και αποτελώντας το κατώτερο τμήμα του γεννητικού σωλήνα, μέσω αυτού γεννιέται το νεογνό. Στον κόλπο διαμένει ένας μεγάλος αριθμός βακτηριδίων που είναι συνήθως αβλαβή. Η μεταβολική δραστηριότητα των βακτηριδίων αυτών, κυρίως των λακτοβάκιλλων, πάνω στην πλούσια σε γλυκογόνο κολπική βλέννη, έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός όξινου περιβάλλοντος στον κόλπο με pH ανάμεσα στο 4 και στο 6, κάτι που εμποδίζει την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών. Το χαμηλό σε pH περιβάλλον του κόλπου είναι επίσης

εχθρικό και για το σπέρμα. Έτσι, το τελευταίο περιέχει και αλκαλικά συστατικά, κυρίως από τις σπερματοδόχες κύστες, που ουδετεροποιούν το pH του κόλπου προσπαθώντας να αυξήσουν τη βιωσιμότητά του. Το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου βρίσκονται σε επαφή, αλλά τα πλάγια τοιχώματα παραμένουν σταθερά, δίνοντας έτσι στον κόλπο ένα σχήμα Η σε εγκάρσια διατομή. Κατά τη διάρκεια της συνουσίας τα τοιχώματα προσαρμόζονται έτσι ώστε να εφαρμόζουν πάνω στο πέος, ενώ κατά τη διάρκεια του τοκετού δημιουργούν ένα κανάλι εύρους 10cm ή και περισσότερο για να επιτρέψουν την διόδο του νεογνού. Στο άνω πέρας του πρόσθιου τοιχώματος εισέρχεται ο τράχηλος της μήτρας, ο οποίος προβάλλει προς τα κάτω και πίσω, μέσα στον κολεό (1,2,4).

Τμήματα και σχέσεις. Το άνω ήμισυ του κόλπου βρίσκεται πάνω από το έδαφος της πυέλου και το κάτω ήμισυ μέσα στο περίνεο. Η περιοχή του κόλπου που περιβάλλει τον τράχηλο χωρίζεται σε 4 θόλους : τον πρόσθιο, τον οπίσθιο, τον αριστερό και τον δεξιό κολπικό θόλο. Το κάτω (έξω) στόμιο του κόλπου που ανοίγει στο αιδοίο, φράσσεται μερικώς από μια λεπτή μεμβράνη του βλεννογόνου που ονομάζεται παρθενικός υμένας. Ο υμένας αυτός είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής και τείνει να αιμορραγεί στην διάρρηξή του κατά τη διάρκεια της πρώτης σεξουαλικής επαφής. Τα υπολείμματα του παρθενικού υμένα καλούνται μύρτα. Η ανθεκτικότητά του ποικίλλει. Σπάνια ο υμένας είναι τόσο σκληρός που απαιτεί χειρουργική διάνοιξη για να επιτραπεί η έξοδος των εκκρίσεων της εμμήνου ρύσεως. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις λείπει εντελώς. Το πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου με μήκος 6 cm, έρχεται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη προς τα πάνω και με την ουρήθρα προς τα κάτω. Το οπίσθιο τοίχωμα με μήκος 7,5 cm καλύπτεται από περιτόναιο που ανακάμπει στην πρόσθια επιφάνεια του ορθού, σχηματίζοντας το ευθημητρικό κόλπωμα του Douglas. Το μέσο τριτημόριό του έρχεται σε σχέση με την κοπροδόχο λήκυθο, ενώ το κάτω τριτημόριο με το τενόντιο κέντρο του περινέου, από το οποίο και χωρίζεται με το ορθό. Τα πλάγια τοιχώματα του κόλπου έρχονται σε σχέση με τον ουρητήρα στο άνω τριτημόριό τους. Κατά το μέσο τριτημόριό τους έρχονται σε σχέση με τις πρόσθιες ίνες του ανελκτήρα μυός του πρωκτού, καθώς αυτές πορεύονται προς τα πίσω για να φτάσουν στο τενόντιο κέντρο του περινέου και σχηματίζουν σφενδόνη στο σημείο που το ορθό μεταπίπτει στον πρωκτό. Κατά τη σύσπασή του ο ανελκτήρας του

πρωκτού προκαλεί συμπλησίαση των τοιχωμάτων του κολεού. Το κάτω τμήμα του κόλπου έρχεται σε σχέση με το ουρογεννητικό διάφραγμα. Οι δύο βολβοσηραγγώδεις μύες εκτείνονται κατά μήκος στις δύο πλευρές της εισόδου του κόλπου. Η σύσπασή τους στενεύει την είσοδο. Οι μύες αυτοί καλύπτουν τους βολβούς του προδρόμου, δύο μάζες από στυτικό ιστό που βρίσκονται στις δύο πλευρές της εισόδου του κόλπου (1,2,4).

Κατασκευή. Το τοίχωμα του κόλπου αποτελείται από μη κερατινοποιημένο στιβαδωτό φολιδωτό επιθήλιο, ένα στρώμα από λείο μυϊκό ιστό και ένα καλυπτήριο πέταλο από ίνες συνδετικού ιστού. Το κολπικό επιθήλιο συνεχίζεται με αυτό της μήτρας. Σε φυσιολογική κατάσταση το κολπικό τοίχωμα σχηματίζει πτυχές, τις ρυτίδες. Η στοιβάδα του συνδετικού ιστού είναι παχιά, περιέχει ελαστικές ίνες και λεμφαγγεία, στερείται αδένων και έχει ένα πλούσιο δίκτυο από μικρά αγγεία. Οι δεσμίδες του λείου μυϊκού ιστού είναι διευθετημένες σε δύο ασθενώς καθορισμένα στρώματα: ένα εσωτερικό κυκλοτερή και ένα εξωτερικό επιμήκη που συνεχίζονται με το μυομήτριο. Το καλυπτήριο πέταλο δεν επενδύεται από μεσοθήλιο, αλλά ενώνεται με αυτό της ουροδόχου κύστης από μπρος και του ορθού προς τα πίσω. Ο συνδυασμός του μυϊκού στρώματος και της υψηλής περιεκτικότητας σε ελαστική στοιβάδα του συνδετικού ιστού, επιτρέπει τη μεγάλη διάταση του κόλπου που παρατηρείται κατά τον τοκετό. Αντίθετα, μετά την συνουσία, ακούσιες συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών εξασφαλίζουν ότι μια ποσότητα σπέρματος παραμένει στον κόλπο. Παχιές ελαστικές ίνες που περιέχονται στο καλυπτήριο πέταλο διευκολύνουν τις λειτουργίες αυτές (3,4).

Στήριξη. Το άνω τμήμα του κολεού στηρίζεται με τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού καθώς και με τον εγκάρσιο σύνδεσμο του τραχήλου, τον ηβοτραχηλικό και τον ιεροτραχηλικό σύνδεσμο. Το μέσο τριτημόριο του κολεού στηρίζεται από το ουρογεννητικό διάφραγμα, ενώ το κάτω τριτημόριο και ιδιαίτερα το οπίσθιο τοίχωμά του, στηρίζεται με το τενόντιο κέντρο του περινέου (1,2,4).

Αγγεία και νεύρα. Η αγγείωση του κόλπου προέρχεται από την κολεϊκή αρτηρία που είναι κλάδος της έσω λαγόνιας και από τον κολεϊκό κλάδο της μητριάας αρτηρίας. Η φλεβική αποχέτευση γίνεται από τις κολεϊκές φλέβες που σχηματίζουν πλέγμα γύρω από τον κολεό, το οποίο εκβάλλει στην έσω λαγόνια φλέβα. Τα λεμφαγγεία από το άνω τριτημόριο του κόλπου

εκβάλλουν στα έξω και έσω λαγόνια λεμφογάγγλια, από το μέσο τριτημόριο στα έσω λαγόνια και από το κάτω τριτημόριο στα επιπολής βουβωνικά λεμφογάγγλια. Η νεύρωση του κολεού προέρχεται από τα κάτω υπογάστρια πλέγματα.

Οι ορμονικές αλλαγές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του κύκλου επηρεάζουν και το κοιλιακό επιθήλιο. Στη μέση του κύκλου τα κύτταρα εμφανίζουν το μεγαλύτερο ύψος τους και τα επίπεδα του γλυκογόνου τη μεγαλύτερη τιμή τους. Έτσι, η λήψη κοιλιακού επιχρίσματος χρησιμοποιείται όχι μόνο για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου και της μήτρας, αλλά και για τον καθορισμό του χρόνου της ωοθυλακιορρηξίας. Μετά την εμμηνόπαυση, λόγω της διακοπής της έκκρισης οιστρογόνων και προγεστερόνης, το κοιλιακό επιθήλιο εμφανίζει ατροφικές αλλοιώσεις (1,2,4).

I. 1.5 ΑΙΔΟΙΟ

Η περιοχή των έξω γενετικών οργάνων της γυναίκας καλείται αιδοίο και αποτελείται από τα εξής ανατομικά στοιχεία:

1) Το όρος της Αφροδίτης, που είναι ένα μαξιλάρι από λιπώδη ιστό μπροστά από την ηβική σύμφυση που μετά την εφηβεία καλύπτεται από σγουρό τρίχωμα, το ηβικό τρίχωμα. Από αυτό δύο επιμήκεις παχιές πτυχές του δέρματος, με άφθονο λιπώδη ιστό, που καλούνται μεγάλα χείλη του αιδοίου εκτείνονται προς τα κάτω και πίσω, για να ενωθούν ξανά στο οπίσθιο σημείο ένωσης των χειλέων. Σμηγματογόνοι και ιδρωτοποιοί αδένες υπάρχουν και στις δύο επιφάνειές τους και μετά την εφηβεία ηβικό τρίχωμα καλύπτει την έξω επιφάνειά τους, διογκώνονται και γίνονται πιο σκουρόχρωμα. Τα μεγάλα χείλη του αιδοίου αντιστοιχούν στο όσχεο, έχουν δηλαδή την ίδια εμβρυϊκή καταγωγή. Το ηβικό τρίχωμα συνεχίζεται, λιγότερο έντονο και πάνω από το όρος της Αφροδίτης, σε μια ευθεία οριζόντια γραμμή στο κατώτερο κοιλιακό τοίχωμα.

2) Τα μικρά χείλη του αιδοίου που βρίσκονται στο έσω μέρος των μεγάλων χειλέων. Αποτελούν δύο μικρές πτυχές δέρματος που στερούνται τριχώματος και λιπώδους ιστού, φιλοξενούν ιδρωτοποιούς και λίγους σμηγματογόνους αδένες. Το επιθήλιο στην έσω επιφάνειά τους είναι μη κερατινοποιημένο, ανάλογο με την επένδυση του κόλπου. Τα μικρά χείλη ενώνονται προς τα

εμπρός, για να σχηματίσουν πάνω από την κλειτορίδα την ακροποσθία και τον πρόσθιο χαλινό. Πορεύονται προς τα κάτω και πίσω, αντίστοιχα με τα μεγάλα χείλη και ενώνονται σχηματίζοντας τον οπίσθιο χαλινό. Επειδή τα μεγάλα χείλη δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένα κατά την παιδική ηλικία και ατροφούν μετά την εμμηνόπαυση, στις περιόδους αυτές τα μικρά χείλη εμφανίζονται πιο έντονα. Αντιστοιχούν στο σηραγγώδες σώμα της ανδρικής ουρήθρας.

3) Τον πρόδρομο του κολεού που αποτελεί την ανατομική περιοχή που οριοθετείται από την κλειτορίδα μπροστά, τα δύο μικρά χείλη στα πλάγια και τον οπίσθιο χαλινό. Μέσα σε αυτήν την περιοχή βρίσκονται το κολπικό άνοιγμα, το έξω στόμιο της ουρήθρας και οι εκφορητικοί πόροι διαφόρων αδένων. Ο πρόδρομος του κολεού αντιστοιχεί στην μεμβρανώδη ουρήθρα του άνδρα. Το έξω στόμιο του κόλπου καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του προδρόμου και φράσσεται από τον παρθενικό υμένα. Ανάμεσα σε αυτό και στην κλειτορίδα βρίσκεται η ουρήθρα, σε κάθε πλευρά της οποίας υπάρχει ένας παραουρηθρικός αδένας που εκκρίνει βλέννα. Οι αδένες αυτοί είναι ανάλογοι του προστάτη στον άνδρα. Σε κάθε πλευρά του κολπικού στομίου βρίσκεται ένας μεγάλος αδένας του προδρόμου που εκβάλλει ανάμεσα στον παρθενικό υμένα και στα μικρά χείλη. Παράγει μικρή ποσότητα βλέννης κατά τη σεξουαλική επαφή που προστίθεται στην τραχηλική βλέννα και προκαλεί λίπανση της περιοχής. Οι αδένες αυτοί είναι ανάλογοι με τους βαρθολίνειους αδένες του άνδρα, ενώ υπάρχουν και αρκετοί άλλοι ελάσσονες αδένες που εκβάλλουν στην περιοχή.

4) Την κλειτορίδα που είναι μία μικρή κυλινδρική μάζα από στυτικό ιστό που διογκώνεται από αίμα κατά την ερωτική διέγερση και αντιστοιχεί στο πέος. Αποτελείται από δύο κυλινδρικά σηραγγώδη σωμάτια, τα οποία σχηματίζουν τα σκέλη και ενώνονται στη μέση γραμμή καλυπτόμενα από ευαίσθητη βάλανο. Τα σκέλη προσκολλώνται προς τα πίσω στον ηβοισχιακό κλάδο και περιέχουν στυτικό ιστό που ελέγχεται από τους περιβάλλοντες ισχυοσηραγγώδεις μύες. Κατά μήκος γύρω από την είσοδο του κόλπου βρίσκονται οι βολβοσηραγγώδεις μύες, οι οποίοι εισέρχονται στη ράχη της κλειτορίδας με την παρεμβολή ενός ανεκκλήρα συνδέσμου που προβάλλει από το κατώτερο τμήμα του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Οι μύες αυτοί περιβάλλουν δύο επιμήκεις μάζες από στυτικό ιστό στο βάθος των χειλέων,

μία σε κάθε μεριά της εισόδου του κόλπου, τους βολβούς του προδρόμου. Οι βολβοί αυτοί γεμίζουν με αίμα κατά την ερωτική διέγερση και ασκούν πίεση στο πέος κατά τη συνουσία. Αντιστοιχούν στα σηραγγώδη σωματίδια του πέους. Η περιοχή σε σχήμα διαμαντιού ανάμεσα στο πρόσθιο άκρο των μεγάλων χειλέων, του πρωκτού προς τα πίσω και των ισχιακών κυρτωμάτων στα πλάγια, καλείται περίνεο (1,2,4).

I.2. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ανάπτυξη του γενετικού συστήματος είναι στενά συνδεδεμένη με αυτή του ουροποιητικού συστήματος, τόσο στον άντρα, όσο και στη γυναίκα. Τα τμήματα του γενετικού συστήματος προέρχονται από τους πόρους του Wolf (μεσονεφρικούς), τους πόρους του Muller (παρνεφρικούς), τον ουρογεννητικό κόλπο και το γενετικό φύμα. Η κλοάκη (το τελευταίο τμήμα του εμβρυϊκού εντέρου), χωρίζεται σε δύο τμήματα, το οπίσθιο, που δίνει γέννηση στο ορθικό κανάλι και το πρόσθιο, που δίνει γέννηση στο ουρογενετικό πόρο, το οποίο προς τα άνω συνεχίζεται στην αλλαντοίς. Το προς τα άνω εκτινόμενο τμήμα του αρχέγονου ουρογενετικού πόρου δίνει γέννηση στην ουροδόχο κύστη, ενώ το κατώτερο στην πυελική ουρήθρα και στον πρόδρομο του κολεού.

Μέχρι το τέλος της 6^{ης} εβδομάδας το αντρικό και το γυναικείο γενετικό σύστημα είναι στην πραγματικότητα ίδια. Ο διαχωρισμός του φύλου είναι ανέφικτος στην ηλικία αυτήν, τόσο μακροσκοπικά, όσο και μικροσκοπικά. Ο παράγοντας που καθορίζει το φύλο κωδικοποιείται σε ειδική περιοχή του Ψ χρωμοσώματος που καλείται προσδιορίζουσα το φύλο περιοχή (sex determining region of Y, SRY). Στο άρρεν βρέφος ο παράγοντας αυτός οδηγεί στην παραγωγή της SRY πρωτεΐνης. Ως απάντηση στην παραγωγή αυτή τα εσωτερικά κύτταρα των γονάδων διαμορφοποιούνται σε κύτταρα Sertoli και εκκρίνουν τον παράγοντα που αναστέλλει τον σχηματισμό των πόρων του Muller, ο οποίος ονομάζεται ανασταλτικός παράγοντας του Muller (Mullerian inhibitor factor, MIF). Στη συνέχεια κάτω από την επίδραση της τεστοστερόνης, που παράγουν οι όρχεις, οι πόροι του Wolf αναπτύσσονται και συντελείται η αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων. Στο θήλυ έμβρυο, δεν υπάρχει το Ψ χρωμόσωμα με την περιοχή SRY, με αποτέλεσμα να μην παράγεται η πρωτεΐνη SRY, να μην αναστέλλεται ο σχηματισμός των πόρων του Muller και να πραγματοποιείται η γυναικεία διαφοροποίηση (9,10).

I. 2.1 Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ

Στο αρχικό στάδιο της ανάπτυξης των γονάδων εμφανίζεται μια πάχυνση της ενδιάμεσης μοίρας του μέσου βλαστικού δέρματος, μεταξύ του μεσόνεφρου και της ρίζας του μεσεντερίου, η γενετική ταινία. Κατά την 6^η εβδομάδα αρχίζει η εγκατάσταση των γενετικών κυττάρων στην γενετική ταινία τα οποία προέρχονται από το τοίχωμα του λεκιθικού ασκού. Το επιθήλιο της γενετικής ταινίας παχύνεται, ονομάζεται βλαστικό και κύτταρα από αυτό προχωρούν μέσα στο μεσέγχυμα. Με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται στην έσω επιφάνεια του μεσόνεφρου ο αδιαφοροποίητος γενετικός αδένας, ο οποίος αποτελείται εξωτερικά από τον φλοιό και εσωτερικά από τον μυελό. Ο αδένας αυτός θα δώσει στην συνέχεια γένεση στην ωοθήκη. Μετά την εξαφάνιση του μεσόνεφρου η μέλλουσα ωοθήκη φαίνεται να κρέμεται από μια πτυχή του περιτοναίου, που θα αποτελέσει το μεσωοθήκιο. Μέσα στην ωοθήκη αναπτύσσεται ένα δεύτερο δίκτυο κυτταρικών δοκίδων που ονομάζονται γενετικές ή μυελώδεις δοκίδες. Το επιπολής επιθήλιο συνεχίζεται να πολλαπλασιάζεται και κατά την 7^η εβδομάδα μια νέα γενιά από κυτταρικές δοκίδες αναπτύσσονται, αυτές του φλοιού, που διαπερνούν το επί πολλής μεσέγχυμα αλλά παραμένουν κοντά στην επιφάνεια. Μεταξύ των μυελωδών δοκίδων βρίσκονται τα αργέγονα γενετικά κύτταρα. Οι δοκίδες αυτές στην συνέχεια οργανώνονται σε αθροίσματα κυττάρων, τα πρωτογενή ωοθυλάκια, τα οποία περιέχουν ένα ωογόνο κύτταρο που προέρχεται από το αρχέγονο γενετικό κύτταρο. Μετά την 10^η εβδομάδα η ωοθήκη αναγνωρίζεται μαζί με τον χαρακτηριστικό φλοιό της. Κατά το τέλος του 3^{ου} μήνα η ωοθήκη αποτελείται από δοκίδες επιθηλιακών κυττάρων, ωάρια και αγγειώδη συνδετικό ιστό (9,10).

I. 2.2 Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΩΑΓΩΓΩΝ

Οι παραμεσονεφρικοί πόροι αναπτύσσονται στους κύριους γενετικούς πόρους του θύλεως. Αρχικά τρία τμήματα μπορούν να αναγνωριστούν: Ένα ανώτερο τμήμα, ένα οριζόντιο που διασταυρώνεται με τον μεσονεφρικό πόρο και ένα κατώτερο. Με την κάθοδο της ωοθήκης, τα πρώτα δύο τμήματα σχηματίζουν τον ωαγωγό, ενώ το τελευταίο, που ενώνεται με το αντίστοιχο

του από την άλλη πλευρά, σχηματίζει την κοιλότητα της μήτρας. Προς το τέλος του 3^ο μήνα η κοιλότητα της μήτρας έχει διαμορφωθεί πλήρως. Το τελικό άκρο του σωλήνα αυτού καταλήγει στον ουρογενετικό κόλπο, ενώ το κεφαλικό ελεύθερο τμήμα σχηματίζει τους ωαγωγούς. Ύστερα από την ένωση των πόρων στην μέση γραμμή, μία εγκάρσια ταινία σχηματίζεται, που εκτείνεται από τα εξωτερικά όρια των πόρων αυτών ως το πυελικό τοίχωμα και αποτελεί τον πλατύ σύνδεσμο της μήτρας. Τα κατώτερα τμήματα των παραμεσονεφρικών πόρων που δίνουν γένεση στο σώμα και τον τράχηλο της μήτρας περιβάλλονται από στρώμα μεσεγχύματος που σχηματίζουν το μυομήτριο (9,10).

I. 2.3 Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ

Κατά την 3^η εβρική εβδομάδα ο αμαρτικός υμένας περιβάλλεται από μεσέγχυμα που αυξάνεται προοδευτικά και σχηματίζει δύο επιμήκης προεξοχές παράλληλα προς τα χείλη του αμαρτικού υμένα, τις αμαρτικές πτυχές. Κατά την 4^η εβρική εβδομάδα οι αμαρτικές πτυχές ενώνονται προς τα εμπρός και σχηματίζουν το αμαρτικό φύμα. Το μικρό αυτό έπαρμα αναπτύσσεται περισσότερο και αποτελεί το γενετικό φύμα που δίνει γένεση στην κλειτορίδα. Δεξιά και αριστερά του γενετικού φύματος αναπτύσσονται δύο ζεύγη πτυχών, οι γενετικές πτυχές και τα γενετικά ογκώματα που δίνουν γένεση στα μικρά και στα μεγάλα χείλη του αιδοίου αντίστοιχα (9,10).

I. 2.4 Η ΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Κατά την 12^η εβδομάδα αρχίζει η μετατροπή του ραχιαίου τμήματος του πόρου του Muller σε συμπαγή και ταυτόχρονα η ανάπτυξη του επιθηλίου του ουρογενετικού κόλπου από το ραχιαίο τοίχωμά του. Με την επιθηλιοποίηση αυτή σχηματίζεται η κολπική ταινία. Καθώς η επιθηλιοποίηση συνεχίζεται προς το ραχιαίο άκρο της ταινίας, αυξάνεται η απόσταση ανάμεσα στην μήτρα και στην ουρογεννητική κοιλότητα. Κατά τον 5^ο μήνα, ολόκληρη η κοιλότητα του κόλπου έχει σχηματιστεί. Οι κολπικοί θόλοι, που αποτελούν προσεκβολές της μήτρας γύρω από το ουραίο άκρο της μήτρας, έχουν παραμεσονεφρική καταβολή. Με τον τρόπο αυτό ο κόλπος έχει διπλή καταβολή, με το ραχιαίο τμήμα να προέρχεται από το μητρικό κανάλι και το ουραίο από το ουρογενετικό κόλπο (9,10).

I.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι ορμόνες του θήλεως μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες:

- Στην εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH), που είναι ορμόνη του υποθαλάμου.
- Στην ωοθυλακιοτρόπο (FSH) και την ωχρινοτρόπο (LH) ορμόνη, ορμόνες της πρόσθιας υπόφυσης, που εκκρίνονται κάτω από την επίδραση της εκλυτικής LHRH.
- Στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, ορμόνες των ωοθηκών, που εκκρίνονται κάτω από την επίδραση των FSH και LH (6).

I. 3.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Η ωοθήκη εκκρίνει δύο στεροειδείς ορμόνες, τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη και την πρωτεϊνική ορμόνη ινχιμπίνη.

Τα οιστρογόνα εκκρίνονται κυρίως από τις ωοθήκες, στην υγιή μη έγκυο γυναίκα, αν και μικρές ποσότητες εκκρίνονται και από τον φλοιό των επινεφριδίων. Στην περίοδο της εγκυμοσύνης μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων εκκρίνονται από τον πλακούντα. Από το πλάσμα της γυναίκας έχουν απομονωθεί τουλάχιστον 6 διαφορετικά οιστρογόνα. Τρία από αυτά υπάρχουν σε σημαντικές ποσότητες: η 17 β-οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Η 17β-οιστραδιόλη είναι το κύριο οιστρογόνο, γιατί παράγεται σε μεγάλες ποσότητες και έχει την ισχυρότερη βιολογική δράση. Ανδρογόνα, τα οποία παράγονται σε μικρές ποσότητες από τον φλοιό των επινεφριδίων και τις ωοθήκες, παίζουν και αυτά ρόλο στην libido.

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι C18 και C21 στεροειδή αντίστοιχα που σχηματίζονται από την χοληστερόλη. Οι ορμόνες αυτές μεταφέρονται μέσα στο αίμα συνδεδεμένες με πρωτεΐνες πλάσματος. Όμοια με άλλες στεροειδείς ορμόνες, επιδρούν στους ιστούς-στόχους μετά την ένωση τους με πυρηνικούς υποδοχείς προκαλώντας γονιδιακή ενεργοποίηση

με επακόλουθο την αύξηση άλλων κατάλληλων πρωτεϊνών. Μεταβολίζονται με κατάτμηση και υδροξυλίωση στο ήπαρ και οι μεταβολίτες τους, η οιστριόλη και η πρεγνεδιόλη, αποβάλλονται από τα νεφρά αφού ενωθούν με γλυκουρονικό οξύ.

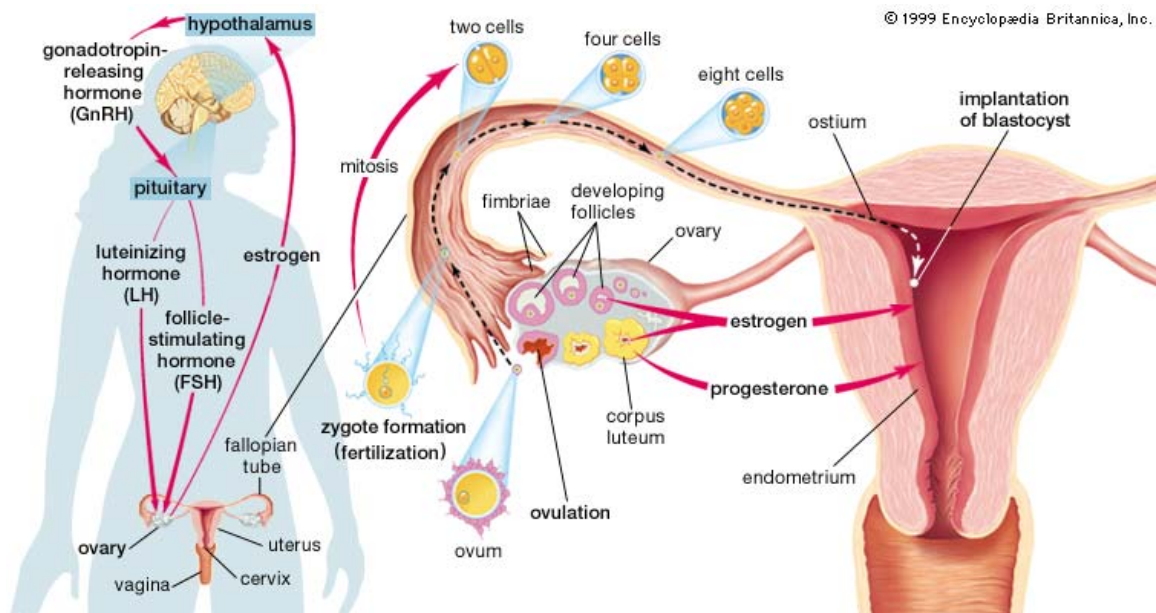
Όλη σχεδόν η προγεστερόνη της μή εγκύου γυναίκας εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο κατά την διάρκεια του δεύτερου μισού του ωοθηκικού κύκλου. Κατά την εγκυμοσύνη μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης, περίπου 10 φορές περισσότερες απ' αυτές που εκκρίνονται φυσιολογικά ανά μήνα, εκκρίνονται και από τον πλακούντα, ιδιαίτερα μετά τον τέταρτο μήνα της κύησης. Η προγεστερόνη είναι στεροειδής και με μοριακή δομή παρόμοια με αυτή των άλλων στεροειδών ορμονών (οιστρογόνων, τεστοστερόνης και κορτικοστεροειδών). Η σύνθεση της γίνεται από χοληστερόλη ή από ακετυλοσυνένζυμο Α. Τα οιστρογόνα παράγονται από τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου και μετά την ωοθυλακιορρηξία από το ωχρό σωματίο. Η μέγιστη συγκέντρωση της LH που παρατηρείται κατά την ωοθυλακιορρηξία, προκαλείται από την αύξηση στην έκκριση των οιστρογόνων η οποία διεγείρει την έκκριση της LH. Έτσι, η άνοδος των οιστρογονικών επιπέδων στο σημείο αυτό του κύκλου, έχει σαν αποτέλεσμα μία θετική ανατροφοδότηση (positive feedback) πάνω στην έκκριση της LH (αλλά και της FSH), κάτι το οποίο οφείλεται σε ερεθισμό της έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης έκκρισης γοναδοτροπινών GNRH από τον υποθάλαμο. Κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου οιστρογόνα και προγεστερόνη προκαλούν μία αρνητική ανατροφοδότηση (negative feedback) πάνω στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Σήμερα πιστεύουμε ότι το πρωταρχικό κέντρο του negative feedback είναι η υπόφυση. Το negative feedback καταστέλλεται καθώς οι συγκεντρώσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης μειώνονται λόγω της εκφύλισης του ωχρού σωματίου (6,7).

I.3.2 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΩΟΘΗΚΙΚΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η έκκριση των περισσότερων ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης ελέγχεται από εκλυτικές ορμόνες που παράγονται στον υποθάλαμο και μεταφέρονται στην αδenoϋπόφυση με το υποθαλαμοϋποφυσιακό πυλαίο σύστημα. Στην περίπτωση των γοναδοτροπινών βασική σημασία έχει μία, τουλάχιστον, εκλυτική ορμόνη, η εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου (Luteotropic Hormone-Releasing Hormone, LHRH). Η ορμόνη αυτή είναι ένα δεκαπεπτίδιο με τον εξής τύπο: Glu-His- Trp-Ser- Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH. Βρέθηκε ότι η καθαρή LHRH προκαλεί έκκριση όχι μόνο της ωχρινοτρόπου αλλά και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και για το λόγο αυτό ονομάζεται εκλυτική ορμόνη έκκρισης γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH). Την παραγωγή της ωοθυλακιοτρόπου και της ωχρινοτρόπου ορμόνης αναστέλλουν ιδιαίτερα τα οιστρογόνα, αλλά και οι μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης. Και οι δύο αυτές παλίνδρομες επιδράσεις φαίνεται ότι λειτουργούν κυρίως με τη δράση των παραπάνω ορμονών στον υποθάλαμο. Μία μέρα ακριβώς πριν από την ωορρηξία η αδenoϋπόφυση εκκρίνει μεγάλη ποσότητα LH, συνέπεια προφανώς μιας θετικής παλίνδρομης επίδρασης των οιστρογόνων, η οποία αντικαθιστά τη φυσιολογική παλίνδρομη ρύθμιση που παρατηρείται στο υπόλοιπο διάστημα του κύκλου της γυναίκας (Εικόνα 2).

Η λειτουργία του γυναικείου γενετικού συστήματος ελέγχεται από τις περιοδικές αλλαγές στην έκκριση της FSH και της LH από την πρόσθια υπόφυση με επακόλουθη έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης από τις ωοθήκες. Οι ωοθηκικές μεταβολές κατά την διάρκεια του γεννητικού κύκλου εξαρτώνται αποκλειστικά από τις γοναδοτρόπους ορμόνες (γοναδοτροπίνες) που εκκρίνονται από την πρόσθια υπόφυση. Οι ωοθήκες που δεν διεγείρονται από γοναδοτροπίνες παραμένουν τελείως αδρανείς, όπως συμβαίνει σε ολόκληρη ουσιαστικά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας κατά την οποία δεν εκκρίνονται σχεδόν καθόλου γοναδοτροπίνες. Ωστόσο, στην ηλικία των 8 χρόνων περίπου, η υπόφυση αρχίζει να εκκρίνει γοναδοτροπίνες σε ποσότητες που προοδευτικά αυξάνουν και η έκκριση αυτή καταλήγει, στην ηλικία μεταξύ των 11 και 15 χρόνων, στην έναρξη των καταμήνιων κύκλων,

που χαρακτηρίζει την έναρξη της εφηβείας . Κατά τη διάρκεια του καταμήνιου γενετήσιου κύκλου της γυναίκας, οι FSH και LH, που είναι μικρού μεγέθους γλυκοπρωτείνες, μοριακού βάρους περίπου 30.000, παρουσιάζουν κυκλική αύξηση και ελάττωση της έκκρισής τους. Το κεντρικό γεγονός του γυναικείου κύκλου είναι η ωοθυλακιορρηξία, η οποία διεγείρεται από μια αύξηση της έκκρισης της LH. Μια έκδηλη απόδειξη του κύκλου, είναι η έμμηνος ρήση, όπου μία πτώση των οιστρογόνων και προγεστερόνης προκαλεί την απόπτωση του ενδομητρίου. Επειδή οι ωοθηκικές ορμόνες καταστέλλουν την έκκριση της FSH και LH, η πτώση τους πυροδοτεί μια αύξηση στην έκκριση της FSH η οποία επιτρέπει την αρχή ενός νέου κύκλου (6,7).



Εικόνα 2 : Σχηματική παράσταση βασικών μηχανισμών της ενδοκρινολογίας της γυναίκας. (www.istockphoto.com)

I.3.3 Ο ΚΑΤΑΜΗΝΙΟΣ ΩΘΗΚΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ.

Καθόλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας τα πρωτογενή ωοθυλάκια δεν αυξάνονται, ενώ κατά την εφηβεία, όταν αρχίζει η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων FSH και LH από την πρόσθια υπόφυση, αρχίζει να αυξάνεται το μέγεθος των ωοθηκών αλλά και ο αριθμός των ωοθυλακίων που περιέχουν. Το πρώτο στάδιο ανάπτυξης του ωοθυλακίου είναι η αύξηση του μεγέθους του ωαρίου. Η αύξηση αυτή ακολουθείται από ανάπτυξη πρόσθετων στιβάδων κοκκωδών κυττάρων γύρω από κάθε ωάριο, καθώς και αρκετών στιβάδων επιθηλιοειδών κυττάρων της θήκης του ωοθυλακίου, γύρω από τα κοκκώδη. Τα κύτταρα της θήκης προέρχονται από το στρώμα της ωοθήκης και διαφοροποιούνται γρήγορα σε επιθηλιοειδή, με πιθανό προορισμό την έκκριση της μεγαλύτερης ποσότητας των οιστρογόνων, ενώ τα κοκκώδη κύτταρα προορίζονται για την έκκριση της προγεστερόνης.

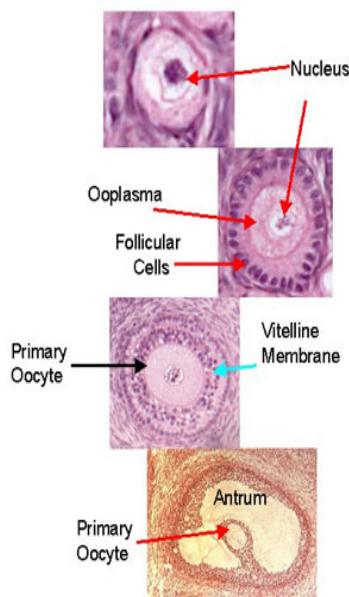
Στην αρχή κάθε μηνιαίου κύκλου της γυναίκας, και περίπου όταν αρχίζει η εμμηνορρυσία, οι συγκεντρώσεις της FSH και της LH αυξάνουν. Η αύξηση αυτή επιταχύνει την ανάπτυξη της θήκης και της κοκκώδους στιβάδας 20 περίπου ωοθυλακίων το μήνα. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν ένα ωοθυλακικό υγρό που περιέχει μεγάλη ποσότητα οιστρογόνων. Η άθροιση του υγρού αυτού μέσα στα ωοθυλάκια οδηγεί στο σχηματισμό του άντρου. Τα κύτταρα της θήκης και της κοκκώδους στιβάδας εξακολουθούν να πολλαπλασιάζονται και η έκκριση υγρού επιταχύνεται με αποτέλεσμα κάθε ωοθυλάκιο που αναπτύσσεται να εξελίσσεται σε κυστικό ωοθυλάκιο.

Καθώς το κυστικό ωοθυλάκιο μεγεθύνεται, τα κύτταρα της θήκης και τα κοκκώδη κύτταρα εξακολουθούν να αναπτύσσονται στον ένα του πόλο. Μέσα σ' αυτό το άθροισμα κυττάρων βρίσκεται το ωάριο. Ένα από τα ωοθυλάκια αρχίζει να μεγαλώνει περισσότερο από τα άλλα, τα οποία αρχίζουν να μικραίνουν και ονομάζονται άτρητα ωοθυλάκια. Το αίτιο της ατρησίας είναι άγνωστο, υποστηρίζεται όμως ότι ο μηχανισμός είναι ο εξής: το ένα ωοθυλάκιο που γίνεται μεγαλύτερο από τα άλλα εκκρίνει και περισσότερα οιστρογόνα από εκείνα. Αυτό προκαλεί παλινδρομη αναστολή της έκκρισης FSH από την πρόσθια υπόφυση. Η έλλειψη FSH δεν εμποδίζει τη συνέχιση

της αύξησης του μεγαλύτερου ωοθυλακίου γιατί η μεγάλη ποσότητα οιστρογόνων την οποία το ίδιο εκκρίνει, ασκεί διεγερτική επίδραση στην αύξησή του και προκαλεί τη συνέχισή της. Η έλλειψη όμως του ερεθίσματος της FSH προκαλεί αναστολή της αύξησης και στην πραγματικότητα υποστροφή των άλλων, λιγότερο καλά αναπτυγμένων, ωοθυλακίων. Είναι φανερό ότι η διαδικασία της ατρησίας έχει μεγάλη σημασία γιατί επιτρέπει την ανάπτυξη ενός μόνο ωοθυλακίου ως το στάδιο της ωορρηξίας, κατά την οποία το μέγεθός του έχει φτάσει στο 1-1,5 cm περίπου (6,7,11,12).

I.3.3.1 Ωορρηξία

Στη γυναίκα με κανονικό κύκλο 28 ημερών η ωορρηξία γίνεται 14 μέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Λίγο πριν από την ωορρηξία το εξωτερικό τοίχωμα του ωοθυλακίου, που προβάλλει από την ωοθήκη, διογκώνεται γρήγορα και μια μικρή προσεκβολή στο κέντρο της κάψας του, το λεγόμενο στίγμα, προεξέχει σαν θηλή. Από την περιοχή γύρω από το στίγμα αρχίζει να αναβλύζει υγρό που προέρχεται από το ωοθυλάκιο. Στη συνέχεια το στίγμα ανοίγει και από το άνοιγμα βγαίνει στην περιτοναϊκή κοιλότητα ένα πιο παχύρρευστο υγρό, που βρίσκονταν στην κεντρική περιοχή του ωοθυλακίου. Στο υγρό αυτό περιέχεται και το ωάριο, το οποίο περιβάλλεται από χιλιάδες κοκκώδη κύτταρα, που σχηματίζουν γύρω του το λεγόμενο ακτινωτό στέφανο. Για την τελική ανάπτυξη του ωοθυλακίου και την ωορρηξία είναι αναγκαία η επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), χωρίς την οποία το ωοθυλάκιο δεν θα φθάσει στο στάδιο της ωορρηξίας, έστω κι αν υπάρχουν μεγάλες ποσότητες FSH. Δύο περίπου μέρες πριν από την ωορρηξία ο ρυθμός της έκκρισης LH από την πρόσθια υπόφυση αυξάνει σημαντικά (6-10 φορές) και φτάνει στο μέγιστο 18 ώρες περίπου πριν από την ωορρηξία. Ταυτόχρονα και η FSH σχεδόν διπλασιάζεται. Η συνεργική δράση των δύο ορμονών προκαλεί την εξαιρετικά απότομη διόγκωση του ωοθυλακίου που καταλήγει στην ωορρηξία (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Η ανάπτυξη του ωαρίου.

(www.istockphoto.com)

Κατά την διάρκεια των 48 τελευταίων ωρών πριν από την ωορρηξία τα κύτταρα της θήκης και της κοκκώδους στιβάδας παρουσιάζουν, με την επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) τεράστιες φυσικές και χημικές μεταβολές (ωχρινοποίηση). Έτσι, η μάζα των κυττάρων που απομένουν στη θέση του ωοθυλακίου, που υπέστη ρήξη, ονομάζεται ωχρό σωματίο και εκκρίνει προγεστερόνη και οιστρογόνα. Τα κύτταρα αυτά αυξάνουν σε μέγεθος και αναπτύσσουν κυτταροπλασματικά λιποειδή έγκλειστα, που τους δίνουν χαρακτηριστικό κίτρινο (ωχρό) χρώμα, στο οποίο οφείλεται και η ονομασία ωχρό σωματίο.

Το ωχρό σωματίο της υγιούς γυναίκας αυξάνει σε μέγεθος ως την 7η-8η μέρα από την ωορρηξία, και φτάνει στο 1,5 cm περίπου. Στη συνέχεια αρχίζει να παρουσιάζει εκφύλιση και απώλεια της εκκριτικής του λειτουργίας ώσπου, την 12η περίπου μέρα μετά την ωορρηξία, μετατρέπεται στο λεγόμενο λευκό σωματίο, το οποίο μέσα στις λίγες επόμενες εβδομάδες εξαφανίζεται και αντικαθίσταται από συνδετικό ιστό. Στο διάστημα από την ωορρηξία ως την έναρξη της εμμηνορρυσίας το ωχρό σωματίο εκκρίνει πολύ μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης και οιστρογόνων. Η συνδυασμένη επίδραση των ορμονών αυτών στον

υποθάλαμο αναστέλλει την έκκριση GnRH και προκαλεί ισχυρή αρνητική παλίνδρομη καταστολή της έκκρισης των δύο γοναδοτροπινών. Έτσι, στη διάρκεια αυτής της περιόδου κανένα νέο ωοθυλάκιο δεν αρχίζει να αυξάνει σε μέγεθος. Όταν το ωχρό σωματίο εκφυλιστεί τελείως, στο τέλος της 2ης ημέρας της ζωής του (περίπου την 26η μέρα του γενετήσιου κύκλου), η παλίνδρομη καταστολή της πρόσθιας υπόφυσης σταματά με αποτέλεσμα την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων FSH και μικρότερων LH, οι οποίες πυροδοτούν την αύξηση και ανάπτυξη νέων ωοθυλακίων και την έναρξη ενός νέου ωοθηκικού κύκλου. Ταυτόχρονα, η αναστολή της έκκρισης προγεστερόνης και οιστρογόνων οδηγεί στην εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Λίγες μέρες πριν από την εμμηνορρυσία το ωχρό σωματίο ατροφεί και η έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης απ' αυτό ελαττώνεται πολύ. Η ελάττωση αυτή αναστέλλει την παλίνδρομη επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα νέα αύξηση της έκκρισης GnRH, η οποία ακολουθείται από αύξηση της έκκρισης FSH και LH από την υπόφυση. Οι ορμόνες αυτές προκαλούν την αύξηση του μεγέθους νέων ωοθυλακίων και την προοδευτική αύξηση της έκκρισης οιστρογόνων, που φτάνει στην ακμή της 12,5-13 μέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Στη διάρκεια των πρώτων 11-12 ημερών της αύξησης των ωοθυλακίων ο ρυθμός έκκρισης των FSH και LH, ελαττώνεται, στη συνέχεια όμως η έκκρισή τους αυξάνει απότομα και οδηγεί στην επόμενη φάση του κύκλου.

Περίπου 11,5-12 μέρες μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας η ελάττωση της έκκρισης FSH και LH σταματά απότομα. Πιστεύεται ότι η μεγάλη συγκέντρωση οιστρογόνων αυτή τη χρονική στιγμή, ασκεί θετική παλίνδρομη επίδραση που οδηγεί σε μια εκρηκτική έκλυση κυρίως της LH, αλλά και σε μικρότερο βαθμό της FSH. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι τα εκκριτικά κύτταρα του ωοθυλακίου αρχίζουν να εξαντλούνται, με αποτέλεσμα ο ρυθμός της έκκρισης οιστρογόνων απ' αυτά να έχει ήδη αρχίσει να ελαττώνεται μία μέρα περίπου πριν από το κύμα της LH. Όποιο και να είναι το αίτιο αυτού του προωορρηκτικού κύματος της LH και της FSH, η LH οδηγεί στην ωορρηξία και το σχηματισμό του ωχρού σωματίου (6,7,11,12).

I. 3.3.2 Ο Ενδομήτριος Κύκλος

Κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, που εκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες από την ωοθήκη κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης του ωοθηκικού κύκλου, τα συνδετικά και τα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου πολλαπλασιάζονται γρήγορα και την 3η-7η μέρα από την έναρξη της εμμηνορρυσίας η επιφάνεια του ενδομητρίου έχει και πάλι καλυφθεί από επιθήλιο. Στη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων του κύκλου - δηλαδή ως την ωορρηξία - το πάχος του ενδομητρίου αυξάνει πολύ εξαιτίας της αύξησης του αριθμού των κυττάρων του υποστρώματος (συνδετικού ιστού) και της προοδευτικής ανάπτυξης των αδένων και των αγγείων του ενδομητρίου, η οποία και πάλι προάγεται από τα οιστρογόνα. Κατά την ωορρηξία το πάχος του ενδομητρίου είναι περίπου 2-3 mm (Εικόνα 2).

Στη διάρκεια της δεύτερης φάσης του γενετήσιου κύκλου το ωχρό σωματίο εκκρίνει μεγάλες ποσότητες προγεστερόνης και οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα προκαλούν πρόσθετη υπερπλασία των κυττάρων και η προγεστερόνη σημαντική διόγκωση και εκκριτική ανάπτυξη του ενδομητρίου. Οι αδένες γίνονται περισσότερο σπειροειδείς, στα επιθηλιακά τους κύτταρα συγκεντρώνονται εκκριτικά κοκκία και εκκρίνουν μικρές ποσότητες ορώδους υγρού. Επίσης αυξάνει το κυτταρόπλασμα των κυττάρων του στρώματος, στα οποία συγκεντρώνονται μεγάλες ποσότητες λιποειδών και γλυκογόνου και η αιμάτωση γίνεται πιο πλούσια, ακολουθώντας την ανάπτυξη της εκκριτικής δραστηριότητας. Στη διάρκεια της εκκριτικής φάσης το πάχος του ενδομητρίου σχεδόν διπλασιάζεται και προς το τέλος του καταμήνιου κύκλου έχει φτάσει στα 4-6 mm.

Η έμμηνος ρήση προκαλείται από την απότομη ελάττωση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων στο τέλος του καταμήνιου ωοθηκικού κύκλου, της οποίας το πρώτο αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της διέγερσης των κυττάρων του ενδομητρίου από τις δύο ορμόνες, που ακολουθείται γρήγορα από συρρίκνωση του ενδομητρίου στα 65% του προηγούμενου πάχους του. Κατά το 24ωρο πριν από την εμμηνορρυσία

τα αιμοφόρα αγγεία που φτάνουν στις βλεννογόνιες στιβάδες του ενδομητρίου παρουσιάζουν σπασμό, πιθανόν εξαιτίας κάποιας επίδρασης της υποστροφής, όπως η απελευθέρωση αγγειοσυσταλτικών ουσιών. Ο αγγειόσπασμος και η έλλειψη ορμονικής διέγερσης προκαλούν το σχηματισμό νεκρώσεων στο ενδομήτριο με αποτέλεσμα την εξαγγείωση αίματος και αύξηση των αιμορραγικών περιοχών σε διάστημα 24-36 ωρών. Οι νεκρωτικές περιοχές αποχωρίζονται βαθμιαία από τη μήτρα στις θέσεις των αιμορραγιών, ώσπου, τελικά, 48 ώρες περίπου μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας, όλες οι επιπολής στιβάδες του ενδομητρίου έχουν αποπέσει. Οι ιστοί που έχουν αποπέσει και η παρουσία αίματος στο εσωτερικό της μήτρας προκαλούν συσπάσεις του οργάνου με τις οποίες το περιεχόμενό του αποβάλλεται προς τα έξω. Φυσιολογικά το υγρό της εμμηνορρυσίας δεν πήζει γιατί μαζί με το νεκρωτικό υλικό του ενδομητρίου απελευθερώνεται και ινωδολυσίνη. Μέσα σε 3-7 μέρες από την έναρξη της εμμηνορρυσίας η αιμορραγία σταματά, γιατί σ' αυτό το διάστημα έχει ολοκληρωθεί η αναγέννηση του επιθηλίου του ενδομητρίου (6,7,8,11,12).

I.3.4 ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Κατά την εγκυμοσύνη, ο πλακούντας εκλύει μεγάλες ποσότητες ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροπίνης, οιστρογόνων, προγεστερόνης και πλακουντιακού γαλακτογόνου, που έχουν βασική σημασία για την διατήρηση και συνέχιση της κύησης. Η παρουσία της ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροπίνης μπορεί να μετρηθεί για πρώτη φορά 8 μέρες μετά την ωορρηξία. Στην συνέχεια ο ρυθμός της έκκρισής της αυξάνεται ταχύτατα και φτάνει στην ακμή του 8 εβδομάδες μετά την ωορρηξία για να ελαττωθεί στην συνέχεια σε σχετικά χαμηλά επίπεδα κατά την 16^η ως 20^η εβδομάδα. Η ανθρώπινη χορειακή γοναδοτροπίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 38.000 με δομή και δράση που προσομοιάζει πολύ με αυτή της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) της υπόφυσης. Κάτω από την επίδραση της ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροπίνης το ωχρό σωματίο δεν υποστρέφει. Αντίθετα, εκκρίνει σε μεγάλες ποσότητες προγεστερόνη και οιστρογόνα. Οι ορμόνες αυτές προκαλούν συνέχιση της αύξησης του ενδομητρίου και την

εναπόθεση σε αυτό μεγάλων ποσοτήτων θρεπτικών ουσιών οι οποίες δεν χάνονται, καθώς δεν υπάρχει εμμηνορρυσία. Η ανίχνευσή της ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροπίνης με ανοσοχημικές μεθόδους αποτελεί αξιόπιστο και απλό τεστ εγκυμοσύνης.

Το επιθήλιο του χορίου του πλακούντα παράλληλα με την έκκριση της ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροπίνης και του πλακουντιακού γαλακτογόνου, εκκρίνει, όπως και το ωχρό σωματίο, οιστρογόνα και προγεστερόνη. Η ημερήσια παραγωγή οιστρογόνων αυξάνει σημαντικά κατά το τέλος της κύησης, ξεπερνώντας κατά εκατοντάδες φορές την ημερήσια παραγωγή τους στο μέσο ενός φυσιολογικού καταμήνιου κύκλου. Σε αντίθεση με τα οιστρογόνα των ωθηκών, αυτά του πλακούντα αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από οιστριόλη και όχι από οιστραδιόλη.

Παρ'όλα αυτά, η συνολική οιστρογονική δραστηριότητα εξακολουθεί να είναι περί τις 100 φορές μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μεγάλη ποσότητα των οιστρογόνων κατά την εγκυμοσύνη προκαλεί αύξηση του μεγέθους της μήτρας, των έξω γεννητικών οργάνων, των μαστών και του αδενικού ιστού τους. Προκαλεί επίσης χάλαση των πυελικών συνδέσμων και παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου, επιρρεάζοντας το ρυθμό της κυτταρικής αναπαραγωγής στα αρχικά στάδια του σχηματισμού του.

Κατά την διάρκεια της κύησης τα επίπεδα της προγεστερόνης στο αίμα της μητέρας παρουσιάζουν δύο μέγιστες τιμές. Η πρώτη παρατηρείται κατά την 3^η εβδομάδα και οφείλεται στις μέτριες ποσότητες που εκκρίνει το ωχρό σωματίο στην αρχή της κύησης. Η δεύτερη οφείλεται στις μεγάλες ποσότητες που εκκρίνονται από τον πλακούντα οι οποίες προς το τέλος της κύησης μπορούν να φτάσουν και το 1gr την ημέρα. Η προγεστερόνη προκαλεί την ανάπτυξη των κυττάρων του φθαρού τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην θρέψη του εμβρύου κατά τα πρώτα στάδια της κύησης και μειώνει την συσταλτικότητα της κυοφορούσας μήτρας, εμποδίζοντας την πρόκληση αυτόματης αποβολής του κυήματος. Συντελεί επίσης στην ανάπτυξη του ωαρίου ακόμα και πριν από την εμφύτευσή του, προκαλώντας συγκεκριμένα αύξηση της έκκρισης των ωαγωγών και της μήτρας και εξασφαλίζοντας με τον τρόπο αυτό τις κατάλληλες θρεπτικές ουσίες για την ανάπτυξη του μοριδίου. Συντελεί τέλος στην προετοιμασία των μαστών για την γαλουχία.

Το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο, είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους περίπου 18.500, της οποίας η έκκριση αρχίζει την 5^η εβδομάδα της κύησης και αυξάνεται προοδευτικά καθόλη την υπόλοιπη διάρκειά της σε σχέση απευθείας ανάλογη με το βάρος του πλακούντα. Παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των μαστών και έχει ασθενή δράση αυξητικής ορμόνης, προκαλώντας εναπόθεση πρωτεΐνης στους ιστούς. Έχει αποδειχθεί ότι είναι συστηματική μεταβολική ορμόνη με ειδικές επιπτώσεις στη θρέψη της μητέρας και του εμβρύου. Ταυτόχρονα προκαλεί ελάττωση της χρησιμοποίησης γλυκόζης από τον οργανισμό της μητέρας, εξασφαλίζοντας έτσι μεγαλύτερες ποσότητες γλυκόζης για το έμβρυο. Επιπλέον προάγει την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τις λιποαποθήκες της μητέρας, εξασφαλίζοντας μια εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον μεταβολισμό της (6,7,11,12).

I.4. ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΑΠΟΒΟΛΗ

Γενικά

Ως αυτόματη αποβολή ορίζεται ως η απώλεια της καρδιακής εμβρυϊκής δραστηριότητας που είχε προσδιοριστεί προηγουμένως από υπερηχογραφικό έλεγχο. Κάθε απώλεια του κυήματος νωρίτερα των 24 εβδομάδων θα πρέπει να καλείται “αποβολή”. Οι αποβολές διαιρούνται γενικά σε πρώτου και δεύτερου τριμήνου, ανάλογα με εάν εμφανίζονται πριν ή μετά από την 12^η εβδομάδα της κύησης (13).

Η επίπτωση της αποβολής μεταξύ των κλινικών εγκυμοσύνων αναφέρεται από διάφορους μελετητές ότι κυμαίνεται στο 12–15% (14). Αυτός ο αριθμός πρέπει να αυξηθεί εάν εξετάσουμε και τις πρόωρες ακούσιες διακοπές εγκυμοσύνης, που ορίζονται ως απώλεια της εγκυμοσύνης που εμφανίζονται 14 ημέρες περίπου μετά την σύλληψη, γύρω από την επόμενη εμμηνορροία, και γι αυτό συχνά συγχέονται με την εμμηνορροϊκή αιμορραγία. Η παρατηρηθείσα επίπτωση αυτών των πρόωρων ακούσιων διακοπών εγκυμοσύνης είναι περίπου 17–22% (15).

I.4.1 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

Κατά καιρούς πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανά αίτια αυτόματων αποβολών. Υπάρχουν δύο αναγνωρισμένες αιτίες αποβολών: οι χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις και οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας.

I.4.1.1 Χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις

Έχει υπολογιστεί ότι 40% των αυτόματων αποβολών έχουν ως αιτία κάποια χρωμοσωμιακή μετάλλαξη. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο από την επικράτηση αυτού του προβλήματος στο νεογέννητο, το οποίο είναι 0,5% (16). Ο λόγος για αυτήν την διαφορά είναι ότι οι περισσότερες περιπτώσεις χρωμοσωματικών μεταλλάξεων δεν καταλήγουν σε τοκετό. Οι μισές από αυτές τις χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις των αποβολών πρώτου τριμήνου είναι τρισωμίες. Από αυτές, το 1/3 αναφέρεται στο χρωμόσωμα 16. Επόμενη στη

συχνότητα είναι η μονοσωμία X, που μπορεί να βρεθεί σε 20–25%. Τριπλοϊδία παρατηρείται στο 16% των περιπτώσεων και τετραπλοϊδία στο 8%. Δομικές αναδιοργανώσεις βρίσκονται στο 3%(17). Δύο άλλες πιθανές κυτταρογεννητικές αιτίες αποβολών είναι μονήρες μεταλλάξεις γονιδίων ή μεταλλάξεις σε διάφορους χρωμοσωμιακούς τόπους. Η επίπτωση αυτών των προβλημάτων στις αποβολές δεν είναι σαφής, αλλά καθεμία έχει επιπτώσεις σε 1% των νεογνών (18). Σε 2–3% των ζευγαριών με δύο ή περισσότερες αποβολές ένα, ή και τα δύο μέλη του ζευγαριού, έχουν μια ισορροπημένη μετάθεση (19). Ο κίνδυνος αποβολής στους φορείς μεταλλάξεων εξαρτάται από το επιρρεασθέν τμήμα του χρωμοσώματος, και είναι υψηλότερο όσο μεγαλύτερο είναι το τμήμα του χρωμοσώματος στην περίπτωση των παρακεντρικών αναστροφών (20). Το ποσοστό αποβολής στις τρισωμίες λόγω Robertsonian εξαρτάται από το επιρρεασθέν χρωμόσωμα. Έτσι, αν έχει επιρρεαστεί το χρωμόσωμα 21, η εγκυμοσύνη θα οδηγηθεί σε αποβολή στο 50% των περιπτώσεων, αλλά αν το επιρρεασθέν χρωμόσωμα είναι 13 ή 14 η αποβολή θα εμφανιστεί στο 99% των περιπτώσεων (20).

I.4.1.2 Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας

Τις ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας μπορούμε να τις διακρίνουμε στις εκ γενετής δυσμορφίες, τα επίκτητα προβλήματα, τα ινομύματα και την τραχηλική ανεπάρκεια.

Εκ γενετής δυσμορφίες της μήτρας

Μονόκερη μήτρα.

Τα εμβρυϊκά ποσοστά επιβίωσης σε μονόκερη μήτρα είναι φτωχά και υπολογίζονται περίπου στο 40% (21). Η αργή αύξηση του κυήματος λόγω της μειωμένης χωρητικότητας της μήτρας θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός για την απώλεια της εγκυμοσύνης (21). Η διάγνωση, όπως και στις υπόλοιπες μητρικές δυσμορφίες, πραγματοποιείται από τον υπερηχογραφικό έλεγχο, την υστεροσαλπιγγογραφία, την υστεροσκόπηση, ή την λαπαροσκόπηση (11,12). Στο 65% των περιπτώσεων υπάρχει ένα υπολειπόμενο, στοιχειώδες μητρικό κέρασ που συνδέεται με το σώμα της μήτρας. Στο 31% των περιπτώσεων το κέρασ περιέχει λειτουργικό

ενδομήτριο ιστό και στο 50% των περιπτώσεων επικοινωνεί με την κύρια μητρική κοιλότητα (22). Το στοιχειώδες κέρασ πρέπει να αφαιρεθεί αν υπάρχει αιματομήτρα ή αν η εγκυμοσύνη είναι σε αυτό το κέρατο, επειδή σε αυτήν την περίπτωση ο κίνδυνος ρήξης της μήτρας φτάνει το 90% (11). Η συνύπαρξη τραχηλικής ανεπάρκειας είναι συχνή στις περιπτώσεις αυτές και η περίδεση του τραχήλου συνιστάται (23).

Δίδελφος μήτρα.

Το ποσοστό εμβρυϊκής επιβίωσης στην περίπτωση αυτή είναι 64% (24). Το βελτιωμένο αυτό ποσοστό πιθανώς οφείλεται στον καλύτερο ανεφοδιασμό αίματος σε αυτές τις περιπτώσεις (21). Η χειρουργική επέμβαση συστήνεται στους ασθενείς με προηγούμενες επαναλαμβανόμενες αμβλώσεις ή την πρόωρο τοκετό.

Δίκερη μήτρα

Το ποσοστό εμβρυϊκής επιβίωσης είναι 57% (25). Υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό και ανώμαλης προβολή (11). Η χειρουργική επέμβαση συστήνεται αν υπάρχει ιστορικό αναπαραγωγικών προβλημάτων. Η συχνότητα τραχηλικής ανεπάρκειας είναι υψηλή. Έτσι, η περίδεση του τραχήλου συνιστάται (26).

Η χωριζόμενη με διάφραγμα μήτρα

Το ποσοστό εμβρυϊκής επιβίωσης είναι χαμηλό και είναι μεταξύ 15–28% (27). Τα διαφράγματα που ανεφοδιάζονται με μειωμένη παροχή αίματος και η διαστρέβλωση της μητρικής κοιλότητας είναι μερικές από τις πιθανές αιτίες που προτείνονται για να εξηγήσουν το αυξημένο ποσοστό αυτόματης αποβολής (21). Η υστεροσκοπική αφαίρεση των διαφραγμάτων είναι η συνιστώμενη θεραπεία (11).

Επίκτητες μητρικές ατέλειες

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται το σύνδρομο του Asherman και οι δευτεροπαθείς ατέλειες λόγω διεθλοσυλβεστρόλης (DES).

Σύνδρομο Asherman

Το ποσοστό εμβρυϊκής επιβίωσης είναι 30%. Η κύρια αιτία είναι η βίαιη απόξεση μετά από αποβολή ή κατακράτηση προϊόντων εγκυμοσύνης. Η ενδομητρίτιδα και το υποοιστρογονικό περιβάλλον μπορούν να είναι συμβάλλοντες παράγοντες (28). Υποψία διάγνωσης τίθεται λόγω των αλλαγών της εμμήνου ρήσης, όπως η αμηνόρροια ή η υπομηνόρροια. Η υστεροσαλπιγγογραφία και η υστεροσκοπική μύση μπορούν να επιβεβαιώσουν την παθολογία (11,21). Η υστεροσκοπική λύση των συμφύσεων είναι η θεραπεία εκλογής με το ποσοστό των επιτυχών κυήσεων μετά την επέμβαση να φτάνει το 79% (29).

Ανωμαλίες λόγω λήψης DES

Το ποσοστό αποβολών στην περίπτωση αυτή είναι περίπου 48% (30). Οι δομικές ανωμαλίες της μητρικής κοιλότητας χαρακτηρίζονται από ανώμαλο σχήμα με μορφή T, ρυτιδώσεις και ατέλειες του βλεννογόνου (31). Δεν υπάρχει θεραπεία για το πρόβλημα αυτό. Παρ'όλα αυτά, η τραχηλική περιδεση συνιστάται από πολλούς μελετητές (30).

I.4.1.3 Άλλα αίτια

Ινομύωματα

Το ποσοστό αποβολών στους ασθενείς με ινομύωμα έχει βρεθεί να φτάνει σε ορισμένες μελέτες το εντυπωσιακό 41%. Η παθογένεση της ακούσιας διακοπής εγκυμοσύνης μπορεί να οφείλεται στις αλλαγές στη μητρική ροή αίματος (31). Η θεραπεία εκλογής είναι η ινομυωματεκτομία (11,12,21).

Τραχηλική ανεπάρκεια

Ορίζεται ως η ανικανότητα του τραχήλου της μήτρας να διατηρήσει την εγκυμοσύνη μέχρι αυτή να γίνει βιώσιμη. Αυτή μπορεί να είναι εκ γενετής, (συνδεμένη με τις δυσμορφίες), επίκτητη (ιατρογεννής) ή λειτουργική (διαφορετικά μόρια και ορμόνες ως ελασίνη, προσταγλανδίνες, ρελαξίνη έχουν εμπλεχτεί) (32). Η θεραπεία είναι η περιδεση του τραχήλου.

Εμμηνορροϊκές διαταραχές

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που δείχνουν έναν υψηλότερο κίνδυνο αποβολής σε γυναίκες με ολιγομηνόρροια (33). Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην πιθανή σχέση του συμπτώματος αυτού με μια ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), ή την υπερπρολακτιναιμία, καταστάσεις που εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο αποβολής (33).

Ενδοκρινείς διαταραχές

Η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης έχει συνδεθεί με αυτόματη αποβολή στο 20–60% των περιπτώσεων (34). Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από την ανεπαρκή ενδομήτρια ωρίμανση με συνέπεια την ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή στη λειτουργία των ωχρού σωματίου. Στην διάγνωση του προβλήματος βοηθά η μέτρηση της θερμοκρασίας του σώματος και η μέτρηση της προγεστερόνης του ορού, αλλά ο καλύτερος τρόπος είναι η ενδομήτρια βιοψία. Η θεραπεία είναι η χρήση συμπληρωμάτων προγεστερόνης ή HCG (34).

Σχέση μεταξύ PCOS και της αυτόματης αποβολής έχει επίσης προταθεί (35). Η πιθανή ύπαρξη μιας εχθρικής ατμόσφαιρας στο ενδομήτριο ή η ανώμαλη παραγωγή των ανοσοσφαιρινών έχει τεθεί ως αιτίες (35). Εντούτοις, τα υψηλά επίπεδα του LH φαίνονται να είναι η αιτία της αποβολής. Πράγματι, η σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων του LH κατά τη διάρκεια της θυλακοειδούς φάσης και της αποβολής έχει περιγραφεί (36). Τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων έχουν επίσης σχετιστεί με την αποβολή (37).

Τέλος, οι διαβητικοί ασθενείς με καλή ρύθμιση του διαβήτη δεν εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αποβολής. Αντίθετα αν ο έλεγχος του διαβήτη δεν είναι ικανοποιητικός, ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 2–3 φορές (38).

Τα αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα

Οι Nilsson et al ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν τη σχέση μεταξύ αποβολών και αντιφωσφολιπιδαιμικών αντισωμάτων (39). Το ποσοστό αποβολών στους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα χωρίς οποιαδήποτε θεραπεία είναι 91% (40) και 15–33% είναι η επίπτωση των

αντισωμάτων αυτών στους ασθενείς με καθ'έξιν αποβολές (41). Εντούτοις, η σχέση αυτών των αντισωμάτων με μια απομονωμένη αποβολή δεν είναι σαφής (42). Τα αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα είναι ετερογενής ομάδα αντισωμάτων με σύνθετο αντιγονικό χαρακτήρα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ενεργούν ενάντια στην ένωση του φωσφολιπιδίου και ενός συνενζύμου. Από αυτά τα συνένζυμα καλύτερα μελετημένα είναι η β_2 - γλυκοπρωτεΐνη I (απολιποπρωτεΐνη X) και η προθρομβίνη, αλλά υπάρχουν πολλά άλλα, όπως η πρωτεΐνη C και S και η αννεξίνη V (43). Θεωρείται ότι η προθρομβίνη μπορεί να είναι συνένζυμο αντισωμάτων με δραστηριότητα αντιπηκτικών του λύκου και η β_2 -γλυκοπρωτεΐνη των αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης. Τα αντισώματα που φαίνονται περισσότερο να σχετίζονται με αποβολή είναι τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και το αντιπηκτικό του λύκου (44). Οι εγκυμοσύνες που περιπλέκονται με τα αντισώματα αυτά, αν δεν καταλήξουν σε αποβολή, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, χαμηλού βάρους γέννησης, εμβρυϊκής υποξίας και πρόωρου τοκετού (45). Όλες αυτές οι μαιευτικές περιπλοκές θεωρείται πως οφείλονται σε θρομβώσεις στα αγγεία του πλακούντα (46). Ως πιθανές αιτίες της θρόμβωσης στους ασθενείς με τα αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα έχουν προταθεί η παρεμπόδιση της παραγωγής προστακυκλίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο και η αύξηση της παραγωγής θρομβαξάνης. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C, η ελάττωση της πρωτεΐνης S, η ενεργοποίηση της αντίστασης της πρωτεΐνης C, η παρεμπόδιση της αντιθρομβίνης-III και η παρεμπόδιση της αντιπηκτικής δραστηριότητας της β_2 - γλυκοπρωτεΐνης έχουν προταθεί επίσης. Πιο πρόσφατα, μερικές μελέτες έχουν μιλήσει για την παρουσία αννεξίνης B στη επιφάνεια της τροφοβλάστης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα θα μπορούσαν να έχουν αντιθρομβωτική λειτουργία και τα αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα θα μείωναν τα επίπεδα της αννεξίνης B, που προκαλούν τη θρόμβωση (47). Η πιο αποδεκτή θεραπεία στις γυναίκες με αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα και καθ'έξιν αποβολές είναι ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων της ασπιρίνης (75 mg ανά ημέρα) με την ηπαρίνη (48).

Καφεΐνη

Η κατανάλωση καφέ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί, σε μερικές μελέτες, με την αποβολή. Οι Dominguez et al (49) βρήκαν μάλιστα ότι υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος όταν καταναλώνονται μεγαλύτερες δόσεις καφεΐνης. Εντούτοις, οι Mills et al (50) δεν βρήκαν οποιαδήποτε σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της αυτόματης αποβολής. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες για να εξηγήσουν την σύνδεση μεταξύ της καφεΐνης και της αποβολής. Η καφεΐνη είναι δομικά παρόμοια με την αδενίνη και τη γουανίνη. Έτσι, θα μπορούσε να ενεργήσει άμεσα στα νουκλεϊνικά οξέα, με συνέπεια τις παρεκκλίσεις χρωμοσωμάτων (51). Επίσης, αυξάνοντας το επίπεδο των κατεχολαμινών (52), η καφεΐνη θα μπορούσε να προκαλέσει αγγειοσυστολή και να περιορίσει την εμβρυομητρική κυκλοφορία, με συνέπεια εμβρυϊκή υποξία. Έχει αποδειχθεί ότι δόσεις 200 mg καφεΐνης την ημέρα θα μπορούσαν να ελαττώσουν τη ροή αίματος στον πλακούντα (51).

Καπνός

Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ της αυτόματης αποβολής και του καπνού (49,53). Πολλά συστατικά του καπνού έχουν θεωρηθεί πιθανές τοξίνες που εξηγούν τη σχέση του καπνού με την αποβολή, με σημαντικότερη την νικοτίνη. Το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθή αγγειϊτιδα λόγω αγγειακών σπασμών, με συνέπεια περιορίσει την εμβρυομητρική κυκλοφορία (54). Παρ'όλα αυτά ούτε η ακριβής ουσία, ούτε ο ακριβής μηχανισμός της δράσης έχει αποδειχθεί.

Οινόπνευμα

Ο Abel (55) παρατήρησε ότι επίπεδα οινόπνευματος στο αίμα υψηλότερα από 200 mg/dl θα μπορούσαν άμεσα να προκαλέσουν αυτόματη αποβολή. Εντούτοις, η σχέση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης οινόπνευματος και της αυτόματης αποβολής δεν είναι σαφής. Υπάρχουν διάφορες μελέτες που υποστηρίζουν αυτήν την σχέση, όπως αυτή των Harlap και Shiono (53). Η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος μόνο στις γυναίκες με μια μέτρια κατανάλωση (ένα ή περισσότερα ποτά/ημέρα) και όχι σε εκείνες που κάνουν περιστασιακή κατανάλωση (ένα

ποτό/εβδομάδα). Ο Anokute (56) επιπλέον, παρατήρησε μια σχέση δόσης - απάντησης μεταξύ της κατανάλωσης οινοπνεύματος και της αποβολής. Από την άλλη μεριά, μπορούμε να αναφέρουμε την εργασία των Parazzini et al (57), μεταξύ άλλων εργασιών, όσον αφορά τη σχέση μεταξύ του οινοπνεύματος και της αποβολής. Ο τρόπος της δράσης του οινοπνεύματος, για να παραχθούν τα επιβλαβή αποτελέσματά του στο έμβρυο, δεν είναι σαφής. Πιθανώς, έχει άμεση τοξικότητα. Επίσης ένα από τα προϊόντα μεταβολισμού του, η ακεταλδεΐδη, είναι τερατογόνος και συσσωρεύεται στο έμβρυο (53).

Κοκαΐνη

Διάφορες μελέτες έχουν περιγράψει τους πιθανούς κινδύνους από την χρήση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι Chasnoff et al (58) παρατήρησαν ένα υψηλότερο ποσοστό αποβολών να συνδέεται με την χρήση κοκαΐνης. Η κοκαΐνη εμποδίζει το απορρόφηση των κατεχολαμινών στους τελικούς νευρώνες. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η συγκέντρωση τους στους νευρώνες και στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, θα μπορούσε να προκαλέσει αγγειοσυστολή στον πλακούντα και χαμηλή μητρική ροή αίματος (59). Επίσης, λόγω της αύξησης των της νοραδρεναλίνης, η μητρική συσταλτικότητα επίσης αυξάνεται (60).

Προηγούμενες αποβολές

Ο θεωρητικός κίνδυνος για ένα ζεύγος για να υποστεί νέα αποβολή μετά από προηγούμενη, λαμβάνοντας υπ'όψη την επίπτωση της πρώτης περίπτωσης, θα ήταν 2–3%, 0,34% μετά από δύο και 0,05% μετά από τρεις (61). Εντούτοις, τα πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτοί οι αριθμοί είναι υψηλότεροι, της τάξης του 12, 29, και 36%, αντίστοιχα (62). Έτσι, υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος αποβολής μεταξύ αυτών των ζευγών που έχουν υποστεί μία προηγούμενη και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με τον αριθμό προηγούμενων περιπτώσεων.

Ιστορικό άμβλωσης

Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο αποβολής μετά από μια προηγούμενη προκληθείσα άμβλωση. Οι Levin et al

(63) μιλάνε για έναν κίνδυνο 2,3–3,3 φορές υψηλότερο στις γυναίκες με δύο προηγούμενες αμβλώσεις και 8,1 φορές υψηλότερο στις γυναίκες με τρεις ή περισσότερες. Εντούτοις, οι Hogue et Al (64) δεν βρήκαν υψηλότερο κίνδυνο αποβολής μετά από άμβλωση στην δική τους μελέτη.

Προηγούμενοι τοκετοί

Διάφορες μελέτες έχουν περιγράψει χαμηλότερο κίνδυνο αποβολής μετά από μια προηγούμενη τελειόμηνο εγκυμοσύνη (61).

Μητρική ηλικία

Υπάρχουν πολλές μελέτες που καταδεικνύουν έναν υψηλότερο κίνδυνο αποβολής με την αυξανόμενη μητρική ηλικία. Ο κίνδυνος αυξάνεται απότομα μετά την ηλικία των 35. Σε μία έγκυο που είναι μεγαλύτερη των 40 ετών, ο σχετικός κίνδυνος είναι πέντε φορές υψηλότερος απ'ό,τι μεταξύ της ηλικίας 31 και 35, φθάνοντας στο ποσοστό του 20–40% (65). Ως αίτια του αυξημένου κινδύνου αποβολής, έχει ενοχοποιηθεί η ποιότητα των ωαρίων στις γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Πραγματικά, στα προγράμματα IVF έχει αποδειχθεί ότι η ηλικία του χορηγού ωοκυττάρου είναι ο σημαντικότερος παράγοντας του ποσοστού αποβολής ή εγκυμοσύνης (66). Επίσης, μια άλλη αιτία φαίνεται να είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των χρωμοσωματικών μεταλλάξεων που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας (67).

1.4.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ

4.2.1. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική εκκένωση της μήτρας είναι η συνηθισμένη θεραπεία που προσφέρεται σε γυναίκες με αποβολή. Παραμένει η θεραπεία επιλογής αν υπάρχει υπερβολική και επίμονη αιμορραγία, αν τα ζωτικά σημεία της ασθενούς είναι ασταθή ή αν υπάρχει μεγάλη ποσότητα κατακρατούμενων προϊόντων κύησης. Μελέτες προτείνουν ότι αυτές οι περιπλοκές έχουν επίπτωση σε λιγότερο από 10% των γυναικών με αποβολή (68).

Η αναρροφητική εκκένωση χρησιμοποιείται ως μέθοδος επιλογής για τη θεραπεία της αποβολής όταν υπάρχει άθικτος ενδομήτριος σάκος. Μετανάλυση έδειξε πως ο τρόπος αυτός είναι προτιμητέος από την εκκένωση με χρήση ξέστρου και σε περιπτώσεις ελλιπούς αποβολής (69). Η αναρροφητική εκκένωση συνδέεται με στατιστικά σημαντικά μειωμένη απώλεια αίματος, λιγότερο πόνο και μικρότερη διάρκεια της επέμβασης (69).

Η χρήση οξυτοκίνης μετά την εκκένωση, συνδέεται με στατιστικά σημαντική (αλλά όχι κλινικά σημαντική) διαφορά στη μέση τιμή απώλειας αίματος (70). Τα πλεονεκτήματα της χορήγησης προσταγλανδινών πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι τεκμηριωμένα με σημαντική μείωση της αιμορραγίας και του τραύματος του τραχήλου της μήτρας. Η επέμβαση μπορεί να γίνει κάτω από τοπική αναισθησία και είναι η συνηθισμένη τακτική που ακολουθείται στις ΗΠΑ και σε πολλές Ευρωπαϊκές, Ασιατικές και Αφρικανικές χώρες (70).

1.4.2.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η εκκένωση της μήτρας από τα υπολείμματα της κύησης με χορήγηση φαρμάκων είναι μια εναλλακτική τεχνική που συμπληρώνει αλλά δεν αντικαθιστά την χειρουργική εκκένωση. Διάφορες ιατρικές μέθοδοι έχουν περιγραφεί χρησιμοποιώντας τα ανάλογα της προσταγλανδίνης (gemeprost ή misoprostol) με ή χωρίς χορήγηση αντιπρογεστερόνης (mifepristone). Τα ποσοστά αποτελεσματικότητας κυμαίνονται ευρέως από 13% ως 96% και επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν τον τύπο της αποβολής, την ποσότητα των κατακρατούμενων προϊόντων κύησης, τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής και τον τρόπο χορήγησης της προσταγλανδίνης (70). Η αιμορραγία μπορεί να συνεχιστεί για 14 ημέρες μετά από φαρμακευτική εκκένωση και να φτάσει μέχρι και τις 21 ημέρες (70).

1.4.2.3 Συντηρητική αντιμετώπιση

Η μέθοδος της αναμονής είναι μια ακόμα αποτελεσματική και αποδεκτή μέθοδος αντιμετώπισης που μπορεί να προσφερθεί στις γυναίκες με αποβολή. Η τακτική αυτή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την ατελή αποβολή. Μια μετανάλυση 13 ερευνών που σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου της αναμονής με την ιατρική αντιμετώπιση,

έδειξε ότι το είδος της αποβολής ήταν ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα. Στις περιπτώσεις αποβολών με πλήρη σάκο κύησης, τα πλήρη ποσοστά εκκένωσης της μήτρας με την μέθοδο της αναμονής σε σχέση με την χειρουργική θεραπεία ήταν 28% (με εύρος 14–47%) και 81% (με εύρος 60–83%) αντίστοιχα. Για τις γυναίκες με ατελή αποβολή, τα ποσοστά ήταν 94% (εύρος 80–100%) και 99% (εύρος 99–100%) αντίστοιχα (71).

Ανησυχίες έχουν προκληθεί κατά καιρούς για τους κινδύνους πιθανής μόλυνσης από την μη-χειρουργική θεραπεία (72). Τα δημοσιευμένα όμως στοιχεία δείχνουν μείωση της επίπτωσης της πυελικής φλεγμονής και καμία δυσμενή επίπτωση στη μελλοντική γονιμότητα (70,73).

1.4.2.4 Ψυχολογική υποστήριξη

Ο αρνητικός ψυχολογικός αντίκτυπος της πρόωρης ακούσιας διακοπής εγκυμοσύνης μπορεί να είναι σημαντικός και να επηρεάσει τόσο της γυναίκες, όσο και οι οικογένειές τους. Υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι η κατάλληλη υποστήριξη και η παροχή συμβουλών που προσφέρεται στα ζευγάρια μετά από την αποβολή μπορεί να έχουν σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, ψυχολογική υποστήριξη θα πρέπει να δίδεται σε όλες τις περιπτώσεις αυτόματης αποβολής (70).

I.5. ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ

Εισαγωγή

Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται αυτός που συμβαίνει νωρίτερα από την 37^η εβδομάδα της κύησης (74). Στην Ευρώπη το ποσοστό του πρόωρου τοκετού είναι 5–9% ενώ στις ΗΠΑ τα αναφερόμενα ποσοστά είναι 12–13% (75). Στον πρόωρο τοκετό οφείλεται το 75% της νεογνικής θνησιμότητας και περισσότερο από το 50% της νεογνικής νοσηρότητας (76). Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να είναι ιατρογενής λόγω μαιευτικών επιπλοκών που απαιτούν την εσπευσμένη γέννηση του παιδιού. Μπορεί επίσης να είναι ιδιοπαθής με άρρηκτες μεμβράνες ή ύστερα από πρόωρη ρήξη των υμένων. Περίπου 30–35% των πρόωρων τοκετών είναι ιατρογενής, 40–45% αρχίζουν με άρρηκτες μεμβράνες, και 25–30% συμβαίνουν ύστερα από πρόωρη ρήξη των υμένων. Κάθε πρόωρος τοκετός που ανήκει σε μία από τις δύο τελευταίες κατηγορίες, χαρακτηρίζεται ως “ιδιοπαθής”. Ως “πρόωρη ρήξη υμένων” ορίζεται η αυθόρμητη ρήξη των μεμβρανών που συμβαίνει πριν την 37^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την αρχή των συστολών (77).

I.5.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

I.5.1.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού είναι 16–18% στις γυναίκες της μαύρης φυλής έναντι 5–9% για τις λευκές γυναίκες. Οι γυναίκες της μαύρης φυλής είναι επίσης τρεις έως τέσσερις φορές πιθανότερο να έχουν έναν πολύ πρόωρο τοκετό σε σχέση με γυναίκες άλλης φυλετικής ομάδας (78).

Άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας που συνδέονται με τον πρόωρο τοκετό περιλαμβάνουν τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική και εκπαιδευτική κατάσταση και τις πολύ μικρές και πολύ μεγάλες μητρικές ηλικίες (79). Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα χαρακτηριστικά αυτά συσχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό παραμένουν άγνωστοι.

Αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού παρατηρείται στις εγκυμοσύνες που προκύπτουν μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα από έναν προηγούμενο τοκετό. Αν μάλιστα το χρονικό αυτό διάστημα είναι μικρότερο των 6 μηνών, ο σχετικός κίνδυνος είναι διπλάσιος. Μια πιθανή εξήγηση του γεγονότος αυτού,

αν και ο μηχανισμός δεν είναι σαφής, είναι ότι η μήτρα θέλει κάποιο χρονικό διάστημα για να επιστρέψει στο κανονική της κατάσταση. Η εξασθένιση του οργανισμού της μητέρας μπορεί να είναι μια άλλη πιθανή αιτία, μια και η εγκυμοσύνη καταναλώνει τις μητρικές αποθήκες των βιταμινών, των ανόργανων αλάτων, και αμινοξέων. Έτσι, ένα μικρό διάστημα μειώνει την ευκαιρία να ξαναγεμίσουν αυτές οι αποθήκες με θρεπτικές ουσίες (80).

Το χαμηλό BMI έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού, όπως και η παχυσαρκία. Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η θρεπτική κατάσταση της μητέρας μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό. Για παράδειγμα, πρόωρος τοκετός μπορεί να προκληθεί από μικρό BMI που συνδέεται με μειωμένο όγκο αίματος και μειωμένη αιμάτωση της μήτρας (81). Οι ιδιαίτερα αδύνατες γυναίκες φαίνεται επίσης πως καταναλώνουν λιγότερες βιταμίνες και μέταλλα, οι χαμηλές συγκεντρώσεις των οποίων συνδέονται με μειωμένο όγκο αίματος και συχνές λοιμώξεις (81). Επίσης, οι γυναίκες με χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου ή ψευδάργυρου στον ορό, έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (82). Από την άλλη μεριά, παχύσαρκες γυναίκες είναι πιθανότερο να κυοφορούν έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες και τα νεογνά αυτά είναι πιθανότερο να γεννηθούν πρόωρα. Επιπλέον, οι παχύσαρκες γυναίκες είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν προεκλαμψία ή διαβήτη κύησης, επιπλοκές που πολλές φορές οδηγούν σε ιατρογενή πρόωρο τοκετό (83).

Ο κίνδυνος επανάληψης στις γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού ανέρχεται από 15% ως και περισσότερο από 50%, και εξαρτάται από τον αριθμό και την εβδομάδα κύησης που συνέβη ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός. Ο μηχανισμός για την επανάληψη του πρόωρου τοκετού δεν είναι σαφής, αλλά οι γυναίκες στις οποίες ο πρόωρος τοκετός συνέβη σε ιδιαίτερα μικρή εβδομάδα κύησης, είναι πολύ πιθανότερο να έχουν επαναλαμβανόμενο πρόωρο τοκετό (84).

1.5.1.2 Χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης

Οι πολύδυμες κησείς, που αφορούν μόνο το 2–3% των παιδιών, αποτελούν το 15–20% όλων των πρόωρων γεννήσεων. Ως αιτία του γεγονότος αυτού είναι η υπερδιαστολή της μήτρας που πολλές φορές έχει ως συνέπεια τις συστολές και την πρόωρη ρήξη των υμένων (85).

Η κολπική αιμορραγία που μπορεί να προκληθεί από την αποκόλληση του πλακούντα ή από προδρομικό πλακούντα συνδέεται με πολύ υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αλλά και η αιμορραγία του πρώτου και το δεύτερου τριμήνου που οφείλεται σε οποιαδήποτε αιτία εκτός των ανωτέρων συνδέεται επίσης με πρόωρο τοκετό (86).

Το πολυδράμιο ή ολιγάμιο συνδέεται με πρόωρη ρήξη των υμένων και πρόωρο τοκετό (87).

Κοιλιακή χειρουργική επέμβαση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να υποκινήσει συστολές με κατάληξη τον πρόωρο τοκετό (87).

Η θυροειδοπάθεια, το άσθμα, ο διαβήτης και η υπέρταση, συνδέονται με αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού (87).

Ιστορικό κωνοειδούς εκτομής λόγω τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας έχει συνδεθεί επίσης με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (88), όπως και διάφορες ανατομικές ανωμαλίες της ίδιας της μήτρας —όπως η παρουσία διαφράγματος (87).

Επιπλέον, έκθεση σε αγχώδης καταστάσεις, όπως η απώλεια κατοικίας ή εργασίας, έχει συνδεθεί επίσης με πρόωρο τοκετό (89)

Επίσης το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού κατά δύο περίπου φορές (90).

Η ενδομήτρια φλεγμονή είναι συχνή και σημαντική αιτία που οδηγεί σε πρόωρο τοκετό (91). Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ενδομήτριες μολύνσεις οδηγούν σε πρόωρο τοκετό σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μηχανισμού (92). Οι μικροοργανισμοί αναγνωρίζονται από ανοσοποιητικούς δέκτες, οι οποίοι στη συνέχεια προκαλούν απελευθέρωση κυτοκινών όπως της ιντερλευκίνης 8, της ιντερλευκίνης 1β, και του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF). Μικροβιακές ενδοτοξίνες και κυτοκίνες υποκινούν την παραγωγή προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες υποκινούν τη μητρική συσταλτικότητα, ενώ οι κυτοκίνες την πρόωρη ρήξη υμένων (92). Οι μικροοργανισμοί μπορούν να αποκτήσουν πρόσβαση στην αμνιακή κοιλότητα μέσω διαφόρων οδών: (1) ανερχόμενοι από τον κόλπο και τον τράχηλο (2) με αιματογενή διασπορά μέσω του πλακούντα (3) ιατρογενώς κατά την διάρκεια π.χ. αμνιοπαρακέντησης και (4) μέσω των σαλπίνγων (92). Η πιο κοινή οδός είναι η ανιούσα. Αν και οι περισσότεροι μελετητές θεωρούν ότι η ανιούσα φλεγμονή συμβαίνει κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου, ο χρόνος της

φλεγμονής στην πραγματικότητα είναι άγνωστος. Μερικές μάλιστα γυναίκες έχουν ασυμπτωματική ενδομήτρια αποίκιση από μικροοργανισμούς που συνέβη πριν ακόμα την στιγμή της σύλληψης (93). Ανεξάρτητα από το πότε γίνεται η αποίκιση, θεωρείται πως οι μεμβράνες προσκολλάνε στενά στο φθαρτό περίπου την 20^η εβδομάδα της κύησης, δημιουργώντας ουσιαστικά απόστημα, προκαλώντας συμπτώματα και πρόωρο τοκετό (91). Ειδικότερα, η βακτηριακή κολπίτιδα, έχει συνδεθεί με αύξηση κατά 1,5-3 του σχετικού κινδύνου του πρόωρου τοκετού (94).

Η τριχομονάδα φαίνεται να συνδέεται με αύξηση κατά 1-3 του σχετικού κινδύνου του πρόωρου τοκετού (95). Τα χλαμύδα συνδέονται πιθανώς με τον πρόωρο τοκετό μόνο παρουσίας έντονης ανοσολογικής απάντησης. Σε τέτοια περίπτωση φαίνεται να συνδέεται με διπλασιασμό του σχετικού κινδύνου του πρόωρου τοκετού (96). Η βλεννόρροια συνδέεται με τον πρόωρο τοκετό (97). Αντίθετα ο στρεπτόκοκκος της ομάδας β και το ουρεόπλασμα φαίνεται να μη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (98). Διάφορες μολύνσεις, όπως η πυελονεφρίτιδα και η ασημπτωματική βακτηριουρία, η πνευμονία και η σκληροκοειδίτιδα, συνδέονται με τον πρόωρο τοκετό, όπως πιθανόν και η περιοδοντίτιδα (98).

I.5.2 ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

I.5.2.1 Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά

Κατά την διάρκεια του τοκετού το μήκος του τραχήλου μειώνεται και ο τράχηλος μαλακώνει, περιστρέφεται προς τα εμπρός και διαστέλλεται. Τόσο ο κλινικός, όσο και ο υπερηχογραφικός έλεγχος του τραχήλου έχουν δείξει ότι η μείωση του μήκους του τραχήλου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό (99). Ο υπέρηχος έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμος σε δύο περιστάσεις: στις ασυμπτωματικές γυναίκες και σε εκείνες με συστολές. Ειδικά στις ασυμπτωματικές γυναίκες, που η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ένα τραχηλικό μήκος μικρότερο από 25mm κατά την 24^η εβδομάδα αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Όσο μικρότερο μάλιστα είναι το μήκος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο σχετικός κίνδυνος (99). Οι γυναίκες με πρόωρες συστολές αποτελούν συχνά έναν κλινικό δίλημμα, δεδομένου ότι το 60% τέτοιων γυναικών θα έχουν τελικά ένα τελειόμηνο τοκετό χωρίς καμία

θεραπεία. Τέτοιες γυναίκες συνήθως παρακολουθούνται για αρκετές ώρες πριν να παρθεί μια απόφαση, όπως να ξεκινήσει η τοκολυτική θεραπεία, να χορηγηθούν στεροειδή, ή να δοθεί εξιτήριο. Στην περίπτωση αυτή, το μήκος του τραχήλου μπορεί να βοηθήσει στην διάκριση των γυναικών εκείνων που δεν βρίσκονται σε κατάσταση τοκετού από εκείνες που έχουν έντονο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Με τραχηλικό μήκος μεγαλύτερο από 30mm η πιθανότητα τοκετού μέσα στην επόμενη εβδομάδα είναι περίπου 1% (100).

Η ανεπάρκεια του τραχήλου που μπορεί να προκληθεί από χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό, ή μπορεί να είναι και ιδιοπαθής, έχει ενεχοποιηθεί ως αιτία πρόωρου τοκετού. Εντούτοις, η διάκριση μεταξύ της τραχηλικής ανεπάρκειας και της μείωσης του τραχηλικού μήκους λόγω άλλης αιτίας είναι δύσκολη (101).

1.5.2.2 Βιολογικοί δείκτες

Βιολογικά υγρά όπως το αμνιακό υγρό, τα ούρα, η τραχηλική βλέννη, οι κολπικές εκκρίσεις, ο ορός ή το πλάσμα, το σάλιο, έχουν χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί η αξία διαφόρων βιολογικών δεικτών στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού (102). Κυτοκίνες, χημοκίνες, οιστραδιόλη και άλλες ουσίες έχουν αξιολογηθεί, αλλά η χρησιμότητα όλων αυτών των δεικτών στην κλινική πράξη είναι μηδαμινή (102). Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της μεταλλοπρωτεΐνης-9 στον ορό αυξάνεται περίπου 24 ώρες προ του τοκετού (103). Μια τόσο καθυστερημένη πρόβλεψη όμως, λίγο μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Επίσης η οιστριόλη του σάλιου μπορεί να προβλέψει κάποιον πρόωρο τοκετό που γίνεται σε μεγάλη ηλικία κύησης, σε ηλικία που η νοσηρότητα του παιδιού είναι μικρή. Δεν μπορεί όμως να προβλέψει με ακρίβεια τους ιδιαίτερα πρόωρους τοκετούς, οι οποίοι όμως είναι και οι πιο επικίνδυνοι (104).

Ο ισχυρότερος βιοχημικός δείκτης πρόβλεψης πρόωρου τοκετού είναι η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη. Η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη και η παρουσία της στα κολπικά υγρά είναι ένας δείκτης διάσπασης της σύνδεσης φθαρού-χορίου. Χαρακτηριστικά, η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη είναι απύσασα από τις κολπικές εκκρίσεις από την 24^η εβδομάδα μέχρι σχεδόν το τέλος της κύησης. Το 3–4% των ασυμπτωματικών γυναικών έχουν θετική δοκιμασία φιμπρονεκτίνης στην 24^η–26^η εβδομάδα και έχουν αισθητά αυξημένο κίνδυνο

πρώωρου τοκετού. Για την κλινική πράξη, σημαντική αξία έχει η αρνητική προβλεπτική αξία της δοκιμασίας, καθώς μόνο περίπου το 1% των γυναικών με αρνητική δοκιμασία θα γεννήσουν πρόωρα μέσα στην επόμενη εβδομάδα (105).

1.5.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητο για την ωρίμανση του εμβρύου. Αν η διαδικασία αυτή διακοπεί από πρόωρο τοκετό, οι πιθανότητες για την επιβίωση του νεογέννητου μειώνονται σημαντικά καθώς η νοσηρότητα που μπορεί να περιλαμβάνει εγκεφαλικά παράλυση, τύφλωση, κώφωση και ανωριμότητα των πνευμόνων, είναι αυξημένη. Το ποσοστό της θνησιμότητας είναι υψηλότερο όσο νωρίτερα συμβεί ο πρόωρο τοκετός (74).

Η αιτία που πυροδοτεί την έναρξη του πρόωρου τοκετού παραμένει άγνωστη παρά την μακροχρόνια έρευνα. Η μήτρα είναι ένα όργανο που συσπάται αυθόρμητα λόγω κυμάτων ηλεκτρικής δραστηριότητας που οδηγούν σε χάσιμο της πολικότητας της κυτταρικής μεμβράνης, την αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου και στην παραγωγή της δύναμης συστολής. Ενώ η μητρική δραστηριότητα μπορεί εμφανιστεί χωρίς ορμονική ή νευρική υποκίνηση, η ενεργοποίηση μιας σειράς υποδοχέων τύπου G-πρωτεΐνης (GPCRs) που βρίσκονται στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας προκαλεί ισχυρό διεγερτικό ή ανασταλτικό αποτέλεσμα. Έτσι για παράδειγμα, οι υποδοχείς της οξυτοκίνης βοηθούν στην υποκίνηση της συσταλτικότητας, ενεργοποιώντας την οδό της φωσφολιπάσης C/Ca²⁺. Οι υποδοχείς προσταγλανδινών βοηθούν στη χαλάρωση της μήτρας με την υποκίνηση της αδενυλικής κυκλάσης και την αύξηση των μορίων κυκλικού AMP στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας. Αδρενεργικοί υποδοχείς ενδυναμώνουν τη συσταλτικότητα, πιθανώς με την παρεμπόδιση της παραγωγής κυκλικού AMP (106).

Η μήτρα ανταποκρίνεται σε πολλούς αγωνιστές. Ως εκ τούτου, αλλαγή στο επίπεδο έκφρασης των υποδοχέων είναι πιθανό να οδηγήσει σε μεταβολή της μητρικής συσταλτικότητας. Ο μυϊκός τόνος της μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η αυξανόμενη δραστηριότητα που συνδέεται με την αυθόρμητη έναρξη του τοκετού είναι πιθανό να οφείλεται σε αλλαγές των

υποδοχέων στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας (106). Έχει προταθεί η θεωρία ότι ο τοκετός οφείλεται στην συντονισμένη ελάττωση της λειτουργικότητας της προγεστερόνης και στην ενεργοποίηση των οιστρογόνων στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας (107). Ο προγεστερονικός υποδοχέας (PGR) ανήκει στην υπεροικογένεια των στεροειδών υποδοχέων. Υπάρχουν τρία ισομερή του υποδοχέα που ορίζονται από το ίδιο γονίδιο, ένα μεγάλο μήκους 116 kDa PGR-B και δύο μικρότερα, το 94 kDa PGR-A και το 60 kDa PGR-C. Στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας, σύνδεση της προγεστερόνης στο PGR-B ενεργοποιεί τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την προγεστερόνη, ενώ η δράση του PGR-B ανταγωνίζεται από το PGRA που δρα ως κυρίαρχος υποδοχέας (108). Υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ότι ο αριθμός του PGR-A στο μυομήτριο αυξάνεται συγκριτικά με αυτόν του PGR-B κατά τον τοκετό. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην λειτουργική απόσυρση της προγεστερόνης (108). Η αλλαγή αυτή συνοδεύεται από αύξηση των οιστρογονικών υποδοχέων που θα μπορούσαν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε αυξημένη ανταπόκριση των οιστρογόνων.

Πρόσφατα στοιχεία προτείνουν ότι ο πρόωρος τοκετός συνδέεται με αύξηση του PGR-C (109). Ο υποδοχέας PGR-C βρίσκεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του μυομητρίου και πιστεύεται ότι η αύξηση στην αναλογία PGR-C/ PGR-B αποσύρει την προγεστερόνη μακριά από το PGR-B με αποτέλεσμα την ασθενέστερη δέσμευση των PGR στην πυρηνική χρωματίνη κατά τον τοκετό (109).

Μια νέα προσέγγιση στην κατανόηση της λειτουργίας της προγεστερόνης ακολούθησε την ανακάλυψη του ισομερούς mPGR (membrane bound isoforms του PGR) (110). Η λειτουργία του mPGR έχει ερευνηθεί στο ανθρώπινο μυομήτριο και τα στοιχεία προτείνουν ότι ο υποδοχέας αυτός υποκινεί μιτωτικά ενεργοποιημένες πρωτεϊνικές κινάσεις (MAPK). Επιπλέον ενεργοποίηση του mPGRs οδηγεί στην παρεμπόδιση της σύνθεσης κυκλικού AMP. Τα χαρακτηριστικά αυτά του mPGR οδήγησαν στην υπόθεση ότι η προγεστερόνη μπορεί να συμμετέχει τόσο στην συντήρηση της εγκυμοσύνης, όσο και στην υποκίνηση της μυομητρικής συσταλτικότητας κατά την έναρξη του τοκετού (110). Παρ'όλα αυτά, η γνώση μας όσον αφορά την παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού είναι ελλιπής και περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό θα ήταν ευεργετική.

I.5.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Τα συνηθέστερα χρησιμοποιημένα φάρμακα για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού είναι οι αγωνιστές των β αδρενεργικών υποδοχέων, ριτορτίνη και τερπουταλίνη. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους δεν είναι γνωστός, είναι πιθανό αυτός να περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της κινάσης ενεργοποίησης της προσταγλανδίνης και την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών. Οι αγωνιστές των β αδρενεργικών υποδοχέων μπορούν να καθυστερήσουν τον τοκετό για 48 περίπου ώρες στις γυναίκες που βρίσκονται σε διαδικασία πρόωρου τοκετού, αλλά δεν υπάρχει κανένα στοιχείο ότι αυτή η σχετικά μικρή καθυστέρηση έχει οποιοδήποτε όφελος από άποψη της νεογνικής θνησιμότητας ή νοσηρότητας από μόνης της (111). Η τοκόλυση με ενδοφλέβιο ριτορτίνη μπορεί να είναι χρήσιμη για την μεταφορά των γυναικών σε νοσοκομείο που έχει εξειδικευμένο τμήμα νεογνολογίας ή παρέχει το χρόνο που απαιτείται για να ολοκληρωθεί η χορήγηση των στεροειδών. Μακροπρόθεσμη τοκόλυση με τερμπουταλίνη δια του στόματος για θεραπεία συντήρησης μετά από το επεισόδιο επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού δεν παρουσιάζει κανένα όφελος έναντι του placebo (112). Η χρήση των αγωνιστών των β αδρενεργικών υποδοχέων συνδέονται με δυσάρεστες και ενδεχομένως σοβαρές καρδιαγγειακές, μεταβολικές και νευρομυϊκές παρενέργειες, γεγονός που αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα στην κλινική χρήση τους.

Το 2000 το πολυπεπτίδιο Atociban έγινε ο πρώτος ανταγωνιστής της οξυτοκίνης που έλαβε έγκριση χρήσης από τον Αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων συγκεκριμένα για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Το ατοσιμπάν είναι ένας ανταγωνιστικής των υποδοχέων της οξυτοκίνης και μπλοκάρει την αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα της μήτρας, που οφείλεται στην δράση της οξυτοκίνης. (113). Η δράση του είναι αντιστρέψιμη. Εντούτοις έχει μεγάλη συγγένεια με υποδοχείς της βασσοπρεσίνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού εμποδίζεται κυρίως από την έλλειψη κατανόησης της παθοφυσιολογίας του πρόωρου τοκετού, γεγονός που κάνει απαραίτητη την έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή.

A.II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

II.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Στην διαφοροποίηση, την αρχιτεκτονική και την φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κύτταρων. Η αρχική φάση συγκρότησης, όσο και η μετέπειτα πορεία των ιστών όλων των πολυκύτταρων οργανισμών ελέγχονται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κύτταρων, που καλείται αντίδραση κύτταρου προς κύτταρο (cell-cell), είτε μεταξύ των κύτταρων και του μεσοκυττάρου περιβάλλοντός τους, που καλείται αντίδραση κυττάρου προς την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (cell-matrix) (114,115). Τα τελευταία χρόνια με την βοήθεια της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής έγινε εμφανές ότι σε πολλές από αυτές τις αντιδράσεις μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules).

Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί περισσότερα από 100 μόρια προσκόλλησης, ενώσεις που προκαλούν προσκόλληση είτε κυττάρου προς κύτταρο, τα ονομαζόμενα ως cell-cell adhesion molecules (CAMs), είτε κυττάρου προς στοιχεία της υποστρωματικής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, τα ονομαζόμενα substrate adhesion molecules (SAMs).

Όλα τα γνωστά ως σήμερα μόρια προσκόλλησης κατατάσσονται σε πέντε οικογένειες που είναι οι εξής:

- Ιντεγκρίνες (Integrins)
- Καντερίνες (Cadherins)
- Γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene superfamily, IgSF)
- Σελεκτίνες (Selectins) και το μόριο
- CD4

Τα μόρια αυτά είναι διαφορετικά μεταξύ τους τόσο γενετικά, όσο και βιοχημικά, οι ρόλοι τους όμως σε πολλές περιπτώσεις σχετίζονται μεταξύ τους. Το 1992 επιτεύχθηκε η κλωνοποίηση και ο χαρακτηρισμός ενός γονιδίου εντοπιζόμενου στο χρωμόσωμα 16q που ρυθμίζει την κυτταρική

προσκόλληση, κάτι που αποτέλεσε το πρώτο βήμα για την κατανόηση των πολύπλοκων σχέσεων που διέπουν τα κύτταρα και το περιβάλλον τους (116). Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται μια πληθώρα επιστημονικών πληροφοριών πάνω στο θέμα των μορίων προσκόλλησης και στους πιθανούς ρόλους που διαδραματίζουν τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις. Σήμερα είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε ότι τα μόρια αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία γιατί παίζουν καθοριστικό ρόλο στο αν ένα κύτταρο θα παραμείνει κάπου, ή θα κινηθεί και προς τα πού, καθώς και πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει. Η συμμετοχή των μορίων προσκόλλησης είναι πολύ μεγάλη σε διεργασίες όπως είναι η εμβρυογένεση, η φυσιολογική ανάπτυξη και η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών, η εξαγγείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, η πήξη του αίματος, η επούλωση των τραυμάτων, η μεταβίβαση μηνυμάτων, η φλεγμονή, αλλά και η καρκινική διήθηση και η μεταστατική διαδικασία (117).

Η εμπλοκή των μορίων προσκόλλησης στην καρκινογένεση έχει ιδιαίτερα μελετηθεί από το 1889 που ο Paget είχε θέσει το ερώτημα : "τι είναι αυτό που καθορίζει ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου;"(118). Σήμερα, περισσότερα από 100 χρόνια αργότερα, το ερώτημα αυτό παραμένει εν πολλοίς αναπάντητο. Ωστόσο νέες έρευνες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις γνώσεις μας σχετικά με την συμπεριφορά του καρκίνου σε μοριακό καθαρά επίπεδο. Στις μέρες μας έχουν προσδιορισθεί στην πλειονότητα των κακοηθών όγκων, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στους υποδοχείς προσκόλλησης που ρυθμίζουν τις κύτταρο προς κύτταρο και τις κύτταρο προς εξωκυτταρική θεμέλιο ουσία αντιδράσεις προσκόλλησης. Οι εναλλαγές αυτές έχουν συσχετισθεί με διάφορα στάδια ανάπτυξης και μεταστάσεων των όγκων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες της νεοπλασματικής συμπεριφοράς. Η δυνατότητα παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που κατευθύνονται εναντίον των μορίων της κυτταρικής προσκόλλησης και η δημιουργία προκαθορισμένων γεννητικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη γενετική δομή των κυττάρων, επέτρεψαν την πλήρη μελέτη μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Η θεωρία των προσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους διατυπώθηκε το 1944 από τον Coman, ενώ η ελάττωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας επιτρέπει στα

καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακριά από την πρωτοπαθή εστία (119). Η εκτίμηση και αξιολόγηση της συμπεριφοράς των όγκων σε κυτταρικό επίπεδο καθώς επίσης και η διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου βοηθήθηκε σημαντικά από την μοριακή βιολογία. Είναι πλέον σαφές ότι τα βασικά χαρακτηριστικά της κακοήθειας (ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα) μπορούν να ερμηνευθούν, τουλάχιστον μερικώς, με τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων (120). Έτσι, ελάττωση στην προσκολλητική ικανότητα του κυττάρου προς τη θεμέλια ουσία μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από το “πεδίο έλξης” του εξωκυττάρου περιβάλλον τους και να αποκτήσουν ένα πιο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο (121). Προκειμένου ένας κακοήθης όγκος να προσβάλλει έναν ιστό αλλά και για να προκαλέσει μετάσταση, θα πρέπει να παρατηρηθεί απώλεια της ικανότητας επίτευξης μεσοκυτταρικών δεσμών, επιτρέποντας στα καρκινικά κύτταρα να αποκολληθούν από την πρωτοπαθή εστία (122). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης καθώς και οι σχετιζόμενες με αυτούς κυταροσκελετικές πρωτεΐνες είναι δυνατόν να μεταφέρουν διεγερτικά ή ανασταλικά ενδοκυτταρικά μηνύματα αυξήσεως. Επίσης, ποσοτικές και ποιοτικές εναλλαγές των υποδοχέων αυτών μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη υπερπλασία των νεοπλασματικών κυττάρων (114,121). Παρ' όλα αυτά όμως, φαίνεται πως η μεταστατική διαδικασία είναι πολύ πιο σύνθετη καθώς και άλλοι τροποποιητές των βιολογικών ανταποκρίσεων παρεμβαίνουν, όπως για παράδειγμα οι διαλυτοί παράγοντες αυξήσεως (growth factors) (123) και οι κυτοκίνες, που σαφώς εμφανίζουν ένα βαθμό αλληλεπίδρασης με τα μόρια προσκόλλησης (123).

Η εμπλοκή των μορίων προσκόλλησης στη διεργασία της φλεγμονής μελετάται σημαντικά στις ημέρες μας τόσο σε βασικό, όσο και σε εφαρμοσμένο κλινικό επίπεδο. Στην διαδικασία της φλεγμονής ενεργοποιείται το συμπλήρωμα που προκαλεί ενεργοποίηση των μακροφάγων καθώς και των υποδοχέων του συμπληρώματος για να παραχθούν οι κυτταροκίνες IL-1 β και TNFα, πιθανώς με τη μεσολάβηση της α4βι ιντεγκρίνης. Οι κυτταροκίνες προκαλούν υπερέκκριση του ICAM-1. Τα προϊόντα ενεργοποίησης του

συμπληρώματος, οι χημειοκίνες και η αυξημένη ενδοθηλιακή προσκολλητικότητα ολοκληρώνουν την συρροή και την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων κυρίως με την μεσολάβηση της $\alpha 1\beta 2$ ιντεγκρίνης (114).

Η αποτελεσματική μετανάστευση των ουδετερόφιλων από τον αγγειακό χώρο προς τους ιστούς στις θέσης φλεγμονής προϋποθέτει συνεργική δράση των αιμοπεταλίων που πραγματοποιείται με την μεσολάβηση της $\alpha 3\beta 3$ ιντεγκρίνης, ή αιμοπεταλιακής ιντεγκρίνης που είναι ένα ενδιαφέρον μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων. Το μόριο αυτό σχετίζεται με αυξημένες τάσεις δημιουργίας θρόμβων, έχοντας πρωτεύοντα ρόλο στη δημιουργία αγγειακών θρομβωτικών εγκεφαλικών επεισοδίων (114). Σε πολλές χώρες του κόσμου, αλλά και στη χώρα μας, έχει δοθεί άδεια από τους αντίστοιχους οργανισμούς φαρμάκων και κυκλοφορεί ιδιοσκεύασμα έναντι της ιντεγκρίνης αυτής των αιμοπεταλίων.

Αρκετά από τα μόρια προσκόλλησης υπάρχουν επίσης και σε διαλυτές μορφές, οι οποίες μπορούν να βρεθούν στο περιφερικό αίμα. Έχει αποδειχθεί ότι το αυξημένο ή μειωμένο επίπεδο των διαλυτών μορίων προσκόλλησης καταδεικνύουν αλλαγές της κυτταρικής λειτουργίας και επομένως, είναι χρήσιμοι δείκτες των φλεγμονωδών καταστάσεων όπως τη σηψαιμία, η αθηροσκλήρυνση και η χρόνια υπέρταση (124,125).

II.2 INTEΓΚΡΙΝΕΣ

Οι ιντεγκρίνες (integrins) αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια από κατιόν-εξαρτώμενους διαμεμβρανικούς υποδοχείς προσκόλλησης. Είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που υφίστανται ως ετεροδιμερή α και β αλύσεων. Σχηματίζονται από ένα μεγάλο N-εξωκυτταρικό άκρο (1000 μοριακά κλάσματα για τις α αλυσίδες και 700 για τις β), ένα ενδομεμβρανικό μέρος και ένα μικρό C-κυτταροπλασματικό άκρο. Αλληλεπιδρούν με μια ποικιλία μορίων συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών της επιφάνειας των κυττάρων και αυτών της μεσοκυττάριας ουσίας (126). Πολλοί από τους υποδοχείς των ιντεγκρινών αναγνωρίζουν το τριπεπτιδίο αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ, ακολουθία που συνήθως εμφανίζεται στις πρωτεΐνες της μεσοκυττάριας ουσίας. Οι ιντεγκρίνες βρίσκονται σε όλα τα μέρη του φυλογενετικού δέντρου συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων, παρασίτων, πουλιών και ανθρώπων.

Τα περισσότερα κύτταρα εκφράζουν διαφορετικές ιντεγκρίνες και πολλές ιντεγκρίνες εκφράζονται από μια ευρεία ποικιλία κυττάρων .

Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων που προέρχονται και από τα τρία βλαστικά δέρματα και εκκρίνονται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια του κυττάρου. Η ύπαρξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιντεγκρινών είναι απαραίτητη για την αρχική συγκρότηση, για την διατήρηση στη συνέχεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών και για τη διαδικασία της διαφοροποίησης των κυττάρων (127). Οι περισσότερες ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης κυττάρων προς στοιχεία του κυτταροσκελετού, συνδέονται δηλαδή με μόρια της υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (μόρια SAMs).

Υπάρχουν τουλάχιστον 18 διαφορετικές τύποι αλύσεων α και 9 τύποι αλύσεων β και συνεπώς παρέχεται έτσι η δυνατότητα δημιουργίας πολλών συνδυασμών μεταξύ τους. Μέχρι σήμερα 24 διαφορετικά διμερή έχουν ανακαλυφθεί. Αρχικά, η ταξινόμηση των ιντεγκρινών γινόταν με βάση την β-υπομονάδα τους. Επειδή όμως είναι δυνατόν μερικές α-υπομονάδες να συνδέονται με περισσότερους από έναν τύπους β-αλύσεως, πρόσφατα η ταξινόμησή τους ξεκίνησε να γίνεται με βάση τα μόρια της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας με τα οποία συνδέονται. Τα κύτταρα είναι σε θέση να διαμορφώσουν τις δεσμευτικές ιδιότητες των ιντεγκρινών που παράγουν. Ωστόσο, σε ένα δεδομένο κύτταρο, μια δεδομένη ιντεγκρίνη μπορεί να μην εκθέτει όλες τις ιδιομορφίες της. Παραδείγματος χάριν, η α2β1, στα αιμοπετάλια είναι συγκεκριμένη για το κολλαγόνο και όχι για την στιβάδα του συνδετικού ιστού (128) ενώ σε άλλα κύτταρα μπορεί να αναγνωρίσει και τα δύο (129).

Ο καθορισμός της λειτουργίας των ιντεγκρινών είναι σύμπλοκος, περιλαμβάνοντας πολλούς μηχανισμούς. Ίσως ο καλύτερα κατανοητός μηχανισμός είναι η "διαμόρφωση συγγένειας" κατά την οποία ενδοκυτταρικά σήματα, που διαδίδονται μέσω του κυτταροπλάσματος, συντελούν σε διαμορφωτικές αλλαγές στις εξωκυτταρικές περιοχές προσκόλλησης-δέσμευσης. Παραδείγματος χάριν, τα μακροφάγα εκφράζουν α6β1 δέκτες σύνδεσης με την λαμινίνη στην επιφάνειά τους, αλλά είναι ανίκανα να δεσμευθούν πάνω της πριν από την φωσφοριλίωση της α6β1 που γίνεται κατόπιν της εργοποίησής τους (130). Εξωκυτταρικοί παράγοντες μπορούν

επίσης να ρυθμίσουν την λειτουργία των ιντεγκρινών. Μια ιντεγκρίνη μπορεί να έχει διαφορετικές ιδιότητες προσκόλλησης ανάλογα με την παρουσία λιπιδίων ή δισθενών κατιόντων στην εξωκυττάρια ουσία. (127). Δισθενή κατιόντα είναι σημαντικά για τους δεσμούς σύσδεσης και μάλιστα τα κατιόντα Ca^{2+} , Mg^{2+} και Mn^{2+} μπορούν να έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, η $\alpha 2\beta 1$ δεσμεύει κολλαγόνο παρουσία Mg^{2+} , ενώ το Ca^{2+} εμποδίζει αυτήν την αλληλεπίδραση (131).

Η εξειδίκευση και η κατανομή των ιντεγκρινών στους ιστούς έχουν αποσαφηνιστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Οι ιντεγκρίνες μπορούν να συνδεθούν με στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας όπως είναι το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμινίνη και η βιτρονεκτίνη. Μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν αποκλειστικότητα συνδέσεως με μία, δύο ή περισσότερες ουσίες της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας. Έτσι η ιντεγκρίνη $\alpha 6\beta 1$ δεσμεύει μόνο κολλαγόνο, η $\alpha 1\beta 1$ δεσμεύει λαμινίνη ή κολλαγόνο, ενώ η $\alpha 3\beta 1$ δεσμεύει κολλαγόνο, λαμινίνη ή ινονεκτίνη. Μερικές ιντεγκρίνες παρουσιάζουν μεταβαλλόμενη ειδικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, κάτι που εξαρτάται κυρίως από την προέλευση της παραγωγής τους (132). Συμπερασματικά, αυτό που παρατηρείται συχνότερα, είναι ότι κάθε διμερές ιντεγκρίνης συνδέεται με αρκετούς υποδοχείς.

Μερικές ιντεγκρίνες είναι δυνατόν να μεσολαβούν προσκολλητικά και σε αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο, είναι δηλαδή μόρια CAMs. Τέτοιες ιντεγκρίνες είναι η $C4\beta 1$, όπως και η σχετιζόμενη με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία ιντεγκρίνη -1 (Lymphocyte Function Associated-1, LFA-1). Όταν οι ιντεγκρίνες δρουν ως μόρια προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο, δημιουργούνται δεσμοί ετεροτυπικού χαρακτήρα και συνδέονται κυρίως με μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, όπως είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-2 (Intercellular Adhesion Molecule-2, ICAM-2) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (Vascular Adhesion Molecule, VCAM) αλλά και των σελεκτινών, όπως είναι το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1 (Endothelial Leucocyte adhesion Molecule-I, ELAM-I ή L- σελεκτίνη) (133).

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι το εύρος των δυνατοτήτων δράσης των ιντεγκρινών είναι πολύ σύνθετο. Η έκφραση των ιντεγκρινών έχει

μελετηθεί *in vitro*, σε κυτταρικές σειρές, αλλά και *in vivo*, σε φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ιστούς με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και τεχνικών μοριακής βιολογίας (συμπληρωματικό DNA, PCR). Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις έχει προσδιορισθεί και ο επίτοπος των integrins που συνδέεται με το υπόστρωμα: πρόκειται για την αλληλουχία RGD (αργινίνη, γλυκίνη, ασπαρτικό οξύ) (132).

Επί συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (ARDS-Adult Respiratory Distress Syndrome), παρατηρείται αλλαγή στην έκφραση των ιντεγκρινών με αποτέλεσμα τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1) να εμφανίζονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα (134). Τα κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία στην περίπτωση αυτή, αναστέλλουν την έκκριση τόσο των ELAM-I όσο και των ICAM-I. Οι Nakae H. και συν. το 1996 έδειξαν ότι η διαλυτή μορφή του ICAM-I παρουσιάζεται σε επίπεδα συσχετιζόμενα με τα επίπεδα των ενδοτοξινών, του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων άλφα (TNF-alpha, Tumor Necrosis Factor alpha) και των κυτοκινών επί περιπτώσεων σηψαιμίας (135). Επί διαφόρων σπειραματοπαθειών βρέθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές των επιπέδων των μορίων ICAM-1 και VCAM-1 (136).

Αλλαγές στην παραγωγή των ιντεγκρινών, καθώς και στην λειτουργικότητά τους, οδηγούν σε αποδιαφοροποίηση των κυττάρων και σε υιοθέτηση πιο ανεξέλεγκτης και επιθετικής συμπεριφοράς. Ταυτόχρονα, αλλαγές στην έκκριση και την λειτουργική δραστηριότητα των υποδοχέων ιντεγκρίνης, φαίνεται να προσδιορίζουν μερικώς την ανάπτυξη και την εξέλιξη των κακοηθών όγκων. Έτσι σε επιθηλιακές κακοήθειες έχουν παρατηρηθεί *in vivo* αλλαγές στην έκκριση των ιντεγκρινών, όπως σε περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονος, του μαστού, του παχέος εντέρου του προστάτου και του στομάχου (137-139). Ο πίνακας 1 παραθέτει μερικές γνωστές ιντεγκρίνες, σε ποιούς ιστούς εκφράζονται συνήθως και με ποιά μόρια συνδέονται.

Όνομα	Συνώνυμα	Διασπορά	Σύνδεση
$\alpha_1\beta_1$		Σε πολλούς ιστούς	Κολλαγόνο,λαμινίνες
$\alpha_2\beta_1$		Σε πολλούς ιστούς	Κολλαγόνο,λαμινίνες
$\alpha_4\beta_1$	VLA-4 ^[6]	Αιμοποιητικά κύτταρα	Φιμπρονεκτίνη,VCAM-1
$\alpha_5\beta_1$	Υποδοχέας φιμπρονεκτίνης	Σε πολλούς ιστούς	Φιμπρονεκτίνη και προτεϊνάσες
$\alpha_6\beta_1$	Υποδοχέας φιμπρονεκτίνης	Σε πολλούς ιστούς	Λαμινίνες της μεσοκυττάριας ουσίας
$\alpha_L\beta_2$	LFA-1	T-Λεμφοκύτταρα	ICAM-1, ICAM-2
$\alpha_M\beta_2$	Mac-1, CR3	Νετρόφιλα και Μονοκύτταρα	Πρωτεΐνες του ορού,ICAM-1
$\alpha_{IIb}\beta_3$		Αιμοπετάλια	Φιμπρινογόνο, φιμπρονεκτίνη
$\alpha_V\beta_3$	Υποδοχέας φιμπρονεκτίνης	Ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα,μελάνωμα, γαγλιοβλάστωμα	Φιμπρινογόνο,φιμπρονεκτίνη, οστεοποϊΐτίνη, Cyt61
$\alpha_V\beta_5$		Κυρίως σε φιμπροβλάστες και επιθηλιακά κύτταρα	Βιμπρονεκτίνη, αδενοϊός
$\alpha_V\beta_6$		Πολλαπλασιαζόμενο επιθήλιο και κυρίως σε πνεύμονα και ήπαρ	Φιμπρονεκτίνη; TGFβ1+3
$\alpha_6\beta_4$		Επιθηλιακά κύτταρα	Λαμινίνη

Πίνακας 1: Γνωστές ιντεγκρίνες και μερικά χαρακτηριστικά τους.

II.3 ΚΑΝΤΕΡΙΝΕΣ

Οι καντερίνες (cadherins) είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης. Η προσκόλληση αυτή πραγματοποιείται με μια σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων εξαρτωμένων πλήρως εκ της παρουσίας ιόντων ασβεστίου Ca^{+2} . Έτσι, ένα απλό μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης του ίδιου τύπου σ' ένα παραπλήσιο κύτταρο (140). Οι καντερίνες αποτελούν μια ευρέως αναπτυσσόμενη οικογένεια μορίων προσκόλλησης (CAMs) που εξαρτώνται από την παρουσία ασβεστίου. Δρουν μόνο παρουσία ιόντων ασβεστίου, ενώ η έλλειψη των ιόντων αυτών από τον εξωκυττάριο χώρο οδηγεί σε ταχεία αποδομή των καντερινών με την δράση

ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεασών. Οι καντερίνες είναι οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες προσκόλλησης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, γι' αυτό όταν αυτές λειτουργούν φυσιολογικά, η αδρανοποίηση όλων των άλλων μορίων προσκόλλησης δεν φαίνεται να έχει οποιαδήποτε βιολογική συνέπεια.

Με την χρήση σύγχρονων τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως c-DNA υβριδισμός και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ανακαλύφθηκαν νέα μέλη της οικογένειας των καντερινών. Οι πρώτες καντερίνες που ανακαλύφθηκαν ήταν η E-καντερίνη, η P-καντερίνη και N-καντερίνη. Γι' αυτό αναφέρονται και ως κλασσικές καντερίνες. Η κλωνοποίηση των κλασσικών καντερινών έδειξε ότι υπάρχει κοινή βασική δομή και στενή σχέση μεταξύ τους. Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντερινών, που έχουν πάρει την ονομασία τους από τον τύπο και το είδος του ιστού που ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά. Ο σπουδαιότερος εκπρόσωπος των καντερινών είναι η ενδοθηλιακή E-καντερίνη (endothelial cadherin). Άλλες καντερίνες είναι η N-καντερίνη (neural cadherin, N cadherin) που ανευρίσκεται στους νευρώνες και στους μυϊκούς ιστούς του ενηλικού, η πλακουντιακή P-καντερίνη (placental cadherin, P-cadherin), που ανευρίσκεται στον πλακούντα, η R-καντερίνη (retinal cadherin R-cadherin) που ανευρίσκεται στον αμφιβληστροειδή, η αγγειοενδοθηλιακή VE-καντερίνη (vascular- endothelial cadherin, VE cadherin), καθώς και άλλες (141).

Η E-καντερίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο (M.B. 120 kDa) που έχει χαρτογραφηθεί στο χρωματόσωμα 16q22 (142). Παράγεται ως πρόδρομο πολυπεπτίδιο (M.B. 135 kDa) από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του οργανισμού. Από το πρόδρομο αυτό πολυπεπτίδιο σχηματίζεται, με εκτεταμένη καρβοξυλίωση στο ενδοπλασματικό δίκτυο, το ώριμο πεπτίδιο το οποίο στην συνέχεια μεταναστεύει στην κυτταρική μεμβράνη. Εκεί καταλαμβάνει διαμεμβρανική θέση διαθέτοντας ένα εξωκυτταρικό αμινικό άκρο, το οποίο συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, και ένα καρβοξυλικό άκρο, το οποίο συνδέεται με το σύμπλεγμα των καντερινών, τον κυτταροσκελετό και το ενδοκυττάριο σύστημα μεταφοράς μηνυμάτων. Ο χρόνος ημισείας ζωής της E-καντερίνης είναι περίπου 5 ώρες. Η E-καντερίνη, για να ασκήσει την δράση της, προαπαιτεί τον σχηματισμό ενός σταθερού συμπλόκου με τις κατενίνες. Το σύμπλεγμα των κατενινών αποτελείται από την α-κατενίνη, το γονίδιο της οποίας εδράζεται στο χρωματόσωμα 5q και είναι μοριακού βάρους 102 kDa, την β-κατενίνη (χρωματόσωμα 3p, M.B. 92kDa) και την κατενίνη

(χρωματόσωμα 17q, MB 83kDa) (143). Οι κατενίνες δημιουργούν με την E-καντερίνη σύμπλεγμα γνωστό ως σύμπλοκο καντερίνης-κατενινών. Αρχικά οι κατενίνες ανακαλύφθηκαν ως στοιχεία που ανοσοκαθιζάνουν μαζί με τις καντερίνες. Περαιτέρω όμως έρευνα κατέδειξε ότι αντιδρούν με τα τελευταία 72 αμινοξέα της κυτταροπλασματικής περιοχής των καντερινών. Το σύμπλοκο αυτό δεν έχει ομοιογενή κατανομή στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά εντοπίζεται μόνο στα σημεία επαφής μεταξύ των κυττάρων σχηματίζοντας πολυμοριακές δομές, δίκην "φερμουάρ" (διακυτταρικές διασυνδέσεις συμφητικού και στεγανού τύπου, adherence and tight junctions) (144). Απώλεια της λειτουργικότητας ή της έκκρισης οποιουδήποτε στοιχείου του συμπλόκου καντερίνης-κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε ασβεστιοεξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης με αποτέλεσμα απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Εξάλλου, πειράματα αφαίρεσης γενετικού υλικού καθώς και μεταλλάξεων που αφορούν στην περιοχή σύνδεσης των καντερινών με τις κατενίνες, έχουν καταδείξει σαφώς ότι η συγκεκριμένη αυτή περιοχή είναι απολύτως απαραίτητη για να επιτευχθεί η σύνδεση των καντερινών με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες. Η μη έκφραση ή η αποδέσμευση των κατενινών από το σύμπλοκο οδηγεί σε φωσφορυλίωση και σε απελευθέρωση της E-καντερίνης. Αντίστροφα, πειράματα έχουν δείξει ότι η παλινόρθωση ενός ανεπαρκούς στοιχείου του συμπλέγματος E- καντερίνης-κατενίνης μπορεί να ξαναδώσει στο σύμπλεγμα την ικανότητα να πραγματοποιεί ασβεστιο-εξαρτώμενες προσκολλήσεις (145). Η λειτουργία της E-καντερίνης ρυθμίζεται από την καρβοξυλομάδα-COOH της τελικής ενδοκυτταρικής περιοχής της, που αντιδρά με τα ενδοκυτταρικά συμπλέγματα των κατενινών που συμμετέχουν στον κυταροσκελετό. Η συγκεκριμένη αυτή περιοχή είναι απολύτως απαραίτητη για να γίνει η σύνδεση της καντερίνης με τις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες και να έχουμε έτσι την σύνδεση των παραπλήσιων κυττάρων (146). Είναι πλέον αποδεκτό ότι οι β- και γ- κατενίνες βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των επιθηλιακών κυττάρων, ανεξαρτήτως από την συμμετοχή της E-καντερίνης. Η β-κατενίνη συνδέεται και καταστέλλει υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και το ογκογονίδιο Erb2 (147). Και οι δύο αυτοί υποδοχείς

υπερεκφράζονται σε πολλές νεοπλασίες, όπως στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονος και του παχέος εντέρου. Φαίνεται ότι η β- και η γ- κατενίνη ασκούν δράση κατασταλτικού γονιδίου. Επιπλέον, τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν κατασταλτική δράση προέρχονται από το κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα του κυττάρου, ενώ τα μόρια της β-κατενίνης που ασκούν προσκολλητική δράση προέρχονται από την μεμβράνη του κυττάρου. Τα συστήματα αυτά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη δέσμευση της β-κατενίνης, καθιστώντας τη το ρυθμιστή της εκδήλωσης ή όχι του νεοπλασματικού φαινοτύπου. Σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. όγκοι προστάτου, κύστεως, όγκοι κεφαλής και αυχένος, υπάρχει επίσης μία αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ της εκκρίσεως της E-cadherin και του χρόνου της επιβίωσης, π.χ. υψηλότερη χρονικά επιβίωση για ασθενείς που παρουσίαζαν κανονική χρώση σε σχέση με ασθενείς που είχαν ανώμαλη (π.χ. ετερογενή, κυτταροπλασματική ή αρνητική) χρώση. Εναλλαγές στην έκκριση E-cadherin ή αποτυχία να εντοπισθεί στο πρὸς την μεμβράνη μέρος των κυττάρων, έχουν βρεθεί σε προκαρκινικές βλάβες του παχέος εντέρου (π.χ. αδενώματα) του τραχήλου της μήτρας (π.χ. τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) και του οισοφάγου (μεταπλασία Barrett). Η α-, η β- και η γ-κατενίνη συνδέονται επίσης με το προϊόν του γονιδίου APC (Adenomatous Polyposis Coll). Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για τη φυσιολογική ανάπτυξη του ενδοθηλίου του παχέος εντέρου, ενώ μετάλλαξη αυτού του γονιδίου παρατηρείται στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Οι κατενίνες συνδέονται τόσο με το φυσιολογικό γονίδιο, όσο και με το μεταλλαγμένο. Η E-κατενίνη και το γονίδιο APC ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τη σύνδεσή τους με τις κατενίνες. Μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο APC ασκεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στα επίπεδα της β-κατενίνης αναστέλλοντας τη φυσιολογική διαδικασία της προσκόλλησης των κυττάρων (148). Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία, ερμηνεύοντας το φυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Στην διαδικασία αυτή το σύμπλοκο καντερίνης-κατενινών παίζει ρυθμιστικό ρόλο. Αναστολή του ελέγχου των κατενινών οδηγεί σε άναρχο πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής μεμβράνης και σε ανεξέλεγκτη μετανάστευσή τους στον αυλό του εντέρου. Έτσι ερμηνεύεται η δημιουργία των πολυπόδων.

Η καντερίνη εκφράζεται ισχυρά στο επιθήλιο του φυσιολογικού εντέρου, αλλά και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχει μελετηθεί η έκφραση του συμπλόκου καντερίνης/κατενινών στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ελκώδης κολίτις, νόσος του Crohn). Διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκφρασής του και της δραστηριότητας της νόσου. Παρατηρήθηκε χαμηλή έκφραση της E-καντερίνης και της α-κατενίνης στις εξάρσεις των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, όχι όμως και της β- και γ-κατενίνης. Γενικώς στις προκαρκινοματώδεις αλλά και στις νεοπλασματικές καταστάσεις του εντέρου η ελαττωμένη έκφραση του συμπλόκου καντερίνης /κατενινών συσχετίζεται με μικρότερη διαφοροποίηση, προχωρημένο στάδιο της νόσου, ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία και ελαττωμένη επιβίωση. Εκτός από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η απώλεια της έκφρασης της E-καντερίνης έχει συσχετιστεί με μορφολογία χαμηλής διαφοροποίησης σε ένα μεγάλο αριθμό κακοηθειών, όπως τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονος, του προστάτη, της ουροδόχου κύστεως, του οισοφάγου, του στομάχου, της κεφαλής και του τραχήλου της μήτρας.

Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι η βιολογική σημασία του συμπλόκου καντερίνης-κατενινών είναι πολλαπλή και σημαντικότερη. Εμπλέκεται στην διαδικασία της εμβρυϊκής εξέλιξης και διαφοροποίησης, στην πολικότητα, σταθερότητα και κινητικότητα των κυττάρων αλλά και στην αγωγή μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων (signal transduction, μεταφορά σήματος).

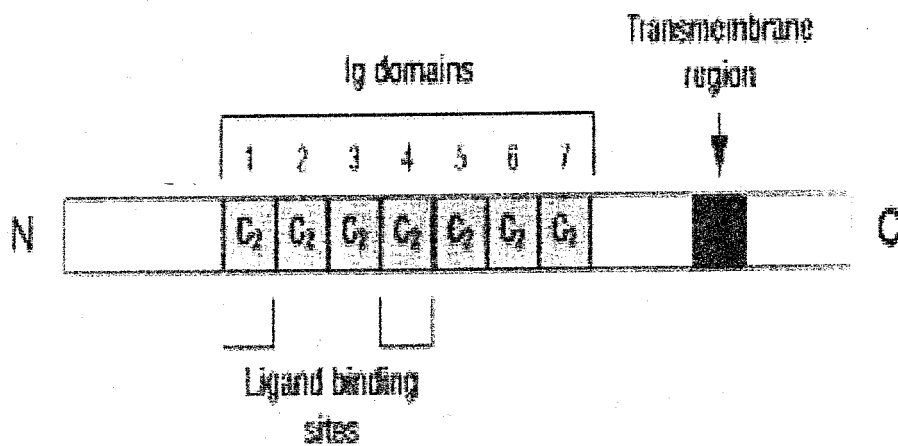
II.4 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Τα μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών είναι μόρια της κυτταρικής επιφανείας που έχουν μια κοινή σειρά 70-110 αμινοξέων στο μόριο της ανοσοσφαιρίνης. Κάθε μονάδα σταθεροποιείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό σταυρωτά μεταξύ των δύο κλώνων (149). Στην οικογένεια αυτή συμπεριλαμβάνονται και μόρια που ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Antigens, MHC), ο υποδοχέας των T-κυττάρων, ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμόμενου παράγοντα αύξησης (Platelet Derived Growth Factor), ο υποδοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα CSF

(Colony Stimulating Factor -1 receptor) καθώς και τα μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση, όπως το NCAM, το VCAM1, το ICAM-1, το γνωστό μεν από το 1965 καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA), το οποίο όμως αργότερα ευρέθη ότι ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, καθώς και το προϊόν γονιδίου το απαλειφόμενου σε καρκίνο του παχέος εντέρου (deleted in colon cancer, DCC). Τα μέλη της οικογένειας αυτής μεσολαβούν στη διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης προκαλώντας είτε ομοτυπικές αντιδράσεις (π.χ. NCAM συνδέεται με NCAM) είτε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης (150).

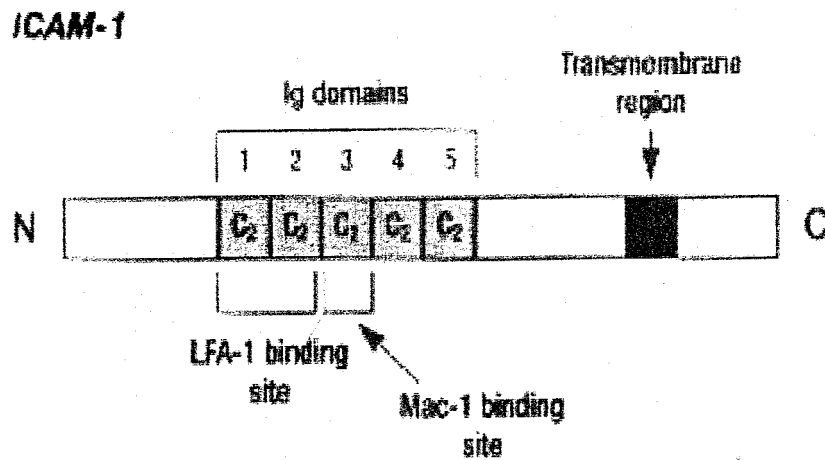
Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA, ανακαλύφθηκε το 1965 σαν μία 180kda ογκοεμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ήταν παρούσα στον ορό ασθενών με καρκίνωμα του παχέος εντέρου. Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην κλινική πράξη για την παρακολούθηση του καρκίνου του παχέος εντέρου και των όγκων των πνευμόνων, ενώ μόλις πριν λίγα χρόνια απεδείχθη ότι το CEA είναι μόριο προσκόλλησης που συγκαταλέγεται στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Έκτοτε κλωνοποιήθηκε και απεδείχθη ότι είναι μέλος της οικογένειας IgSF, που μεσολαβεί στην μη εξαρτημένη εξ ασβεστίου ομοτυπική συσσώρευση των κυτταρικών σειρών επί καρκίνου του παχέος εντέρου. Ακόμη, μεσολαβεί στην σύνδεση κυτάρου προς θεμέλιο ουσία. Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει *in vitro* στην συσσώρευση κυτάρων καρκίνου του παχέος εντέρου, όπου λειτουργεί ως CAM (cell adhesive molecule) έχοντας ταυτόχρονα και ρόλο SAM (soluble adhesive molecule). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η κυτταρική προσκόλληση στην οποία μεσολαβεί το CEA, απαιτεί την συνύπαρξη και άλλων μορίων ή ότι εναλλακτικώς το CEA μπορεί να λειτουργήσει σαν ένα επιπρόσθετο μόριο που ρυθμίζει την προσκολλητική δραστηριότητα άλλων προσκολλητικών πρωτεϊνών, όπως ήδη έχει λεχθεί. Οι ίδιοι αυτοί ερευνητές διετύπωσαν την άποψη ότι το CEA έχει διπλή λειτουργία: Μία λειτουργώντας σαν προσκολλητική πρωτεΐνη και μία άλλη, ενεργώντας σαν αντιπροσκολλητική πρωτεΐνη. Το ποιά εκ των δύο αυτών λειτουργιών θα επικρατήσει, εξαρτάται, από το αν η πρωτεΐνη αυτή κατακρατείται από το κύτταρο ή από το αν οδηγείται προς το εξωκυττάριο περιβάλλον (151).

Η παραγωγή του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (VCAM) γίνεται εντός των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων και λειτουργεί σαν υποδοχέας για την α4β1 integrin, είναι δηλαδή VLA-4 (Very Late Antigen-4). Το VLA-4 ευρίσκεται στα λευκοκύτταρα, αλλά μπορεί επίσης να παραχθεί από μεγάλη ποικιλία κυττάρων, κυρίως νευρικής και μεσεγγυματικής προέλευσης (Εικόνα 4) (152).



Εικόνα 4: Βασική δομή του VCAM-1

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM (intercellular adhesion molecule), είναι ένα σημαντικό μόριο προσκόλλησης του οποίου η έκφραση απορυθμίζεται σε καρκινοματώδεις αλλά και φλεγμονώδεις καταστάσεις προκαλούμενες από βακτήρια, ιούς και αυτοάνοσες καταστάσεις (153). Ο ρόλος του στην στρατολόγηση των δραστικών ανοσολογικών κυττάρων είναι σημαντικός. Ο κυτταρικός τύπος του ICAM-I είναι σταθερά συνδεδεμένος με την κυτταρική μεμβράνη (Εικόνα 5). Υφίσταται όμως και ο διαλυτός τύπος του ICAM-1 (soluble, sICAM-1) ο οποίος είναι δυνατόν να προσδιοριστεί στον ορό του αίματος με ειδική ενζυμική ανοσοδραστική δοκιμασία, ELISA (enzyme-linked immunospecific assay). Μεταβολές του ICAM-1 έχουν ανευρεθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικος (adult respiratory distress syndrome, ARDS) (134).



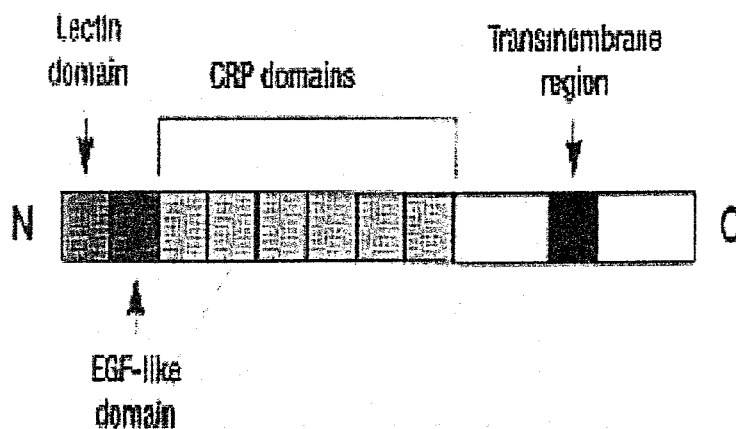
Εικόνα 5: Βασική δομή του ICAM-1

Σημειωτέον ότι το ICAM όπως και το VCAM μόριο προσκόλλησης αποτελούν προσδέτες ορισμένων ιντεγκρινών μεσολαβώντας έτσι σε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs). Οι Nakae et al το 1996 έδειξαν ότι η διαλυτή μορφή του ICAM-1 παρουσιάζει διακυμάνσεις συσχετιζόμενες με τα επίπεδα μερικών ενδοτοξινών, του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων και μερικών κυτταροκινών σε περιπτώσεις σηψαιμίας (135). Επίσης σε σπειραματοπάθειες ανεβρέθηκαν αυξημένα επίπεδα των μορίων προσκόλλησης ICAM και VCAM (133).

II.5 ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτείνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, έναν ποικίλλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή. Με την παρουσία ασβεστίου, η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με υδατάνθρακες σε γειτνιάζοντα κύτταρα (154). Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την διάρκεια της λεμφοκυτταρικής και λευκοκυτταρικής εγκατάστασης.

Η E-σελεκτίνη ή ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων -1 (EIAM-1) φαίνεται ότι εμπλέκεται σε μηχανισμούς που σχετίζονται με την είσοδο των λευκοκυττάρων στον φλεγμένοντα ιστό (Εικόνα 6). Έχει καταδειχθεί ότι η έκφραση της E-σελεκτίνης είναι σαφώς υψηλότερη σε πλευρίτιδα καλοήθους αιτιολογίας, κάτι που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την διαφορική διαγνωστική των δύο καταστάσεων. Επιπλέον, όπως ήδη αναφέρθηκε, η σύνδεσή της με τις ιντεγκρίνες εμπλέκεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς του ARDS (134).



Εικόνα 6: Βασική δομή της E-σελεκτίνης

Η Ρ-σελεκτίνη (γνωστή και ως GMP-140 ή PADGEM) και η Ε-σελεκτίνη (γνωστή και ως ELAM-1) βρίσκονται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα που διαθέτουν τον κατάλληλο υποδοχέα (Εικόνα 7). Ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων, μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μετάσταση του μελανώματος στον πνεύμονα, ενώ αντισώματα κατά του μορίου αυτού μπορούν να αναστείλουν την μεταστατική διεργασία. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι στον καρκίνο του πνεύμονος εκ πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma), τα επίπεδα των σελεκτινών (Ε- και Ρ-σελεκτίνη) είναι σημαντικώς αυξημένα, όχι όμως και στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος (155). Η έκφραση αμφοτέρων των σελεκτινών σχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου, ενώ η Ε-σελεκτίνη σχετίζεται και με την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επομένως τα διαλυτά μόρια σελεκτινών θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο δείκτη για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος εκ πλακωδών κυττάρων. Όσον αφορά στις σελεκτίνες και στο όλο πρόβλημα της καρκινικής συμπεριφοράς, ίσως παίζουν ρόλο και οι ονομαζόμενες "addressins" (διευθυνσιογόνες ουσίες σε ελεύθερη μετάφραση), έχοντας ρόλο στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Τα ανωτέρω έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης "σπόρος και χώμα" ("seed and soil") σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης (η συνεργική αναγκαία συνύπαρξη δύο παραγόντων ταυτόχρονα αποτελεί προϋπόθεση για την μετάσταση) (156).



Εικόνα 7: Στερεοσκοπική δομή της p-selectin.

II.6 ΤΟ ΜΟΡΙΟ CD 44

Το CD44 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που ελέγχει αντιδράσεις που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων (cell-cell) είτε μεταξύ κυτάρου και υποστρωματικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix) συνδεόμενη με το υαλουρανικό οξύ που ως γνωστόν αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας.

Το CD44 εμπλέκεται σε διεργασίες όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η μετανάστευση των κυττάρων, η αγγειογένεση, η ενεργοποίηση και ο αποικισμός των λεμφοκυττάρων και η παρουσίαση των χημικών παραγόντων και των ορμονών. Στον άνθρωπο το CD44 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p12 και αποτελείται από 21 τουλάχιστον εξόνια (157). Το CD44 γονίδιο αποτελείται από 20 εξόνια, αλλά μόνο 10 από αυτά εκφράζονται κανονικά και κωδικοποιούν την κύρια μορφή του CD44. Τα πρόσθετα 10 εξόνια κωδικοποιούν εξωκυτταρικές περιοχές του μορίου.

Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 10 ισότυποι του CD44 (variant isoforms-CDv) . Ο πλέον συχνός ισότυπος του CD44, ο οποίος αναφέρεται σαν "σταθερός" ή αιμοποιητικός τύπος (CD44s ή CD44H), έχει MB 85kDa και ανευρίσκεται κυρίως στα λεμφοκύτταρα, στους ινοβλάστες, σε αιμοποιητικά κύτταρα και σε ορισμένους όγκους μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής προελεύσεως (158). Ο 150 Kda ισότυπος περιορίζεται σε μια ορισμένη ομάδα επιθηλιακών κυττάρων. Ο τύπος CD44s είναι ευρέως παρόν σε κανονικούς ιστούς, ενώ πολλοί τύποι του CD44 βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε καρκινικούς όγκους. Ο σημαντικότερος δεσμός του CD44 είναι υαλουρονικός, αλλά δεσμεύει επίσης τη φιβρονεκτίνη, το κολλαγόνο και σουλθολιωμένες πρωτεογλυκάνες. Οι δεσμοί αυτοί είναι ιδιαίτερα υδροφοβικοί.

Το CD44 αρχικά περιγράφηκε σαν ένας υποδοχέας του αποικισμού των λεμφοκυττάρων που μεσολαβεί στην απόσπαση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και την είσοδό τους στον λεμφικό ιστό. Το CD44 εκφράζεται ευρέως σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερη έμφαση στα λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα, στους ινοβλάστες, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα κερατινοκύτταρα. Επίσης το CD44 έχει ανιχνευτεί και σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπου συνήθως η έκφρασή του απουσιάζει, όπως είναι τα ερυθροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές ίνες και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεος, στερούνται έκφρασης του CD44. Η έκφραση του CD44 στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιορίζεται στη λευκή ουσία και συγκεκριμένα στα αστροκύτταρα και στα νευρογλοιακά κύτταρα. Η υπερέκκριση του CD44 έχει συσχετισθεί με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας σε κολοορθικά και γαστρικά καρκινώματα καθώς και σε μερικά λεμφώματα. Αντίστροφα άλλοι ερευνητές έχουν δείξει ότι φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν υψηλά επίπεδα διαφόρων ισοτύπων του CD44 ελαττώνουν την παραγωγή τους όταν εξαλλάσσονται (159).

In vitro μελέτες έχουν αναδείξει έναν νέο ρόλο του CD44 στη ρύθμιση της παραγωγής της IFN- γ από τα CD4⁺ T κύτταρα (που εκφράζουν μια ενεργοποιημένη μορφή του CD44) κατά την διάρκεια λοιμώξεων (π.χ. στρεπτόκοκκος, τοξόπλασμα gondii) και καταδεικνύουν την συμβολή του CD44 στην ρύθμιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από διαταραχές του

ανοσοποιητικού (160). Έχει επίσης βρεθεί ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξάνονται τα επίπεδα του CD44 στο αρθρικό υγρό (161).

Φαίνεται ότι συστατικά του εξωκυτταρικού υποστρώματος, όπως το υαλουρονικό οξύ, το κολλαγόνο, η ινονεκτίνη, η λαμίνη, η οστεοποντίνη και η σεργλυκίνη συνδέονται με το CD44 και αυτό προσδίδει μεταστατική ικανότητα σε ορισμένα νεοπλάσματα. Το CD44 προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών όταν σε πειραματικές εργασίες ανακάλυψαν ότι η παρουσία ορισμένων ισοτύπων του μορίου παρείχε μεταστατική δυνατότητα σε μη μεταστατικά κύτταρα από κυτταρικές σειρές όγκου του παγκρέατος. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των επιτόπων αυτών αναχαιτίζουν την μεταστατική διαδικασία των καρκινικών κυττάρων (162). Οι Matsumura και Tagiri υποστήριξαν ένα πιθανό ρόλο του CD44 στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου. Με χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης έδειξαν ότι όλοι οι νεοπλασματικοί ιστοί παρουσιάζουν υπερέκκριση πολλών ομόλογων μορίων του CD44 ενώ αυτό δεν το εμφανίζουν οι φυσιολογικοί ιστοί. Η έκφραση συγκεκριμένου τμήματος του αντίστοιχου γονιδίου φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία μετάστασης. Αν αυτό επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες, τότε η χρήση της PCR θα επέτρεπε την πρώιμη αποκάλυψη των μεταστάσεων που σχηματίζονται με τέτοιες περιπτώσεις (163).

Διαταραχές στην έκφραση του CD44 ή των ισοτύπων του έχουν αναφερθεί σε διάφορα νεοπλάσματα ή κυτταρικές σειρές. Διαταραχές της έκφρασης του CD44 φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Στα περισσότερα νεοπλάσματα, όπως στον καρκίνο του μαστού, του στομάχου, του παχέος εντέρου, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και το μη Hodgkin λέμφωμα, η υπερέκφραση του CD44 σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά, μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και μικρότερη επιβίωση. Υπάρχουν όμως και νεοπλάσματα όπου η απώλεια ή η μειωμένη έκφραση του CD44 σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και μικρότερη επιβίωση, όπως σε καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του αυχένος, τα καρκινώματα του προστάτη, της ουροδόχου κύστεως, του τραχήλου της μήτρας και τα μελανώματα. Η ποικιλία στην έκφραση των μορίων αυτών πιθανόν αντανακλά τη διαφορετική έκφραση των ιστών από τα οποία προέρχονται. Προς το παρόν, παραμένει άγνωστο, εάν οι διαταραχές

της έκφρασης εμπλέκονται στη παθογένεια του καρκίνου ή είναι το αποτέλεσμα της πολυσταδιακής διαδικασίας της καρκινογένεσης (163,164). Το CD44 χρήζει επανεκτίμησης όσον αναφορά την διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου σε μεγαλύτερες μελέτες, στις οποίες η έκκριση των ισοτύπων του CD44 θα προσδιορίζεται με ακριβείς μεθόδους όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και με την χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των ισοτύπων του CD44.

II.7 ΤΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ

II.7.1 Μόρια προσκόλλησης κατά τον καταμήνιο κύκλο.

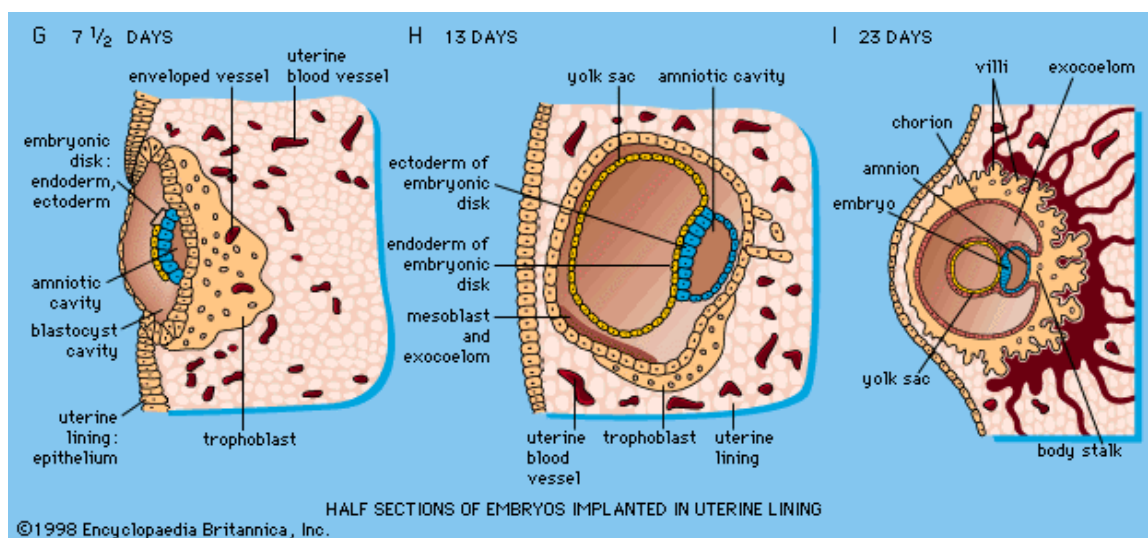
Τα πιο σημαντικά μόρια προσκόλλησης του ενδομητρίου αποτελούν οι ιντεγκρίνες. Η έκφραση συγκεκριμένων ιντεγκρινών που περιλαμβάνουν τις $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 3 \beta 3$, $\alpha 4 \beta 1$, $\alpha 6$ και $\beta 4$, θεωρείται ότι παίζει το πιο βασικό ρόλο στην ενδομήτρια δεκτικότητα για την εμφύτευση των εμβρύων (165,166). Η παρουσία των ιντεγκρινών μέσα στη μήτρα ρυθμίζεται τόσο χωρικά όσο και χρονικά σε όλο τον αναπαραγωγικό κύκλο και στην αρχόμενη εγκυμοσύνη (167). Μέχρι σήμερα, 14 υπομονάδες ιντεγκρινών έχουν προσδιοριστεί στο ενδομήτριο του ανθρώπου (168). Οι υπομονάδες $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 6$, $\alpha 9$, $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$ και $\beta 6$ έχουν προσδιοριστεί στο αδενικό επιθήλιο της μήτρας. Με εξαίρεση τις $\beta 5$ και $\beta 6$, οι υπόλοιπες αναφερθείσες ιντεγκρίνες εκφράζονται στο αδενικό επιθήλιο, στο οποίο βρίσκονται επίσης και οι υπομονάδες $\alpha 1$ και $\alpha 4$ (169). Άλλες ιντεγκρίνες που εκφράζονται από το ενδομήτριο, είτε παραμένουν σταθερές, είτε η συγκέντρωσή τους ελαττώνεται κατά τα μέσα του εκκριτικού σταδίου (όπως συμβαίνει με την $\alpha 2 \beta 1$ και την $\alpha \beta 6$) (170). Με βάση την διασκόρπισή τους και την δυνατότητα τους να δεσμεύονται με διαφορετικά διαθέσιμα μόρια, τέσσερις υποδοχείς, οι ιντεγκρίνες $\alpha 9 \beta 1$, $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 4 \beta 1$ και $\alpha \beta 3$ εμφανίζονται να είναι αξιόπιστοι μοριακοί δείκτες της κυτταρικής διαφοροποίησης. Η $\alpha 4 \beta 1$ είναι απούσα από το υπερπλαστικό ενδομήτριο, εμφανίζεται στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα αμέσως μετά από την ωογένεση (ημέρα 14) και εξαφανίζεται την ημέρα 24 του κύκλου, όταν η περίοδος της μέγιστης μητρικής δεκτικότητας τελειώνει (168,169). Η $\alpha 1 \beta 1$

ιντεγκρίνη εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα μεταξύ των ημερών 14 και 28 του κύκλου.

Η ιντεγκρίνη ανβ1 εκφράζεται από τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα όταν ανοίγει το παράθυρο της εμφύτευσης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η ιντεγκρίνη ανβ3 εμφανίζεται για πρώτη φορά στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα. Αυτή η περίοδος συμπίπτει με την μέγιστη δεκτικότητα της μήτρας για την εμφύτευση του εμβρύου (168). Φαίνεται πως η έκφραση των τεσσάρων αυτών ιντεγκρινών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι κρίσιμη για την έμβρυο-μητρική αναγνώριση και την επιτυχή εμφύτευση της βλαστοκύστης (171). Η απώλεια της ιντεγκρίνης α4β1 σηματοδοτεί την περάτωση του παραθύρου εμφύτευσης (169). Μετά από την αναγνώριση και τη διείσδυση στο μητρικό επιθήλιο, η βλαστοκύστη εισβάλλει στο στρώμα της μήτρας.

II.7.2 Μόρια προσκόλλησης κατά την εμφύτευση

Μετά τη διείσδυση της βλαστοκύστης στο μητρικό ενδομήτριο, τουλάχιστον τρία νέα μόρια ιντεγκρινών εκφράζονται σε αυτό. Αλλά και στην επιφάνεια της βλαστοκύστης εμφανίζονται οι ιντεγκρίνες α1,α2,α6 και α7 (Εικόνα 8). Αυτές οι ιντεγκρίνες φαίνεται να είναι απαραίτητες για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βλαστοκύστης και του στρώματος της μήτρας. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την έκφραση ιντεγκρινών από τα ανθρώπινα τροφοβλαστικά κύτταρα κατά την διάρκεια της εμφύτευσης. Χρήσιμες πληροφορίες μπορούμε να πάρουμε από μελέτες σε ποντίκια. Το σενάριο που επικρατεί είναι αυτό που υποστηρίζει ότι οι ιντεγκρίνες εκφράζονται τόσο πάνω στα κύτταρα της τροφοβλάστης όσο και στα κύτταρα του στρώματος της μήτρας και δεσμεύονται σε πρωτεΐνες που βρίσκονται μέσα στην μεσοκυττάρια ουσία (matrix) (172).



Εικόνα 8: Η διαδικασία της εμφύτευσης της βλαστοκύστης.
(www.medlineplus.com)

Στον άνθρωπο η φимπρονεκτίνη (υποδοχέας για την $\alpha 4 \beta 1$) και η βιπρονεκτίνη (υποδοχέας για την ανβ3) εκφράζονται από την τροφοβλάστη. Η ενδομήτρια $\alpha 4 \beta 1$ ιντεγκρίνη συμμετέχει στην αναγνώριση του τροφοβλαστικού ιστού με τη δράση της ως δέκτης για την φимпρονεκτίνη. Η ανβ3 είναι σε θέση να συνδέεται με μια ευρεία ποικιλία συστατικών της μεσοκυττάριας ουσίας συμπεριλαμβανομένης της βιπρονεκτίνης, του ινωδογόνου, της οστεοποϊτίνης, της φимпρονεκτίνης, και του παράγοντα von Willebrand που εκφράζονται από τα ενδομήτρια κύτταρα. Η ικανότητά της αυτή οφείλεται στην δυνατότητα της ανβ3 να αναγνωρίζει το τριπεπτιδίο RGD, ακολουθία που είναι παρούσα σε πολλούς υποδοχείς (173).

Αλληλεπιδράσεις κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης είναι πιθανό να απαιτήσουν την έκφραση ποικίλου αριθμού κυττάρων προσκόλλησης στην επιφάνεια της βλαστοκύστης (174). Μερικά από τα μόρια αυτά εμφανίζονται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή βρίσκονται σε αφθονία

σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης. Για παράδειγμα, η παρουσία της ιντεγκρίνης $\alpha 5\beta 1$ και του CD44 έχουν καταδειχθεί στην επιφάνεια του ανθρώπινου ωκυττάρου. Στον άνθρωπο, η βλαστοκύστη διαμορφώνεται την ημέρα 5 μετά από την γονιμοποίηση. Η βλαστοκύστη την 7-8 ημέρα της εκκόλαψής της εκπέμπει παρακρινικά σήματα στο ενδομήτριο, συμπεριλαμβανομένου και του παραγόμενου από το έμβρυο παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), οιστραδιόλη και hCG (175). Αρκετοί έμβρυο-εξαρτώμενοι παράγοντες (hCG, στεροειδή, προσταγλανδίνες, αυξητικοί παράγοντες) έχουν προσδιοριστεί να παίζουν ρόλο στην εμφύτευση (176). Μετά από δεκαετίες ερευνών φαίνεται πως αρχίζουμε να καταλαβαίνουμε τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχουν το ενδομήτριο και το έμβρυο για μια επιτυχή εμφύτευση. Για την εξήγηση του παρακρινικού διαλόγου μεταξύ των δύο ανοσολογικά και γενετικά διαφορετικών οργανισμών έχει διατυπωθεί ένα σενάριο που αποτελείται από τρεις διαφορετικές φάσεις: την φάση της παράθεσης, τη φάση προσκόλλησης και τη φάση εισβολής. Κατά τη διάρκεια της παράθεσης, όταν δεν υπάρχει καμία άμεση επαφή, ο διάλογος πρέπει να γίνει από τους διαλυτούς μεσολαβητές που παράγονται και λαμβάνονται κατά μια αμφίδρομη οδό μεταξύ του ενδομητρίου και του γονιμοποιημένου ωαρίου. Κατά την παράθεση οι χημοκίνες ενάρξεως είναι το πρώτο κύμα των μορίων που παράγεται τοπικά από το ενδομήτριο και μπορεί να στρατολογήσει λευκοκύτταρα στην περιοχή εμφύτευσης (177) προκαλώντας ένα δεύτερο κύμα κυτοκινών όπως τον LIF, την ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και τον ηπαρίνης-δεσμευτικό επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (HB-HB-EGF) (176). Δεσμεύοντας τους συγκεκριμένους δέκτες, αυτές οι κυτοκίνες μπορούν στη συνέχεια να προκαλέσουν μοριακές αλλαγές στα μόρια προσκόλλησης και αντιπροσκόλλησης που είναι ουσιαστικές για την προσκόλληση των κυττάρων της βλαστοκύστης με αυτά του ενδομητρίου. Η απόπτωση που παρατηρείται με την εμφύτευση της βλαστοκύστης, φαίνεται να είναι ένας εύλογος μηχανισμός που βοηθάει τη βλαστοκύστη να διαπεράσει το επιθηλιακό εμπόδιο προτού εισβάλει βαθιά στο στρώμα.

Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, οι ιντεγκρίνες εμφανίζονται σύμφωνα με μια ακριβή χρονολογική σειρά. Ανάλογα με το πόσο γρήγορη είναι η εισβολή στο στρώμα από τα τροφοβλαστικά κύτταρα, η κατανομή των ιντεγκρινών είναι διαφορετική. Τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης που

αφήνουν τη βασική μεμβράνη και σχηματίζουν συγκεντρώσεις (στήλες κυττάρων) παρουσιάζουν ιδιαίτερη έκφραση των ιντεγκρινών τους. Η έκφραση της α6β1 καταστέλλεται και τα κύτταρα εκφράζουν κυρίως ιντεγκρίνες των υποομάδων α5 και β1. Μόνο τα τροφοβλαστικά κύτταρα της εισβολής που είναι παρόντα στο στρώμα εκφράζουν ταυτόχρονα α1, β1, και α6β1 (178). Εκτός από αυτές τις παραλλαγές, χρονικές τροποποιήσεις της έκφρασης των ιντεγκρινών έχει επίσης παρατηρηθεί. Οι α1, α5, α3 και β1 υπομονάδες εκφράζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από τους κυτταροτροφοβλάστες που βρίσκονται στο μητρικό τοίχωμα. Προς το τέλος της κύησης η υπομονάδα β4 εξαφανίζεται, αντίθετα με την α6 που γίνεται η επικρατούσα υπομονάδα (179).

Κατά τη διάρκεια της εισβολής, η τροφοβλάστη πρέπει να εισχωρήσει στα ενδομήτρια στρώματα συμπεριλαμβανομένης της βασικής μεμβράνης στην οποία το κολλαγόνο είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό. Το αναπτυσσόμενο έμβρυο και η κυτταροτροφοβλάστη είναι ικανά να παραγάγουν κολλαγενάση που καταστρέφει το κολλαγόνο. Το έμβρυο απαιτεί παροχή αίματος για να αυξηθεί. Έτσι, ο σχηματισμός αγγείων στο πλακουντιακό κρεβάτι είναι μια δυναμική διεργασία που απαιτεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαλυτών μεσολαβητών, υποστρώματα προσκόλλησης και επιφανειακούς δέκτες ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση κυττάρων είναι το απαραίτητο πρώτο βήμα στην αγγειογένεση, η οποία προκαλεί τη στρατολόγηση κυττάρων λείων μυϊκών ινών που σχηματίζουν το τοίχωμα των αυλών των πρόσφατα διαμορφωμένων αγγείων. Δύο οικογένειες αυξητικών παραγόντων ενεργοποιούν την έναρξη της αγγειογένεσης, οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί παράγοντες αύξησης (VEGFs) και οι παράγοντες αύξησης ινοβλαστών (FGFs) (180). Οι αλληλεπιδράσεις ενδοθηλιακών ιντεγκρινών με πρωτεΐνες της ενδοκυττάριας ουσίας είναι ζωτικής σημασίας όσον αφορά την λειτουργία αυτή. Μέχρι σήμερα, δύο ευδιάκριτοι τύποι αυξήσεων του αγγειακού δικτύου έχουν παρατηρηθεί, η φλεβογένεση και η αγγειογένεση. Η φλεβογένεση είναι η διαδικασία του σχηματισμού νέων αγγείων αίματος από αγγειοβλαστικά πρόδρομα κύτταρα, κάτι που ουσιαστικά εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η αγγειογένεση αντιπροσωπεύει την εμφάνιση νέων κλάδων από προϋπάρχοντα 'ενήλικα'

αγγεία. Αν και η αγγειογένεση είναι σπάνια στους περισσότερους ενήλικους ιστούς, μια σειρά από φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις εξαρτώνται από έναν νέο ανεφοδιασμό αίματος ικανό να παραδώσει τις θρεπτικές ουσίες στους αναπτυσσόμενους ιστούς και να αφαιρέσει τους μεταβολίτες. Μη παθολογική εμφάνιση αγγείων παρατηρείται κατά ένα μεγάλο μέρος στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα κατά την ενδομήτρια ανάπτυξη (181), στην εμφύτευση του εμβρύου και στον σχηματισμό του πλακούντα (180).

Η αγγειογένεση είναι γνωστό ότι προκαλείται από την παρουσία του VEGF και εμποδίζεται αποτελεσματικά με την εξουδετέρωση του παράγοντα αυτού (180). Περαιτέρω μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι εμποδίζοντας την δράση της ανβ3 με χρήση αντισωμάτων, εμποδίζεται η αγγειογένεση. Παρόμοια παρεμπόδιση παρατηρείται όταν αντισώματα κατά των ιντεγκρινών ανβ5, α1β1 και α2β1 προσθέτονται σε μοντέλα όπου παρατηρείται προκαλούμενη από την VEGF αγγειογένεση. Η ανβ3 δεσμεύει και ενεργοποιεί μεταλλοπρωτεϊνάσες της μεσοκυττάριας ουσίας (MMP) σε νεοσχηματισθέντες αγγειακούς κλάδους και τα τεμάχια κατεστραμμένης μεσοκυττάριας ουσίας ενεργοποιούν περαιτέρω τις MMP, διευκολύνοντας την διείσδυση της βλαστοκύστης. Μελέτες προτείνουν ότι ενδοθηλιακές ιντεγκρίνες έχουν ιδιαίτερο ρόλο στη ρύθμιση της αγγειογένεσης (181). Καταλαβαίνουμε λοιπόν πως οι ιντεγκρίνες παίζουν βασικό ρόλο στην διαδικασία της διείσδυσης του βλαστομεριδίου μέσα στο φθαρτό και στην αγγειογένεση που παρατηρείται στο πλακουντιακό στρώμα. Επιπλέον, άλλες μελέτες δείχνουν ότι πολλές από τις απαντήσεις που διαμορφώνονται από την ανβ3 συνδέονται με πολλαπλασιαστικές ή/και αποπτωτικές λειτουργίες, απαραίτητες για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. (182).

Οι E-καντερίνες είναι μια άλλη σημαντική ομάδα μορίων προσκόλλησης κυττάρων του ενδομητρίου. Δεδομένου ότι οι E-καντερίνες είναι μια κατηγορία καντερινών που βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα και βοηθούν στην διατήρηση της μηχανικής σταθερότητας των ιστών, η απώλεια τους είναι απαραίτητη για την εμφύτευση του βλαστομεριδίου στο φθαρτό. Στην εμφύτευση λοιπόν, διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να λειτουργήσουν και να μειώσουν αποτελεσματικά την έκφραση των E- καντερινών. Σύμφωνα με έναν τέτοιο μηχανισμό, ο TNF-α πιθανώς εμφανίζεται στον πλακούντα και προκαλεί αποκόλληση και διαχωρισμό κυττάρων μέσω της μείωσης της

έκφρασης των E- καντερινών, καθώς η κυτταροτροφοβλάστη διεισδύει στο φθαρτό (183).

II.7.3 Μόρια προσκόλλησης και παθολογικές καταστάσεις της κύησης.

Τα τελευταία χρόνια νέα δεδομένα έρχονται στην επιφάνεια και συσχετίζουν τα μόρια προσκόλλησης με παθολογικές καταστάσεις της κύησης.

Μόρια προσκόλλησης και προεκλαμψία

Μια αξιοσημείωτη ποικιλομορφία στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης παρατηρείται τόσο στο αίμα εγκύων, όσο και σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα του πλακούντα σε κυήσεις που περιπλέκονται με προεκλαμψία. Η παρουσία των αν, α3 και β1 ιντεγκρινών ανιχνεύθηκε σε συγκυτιοτροφοβλάστη από φυσιολογικούς και προεκλαμπτικούς πλακούντες. Οι αν και β1 ιντεγκρίνες βρέθηκαν ελαφρώς μειωμένες στα προεκλαμπτικά δείγματα, αλλά η έκφραση της α3 ήταν παρόμοια τόσο στους προεκλαμπτικούς όσο και στους κανονικούς πλακούντες. Μειωμένη έκφραση των παραπάνω ιντεγκρινών στην συγκυτιοτροφοβλάστη θεωρείται από ερευνητές ως δομική βάση για τη μειωμένη διαβατότητα του πλακούντα σε προεκλαμψία (184).

Παρά τα συγκρουόμενα αποτελέσματα, τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης φαίνεται πως αυξάνονται στις γυναίκες με προεκλαμψία στις περισσότερες μελέτες. Οι Bosio et al ανακάλυψαν ότι οι συγκεντρώσεις της P-σελεκτίνης πλάσματος αυξήθηκαν σημαντικά σε γυναίκες που παρουσίασαν προεκλαμψία (185) και στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και άλλοι ερευνητές (186, 187,188). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες, τα επίπεδα της διαλυτής P-σελεκτίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των γυναικών στις οποίες αναπτύχθηκε τελικά προεκλαμψία και σε αυτές που δεν αναπτύχθηκε (189). Οι μελέτες των Fickling et al (190) και Kim et al (191) ανίχνευσαν αυξημένες συγκεντρώσεις E-σελεκτίνης πλάσματος σε ασθενείς με προεκλαμψία. Επίσης, έχει βρεθεί

ότι η δράση του νιτρικού οξειδίου είναι ανταγωνιστική σε αυτή της P-σελεκτίνης. Η ανασταλτική αυτή δράση του νιτρικού οξειδίου μειώνεται στην προεκλαμψία, κάτι το οποίο μπορεί να συμβάλει εν μέρει στην παθογένεση της νόσου (192). Τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της διαλυτής E-σελεκτίνης (sE-selectin), της φμπρονεκτίνης και τα μειωμένα επίπεδα πλάσματος του νιτρικού οξειδίου (NO) που παρατηρήθηκαν σε προεκλαμπτικούς ασθενείς δείχνουν ότι η μειωμένη διάβαση εμβρυοπλακουντιακή μονάδα που παρατηρείται κατά την προεκλαμψία είναι η πηγή προέλευσης των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου και των λιπαρών υπεροξειδίων (193). Η αυξημένη έκφραση της P-σελεκτίνης μπορεί να διαδραματίσει έναν σημαντικό ρόλο στην έντονη ικανότητα προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, χαρακτηριστικό που παρατηρείται στα ουδετερόφιλα κατά την προεκλαμψία και συμβάλλει στις αγγειακές περιπλοκές που συνδέονται με την νόσο (194).

Πολλές μελέτες έχουν οδηγήσει σε αντιφατικά συμπεράσματα όσον αναφορά την συγκέντρωση του διαλυτού μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (sVCAM-1) σε προεκλαμπτικές γυναίκες. Σε πολλές μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση του μορίου s VCAM-1 στην προεκλαμψία (191,193,195,196, 197,198) ενώ σε άλλες παρουσιάστηκε μείωση (186,189).

Επίσης και τα επίπεδα του διαλυτού διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (sICAM-1) έχουν βρεθεί επίσης είτε ανυψωμένα (186,189,191,195,197,198), είτε χωρίς μεταβολές σε προεκλαμπτικές γυναίκες (196).

Οι διαφορές αυτές στα αποτελέσματα μπορεί να αφορούν στις διαφορές μεταξύ του σχεδιασμού των διαφόρων μελετών, αλλά θα μπορούσαν επίσης να απεικονίζουν τις φυσικές παραλλαγές στις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Αν και προς το παρόν λοιπόν υπάρχουν αντιφάσεις στα αποτελέσματα των μελετών, ο προσδιορισμός του επιπέδου των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στο αίμα κατά τα άλλα υγιών εγκύων γυναικών, φαίνεται πως έχει αξία για τον πρόωρο προσδιορισμό των γυναικών με κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας. Τα υψηλά επίπεδα των ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να θεωρηθούν ως σχετικοί παράγοντες κινδύνου. Ανυψωμένα επίπεδα των ουσιών αυτών στο πλάσμα των εγκύων γυναικών

με προεκλαμψία υποστηρίζουν την θεωρία μιας αρχικής ενδοθηλιακής καταστροφής στην παθογένεση της νόσου (194). Οι φυσιολογικές τιμές των sICAM-1, sVCAM-1, και sE-selectin στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι εμφανώς διαφορετικές από τις τιμές για τους υγιείς ενήλικους. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των μορίων είναι αυξημένες στις γυναίκες με προεκλαμψία αλλά όχι στην εμβρυϊκή κυκλοφορία των προεκλαμπτικών κυήσεων. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης στην εμβρυϊκή κυκλοφορία μπορεί να επηρεάζονται από διαφορετικούς παράγοντες από αυτούς που οδηγούν στη διαταραγμένη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων στις γυναίκες με προεκλαμψία (199).

Μόρια προσκόλλησης και έκτοπη κύηση.

Οι Sevinc Inan et al κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι ιντεγκρίνες και κυρίως οι $\alpha 3$ και $\beta 1$ μπορούν να επηρεάζουν την παρουσία ή όχι μιας έκτοπης κύησης. Τα μόρια αυτά δυνατόν να λειτουργήσουν ως δείκτες της έκτοπης ή της ενδομήτριας εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου. Οι ερευνητές προτείνουν ότι οι ιντεγκρίνες αυτές που εκφράζονται κατά την ενδομήτρια εμφύτευση, εκφράζονται και στους σαλπιγγικούς ιστούς κατά την έκτοπη εγκυμοσύνη και παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτοπική εμφύτευση (200).

Μόρια προσκόλλησης και ενδομήτρια καθυστέρησης της ανάπτυξης.

Μελέτες δείχνουν πως σε περιπτώσεις ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (ΕΚΑ) παρατηρείται μειωμένη έκφραση του VCAM-1 κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η μειωμένη έκφραση του μορίου αυτού σε εγκυμοσύνη με ΕΚΑ θα μπορούσε να αποδοθεί στην εμβρυοπλακουντιακή ανεπάρκεια που είναι χαρακτηριστική της νόσου (201). Η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση κυττάρων που παρατηρείται στην προεκλαμψία, παρατηρείται και στην ΕΚΑ. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα κυτοκινών όμως είναι ανυψωμένα μόνο κατά την προεκλαμψία. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων να είναι το πρώτο βήμα της αποτυχίας της τροφοβλαστικής εισβολής και ότι απαιτείται ένα περαιτέρω βήμα, που

περιλαμβάνει ενδεχομένως την απελευθέρωση κυτοκινών, για την έκφραση της πλήρους κλινικής εικόνας της προεκλαμψίας (202).

Μόρια προσκόλλησης και σύνδρομο των καθ'έξιν αποβολών.

Στην περίπτωση ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο των καθ'έξιν αποβολών, έχει προταθεί πως η παρατηρούμενη μετανάστευση βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων στο φθαρτό ενισχύεται από την αυξημένη έκφραση της Ρ-σελεκτίνης στα αγγεία του φθαρτού. Η αύξηση αυτή των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων στο φθαρτό πρέπει να παίζει ρόλο στην απόρριψη της τροφοβλάστης (203). Αποτελέσματα ερευνών προτείνουν ότι η ανεπαρκής τροφοβλαστική εισβολή που προκαλείται από τα αντιφωσφωλιπιδικά αντισώματα σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφωλιπιδικό σύνδρομο, μπορούν να είναι το αποτέλεσμα της ανώμαλης τροφοβλαστικής έκφρασης μορίων προσκόλλησης (204). Αντισώματα αντιφωσφωλιπιδίων (aPL) δεσμεύονται πάνω στα επιθηλιακά κύτταρα και αυξάνουν την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης και την έκκριση κυτοκινών, προκαλώντας κατά συνέπεια θρομβωτικές καταστάσεις. Επιπλέον, η έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως είναι τα ICAM-1 και VCAM-1 φαίνεται να είναι απαραίτητη για την δημιουργία ενός περιβάλλοντος "εύκολης θρόμβωσης" από τα αντισώματα aPL (205).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα κριτήρια εισαγωγής των εγκύων γυναικών στην μελέτη μας ήταν τα εξής: οι γυναίκες θα έπρεπε να έχουν ελεύθερο παθολογικό αλλά και γυναικολογικό ιστορικό, να μην ακολουθούσαν κάποια φαρμακευτική αγωγή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και να μην ήταν καπνίστριες. Όλες οι εγκυμοσύνες ήταν αποτέλεσμα φυσιολογικής σύλληψης. Γυναίκες δεν περιλήφθηκαν στην μελέτη μας αν έφεραν πολύδυμη εγκυμοσύνη ή αν είχαν νοσήσει από οποιαδήποτε αιτία κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης δεν περιλάβαμε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου πρόωρου τοκετού, ή καθ'έξιν αποβολών. Σε περιπτώσεις γυναικών που η τωρινή τους εγκυμοσύνη δεν ήταν η πρώτη, για να συμπεριληφθούν στην μελέτη μας θα έπρεπε η τελευταία τους εγκυμοσύνη να έχει συμβεί τουλάχιστον 6 μήνες νωρίτερα. Συγκεντρωτικά, αποκλείσαμε από την μελέτη μας κάθε γυναίκα που είχε οποιονδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό ή αυτόματης αποβολής, όπως αυτοί έχουν αναφερθεί αναλυτικά στα κεφάλαια I.5 και I.6.

Θέλοντας να μελετήσουμε την έκφραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό των εγκύων γυναικών, περιλάβαμε στην εργασία μας τριάντα μία (31) γυναίκες που είχαν τελειόμηνο τοκετό, δεκαοχτώ (18) που είχαν αυτόματη αποβολή πρώτου τριμήνου και δεκαπέντε (15) που υπέστησαν ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό. Σαν αποτέλεσμα, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν εξήντα τέσσερις (64) έγκυες γυναίκες με ηλικιακό εύρος από 19 έως 38 έτη και με μέση ηλικία τα 28,14 έτη. Η μέση τιμή προηγούμενων τοκετών στον πληθυσμό ήταν 0,53 με εύρος 0-2. Η μέση τιμή προηγούμενων αυτόματων αποβολών στον πληθυσμό ήταν 0,14 με εύρος 0-1. Το BMI (body mass index) των γυναικών υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $BMI = \text{Βάρος (kg)} / \text{Υψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ και είχε μέση τιμή 23,5 με εύρος 21-27. Όλες οι γυναίκες αυτές ήταν κάτοικοι Αθηνών και παρακολουθούνταν σε Αθηναϊκό μαιευτήριο κατά την χρονική περίοδο 2002-2007.

Οι τριάντα τρεις (31) γυναίκες που είχαν τελειόμηνο τοκετό, γέννησαν δηλαδή μετά την 36^η εβδομάδα της κύησης, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου και είχαν μέση ηλικία 27,5 έτη με εύρος από 19-37 έτη. Η μέση τιμή των προηγούμενων αυτόματων αποβολών στην κατηγορία αυτή ήταν 0,12 με εύρος 0-1, η μέση τιμή προηγούμενων τοκετών ήταν 0,64 με εύρος 0-2 και η μέση τιμή του BMI ήταν 23,83 με εύρος 21-27 .

Οι δεκαοχτώ (18) γυναίκες με αυτόματη αποβολή είχαν μέση ηλικία 29,44 έτη με εύρος από 21-38 έτη. Η μέση τιμή προηγούμενων αυτόματων αποβολών στην κατηγορία αυτή ήταν 0,11 με εύρος 0-1, η μέση τιμή προηγούμενων τοκετών ήταν 0,55 με εύρος 0-2 και η μέση τιμή του BMI ήταν 23,61 με εύρος 21-26 .

Οι δεκαπέντε (15) γυναίκες με ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό είχαν μέση ηλικία 27,73 έτη με εύρος από 19-36 έτη. Η μέση τιμή προηγούμενων αυτόματων αποβολών στην κατηγορία αυτή ήταν 0,2 με εύρος 0-1, η μέση τιμή προηγούμενων τοκετών ήταν 0,26 με εύρος 0-1 και η μέση τιμή του BMI ήταν 22,66 με εύρος 21-24. Στον πίνακα 2 περιγράφονται οι γυναίκες της παρούσας μελέτης.

Πίνακας 2: Περιγραφή των γυναικών της παρούσας μελέτης.

No	Ηλικία	Ιστορικό		BMI	Εβδομάδα	Εβδομάδα	Εβδομάδα	Έκβαση
		Π Α Α	Π Τ		1ης Αιμοληψίας	2ης Αιμοληψίας	3ης Αιμοληψίας	
1	30	0	1	21	7	24	36	ΤΤ
2	28	0	1	22	8	24	36	ΤΤ
3	26	0	1	26	8	24	36	ΤΤ
4	22	0	0	24	7	25	37	ΤΤ
5	25	1	0	23	7	24		ΙΠΤ
6	24	1	0	23	8	25		ΙΠΤ
7	25	0	0	25	8	24	36	ΤΤ
8	22	0	0	26	8	24	37	ΤΤ
9	31	0	0	25	7	24	36	ΤΤ
10	27	0	1	26	8	24	36	ΤΤ
11	33	0	2	26	8	25	36	ΤΤ
12	30	0	2	23	8	24	36	ΤΤ
13	32	1	2	24	8			ΑΑ
14	25	1	1	25	7	24	36	ΤΤ
15	37	0	2	25	8	25	35	ΤΤ
16	20	0	0	23	7	24	37	ΤΤ
17	22	1	0	23	7	24	36	ΤΤ
18	31	0	1	24	8	24	36	ΤΤ
19	19	0	0	24	7	24	36	ΤΤ
20	23	0	0	26	7			ΑΑ

21	26	0	0	27	7	25	37	ΤΤ
22	24	0	0	23	8	25	36	ΤΤ
23	29	0	1	21	7	25	36	ΤΤ
24	30	0	1	23	7	24		ΙΠΤ
25	31	0	1	24	7	25	36	ΤΤ
26	32	0	1	25	7	25	36	ΤΤ
27	34	1	1	25	7	25	36	ΤΤ
28	32	1	1	25	7	26	36	ΤΤ
29	19	0	0	24	7	24	36	ΤΤ
30	31	1	1	25	8			ΑΑ
31	28	0	0	26	7	25	37	ΤΤ
32	27	0	1	24	7			ΑΑ
33	36	0	1	24	7			ΑΑ
34	31	0	1	23	8	25	35	ΤΤ
35	28	0	1	23	8	25	35	ΤΤ
36	38	0	1	24	7			ΑΑ
37	34	0	1	23	7	25		ΙΠΤ
38	29	0	0	21	7	25	35	ΤΤ
39	25	0	0	21	7	25	35	ΤΤ
40	36	0	1	23	8			ΑΑ
41	27	0	0	23	7	24		ΙΠΤ
42	34	1	0	24	7	24		ΙΠΤ
43	29	0	0	21	7	25		ΙΠΤ
44	36	0	1	22	8	24		ΙΠΤ
45	27	0	0	23	7			ΑΑ
46	30	0	0	22	8			ΑΑ
47	28	0	0	23	8			ΑΑ
48	22	0	0	21	6	25	36	ΤΤ
49	32	0	1	24	7			ΑΑ
50	37	0	1	22	6	25	36	ΤΤ
51	29	0	0	21	6	24		ΙΠΤ
52	27	0	0	24	6			ΑΑ
53	24	0	0	23	6	25		ΙΠΤ
54	32	0	1	23	6			ΑΑ
55	38	0	1	24	7			ΑΑ
56	31	0	1	23	7	24		ΙΠΤ
57	25	0	0	24	6			ΑΑ
58	27	0	0	23	7	25		ΙΠΤ
59	23	0	0	23	6			ΑΑ
60	20	0	0	22	7	24		ΙΠΤ
61	19	0	0	22	7	25		ΙΠΤ
62	24	0	0	21	6			ΑΑ
63	21	0	0	24	6			ΑΑ
64	27	0	0	24	6	25		ΙΠΤ

Όπου **Π.Α.Α** : Προηγούμενες Αυτόματες αποβολές, **ΤΤ**: Τελειόμηνος Τοκετός,

ΑΑ: Αυτόματη Αποβολή, **ΙΠΤ**:Ιδιοπαθής Πρόωρος Τοκετός

Μέση ηλικία: 28,14 έτη ($1801:64=28,14$).

Μέση τιμή προηγούμενων αυτόματων αποβολών: 0,14 αποβολές ($9:64=0,14$).

Μέση τιμή προηγούμενων τοκετών : 0,53 τοκετοί ($34:64=0,53$).

Μέση τιμή BMI: 23,5 ($1504:64=23,5$).

Σε όλες τις γυναίκες έγινε λήψη φλεβικού αίματος τρεις φορές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης: μία φορά κατά την διάρκεια της πρώτης τους επίσκεψης στον ιατρό ($7^{\text{η}} \pm 1$ εβδομάδα κύησης), μία δεύτερη φορά με την συμπλήρωση του δεύτερου τριμήνου της κύησης ($25^{\text{η}} \pm 1$ εβδομάδα κύησης) και μία τελευταία κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου ($36^{\text{η}} \pm 1$ εβδομάδα κύησης). Η ζωτικότητα του κυήματος ελέγχθηκε με υπερηχογράφημα πριν από την λήψη του δείγματος του αίματος κάθε φορά. Η ηλικία κύησης καθορίστηκε με βάση τον υπερηχογραφικό έλεγχο και την ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρήσης. Τα δείγματα του αίματος ελήφθησαν από την μεσοβασιλική φλέβα του άνω άκρου και φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για 10 λεπτά στις 1000 rpm. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός του ορού ο οποίος και διατηρήθηκε στους -80°C . Πριν από την ανάλυση τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν με απαλές κινήσεις. Τα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA (με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο από την R&D Systems).

Περιγραφή της Ενζυμοσυνδεδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού των υπό έλεγχο διαλυτών μορίων προσκόλλησης.

Αρχικά μεταφέρθηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού σε θερμοκρασία δωματίου πριν από οποιαδήποτε χρήση τους. Σε κάθε θήκη φυγοκέντρησης τοποθετήθηκαν 100μl από την ουσία στανταρίσματος, το μόριο προσκόλλησης ελέγχου και το διάλυμα από τον ορό του δείγματος υπό εξέταση. Προηγουμένως είχε εξασφαλιστεί η απρόσκοπτη πρόσθεση του δείγματος μέσα σε δεκαπέντε λεπτά. Κλείστηκε το κάλυμμα και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν σε κάθε θήκη 100μl συνδεδεμένου μορίου προσκόλλησης με αρκετή δύναμη ώστε να επιτευχθεί ανάμειξη. Κλείστηκε εκ νέου το κάλυμμα και επαναλήφθηκε η επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ακόμα πέντε φορές, μέχρι δηλαδή να γίνουν έξι πλύσεις. Η πλύση της κάθε θήκης γινόταν με Wash Buffer (400μl) με πολυκάναλες πιπέτες. Η πλήρης απομάκρυνση του υγρού μετά από κάθε πλύση είναι

ουσιώδης για καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού, αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχτηκε πάνω σε καθαρό χαρτί. Προστέθηκαν στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100μl υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100 μl Stop Solution (11 ml διαλύματος οξέος) κατά τον ίδιο τρόπο που προστέθηκε και το υπόστρωμα. Η μέθοδος αυτή προσδιορισμού των αντιγόνων βασίζεται στην ταυτόχρονη αντίδραση, των διαλυτών μορίων προσκόλλησης του ορού του δείγματος με δυο αντιανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish peroxidase). Η ένωση αυτή προκαλεί την εμφάνιση χρώσης, η πυκνότητα της οποίας είναι ανάλογη με τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Η οπτική πυκνότητα αυτών υπολογίστηκε αμέσως στη συνέχεια με την μέθοδο ELISA (MR 5000, Dynatech, West Sussex) χρησιμοποιώντας διπλή διόρθωση του μήκους κύματος ($\lambda=450$ nm , $\lambda= 630$ nm για διόρθωση). Τα ειδικά αντισώματα για κάθε μόριο προσκόλλησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν της εταιρίας R&D Systems και διατηρούνταν σε θερμοκρασία 2°C - 8°C σε συνηθισμένο ψυγείο. Στο εύρος αυτό των θερμοκρασιών τα αντιδραστήρια διατηρούνται παραπάνω από ένα μήνα όταν χρησιμοποιούνται. Η χρήση τους κατά την εξέταση γίνονταν φυσικά σε θερμοκρασίες δωματίου. Όλα τα δείγματα ορού απαιτούσαν διάλυση σε τουλάχιστον εικοσαπλάσια έως εκατονταπλάσια αραίωση στο sample diluent ανάλογα με το υπό αναζήτηση μόριο προσκόλλησης σύμφωνα με τις οδηγίες της R&D Systems. Κατά την συλλογή του υλικού των δειγμάτων ορού χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι καταψύκτες, με θερμοκρασίες περίπου στους -80°C και πάντως πάντοτε σε θερμοκρασίες μικρότερες των -25°C ούτως ώστε να διατηρείται μη καταστρεφόμενο το αντιγόνο-μόριο προσκόλλησης. Όταν χρειαζόταν να γίνει μεταφορά από καταψύκτη σε καταψύκτη, αυτή γίνονταν όσο το δυνατόν συντομότερα με μεταφερόμενο ψυγείο και τη βοήθεια ειδικών παγοκυψελών. Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας που ακολουθήσαμε. Στον πίνακα 4 καταγράφονται τα χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια και μερικές οδηγίες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν. Στον πίνακα 5 εμφανίζονται άλλα υλικά που

απαιτούνται για την εκτέλεση της μεθόδου.

Πίνακας 3. Σχηματική διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA - R&D Systems). Όπου «X», είναι το αντίστοιχο μόριο προσκόλλησης.

1. Προετοιμασία αντιδραστηρίων και δειγμάτων.

2. Προσθήκη 100μl Standard, «X» control σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

3. Προσθήκη 100μl «X» Conjugate (Συνεζευγμένο-Συζυγές) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

4. Αναρρόφηση και πλύση 6 φορές

5. Προσθήκη 100μl Substrate (Υποστρώματος) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου

6. Προσθήκη 100μl Stop Solution (Διάλυμα Διακοπής) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Ανάγνωση στα 450 nm μέσα σε 30 λεπτά

Πίνακας 4. Χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια για την εκτέλεση της μεθόδου ELISA (R&D Systems).

- Μή ανοιγμένα kit: αποθηκεύονται για διατήρηση στους 2° - 8°C. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά την ημερομηνία λήξης
- Διάλυμα «X» Conjugate (Diluted «X» Conjugate)
- Διάλυμα ρυθμιστικού έκπλυσης (Diluted Wash Buffer)
- Υπόστρωμα (Substrate)
- Διάλυμα Διακοπής (Stop Solution) Standards
- Μικροδίσκοι κυψελών-φρεάτων (Microplate Wells)

Πίνακας 5. Άλλα απαιτούμενα υλικά για την εκτέλεση της μεθόδου ELISA (R&D Systems)

- Αναγνώστης μικροδίσκων ικανός να μετρήσει απορρόφηση στα 450 nm με διόρθωση του μήκους κύματος λ στα 620 nm ή στα 650 nm
- Πιπέτες και tips πιπετών
- Απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό
- Πολυκαναλική πιπέτα ή αυτόματη συσκευή έκπλυσης των μικροδίσκων
- Διαβαθμισμένος κύλινδρος 500 ml

Τα s«X» Control (soluble «X» Control) περιέχουν ανθρώπινο ορό που έχει ελεγχθεί σε επίπεδο δότου σύμφωνα με τις οδηγίες για την παροχή άδειας από τον FDA των Η.Π.Α. (Food and Drug Administration, Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, ΕΟΦ, με επιπλέον αρμοδιότητα και για τις τροφές) και δεν έχει αντιδραστικότητα για anti-HIV και HBsAg (για AIDS ή Ηπατίτιδα Β). Η αραιώση των δειγμάτων γίνεται σε εικοσαπλάσια διάλυση και είναι 15μl sample (δείγμα) + 285 μl Sample Diluent (Διαλυτικό Δείγματος). Όλα τα αντιδραστήρια πριν την χρήση τους μεταφέρονται από το χώρο διατήρησής

τους και χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου. Για τον υπολογισμό των μετρήσεων χρησιμοποιείται καμπύλη (standard curve), με τη χρήση software υπολογιστή τεσσάρων λογιστικών παραμέτρων (four parameter logistic, 4-PL, curve-fit). Εναλλακτικά, σχεδιάζεται καμπύλη με βάση τη μέση απορρόφηση για κάθε Standard στον άξονα των ψ έναντι της συγκεντρώσεως στον άξονα των x και καταγράφονται οι σημειακές τιμές.

Στατιστική αξιολόγηση αναφορικά με τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης χρησιμοποιώντας το ειδικό λογισμικό "Minitab for Windows" (Release 9). Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν μέσες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι επιμέρους αναλογίες συγκρίθηκαν με το Fisher's exact test. Επειδή έπρεπε να κάνουμε πολλαπλές στατιστικές δοκιμασίες, οφείλαμε να χαμηλώσουμε το όριο στατιστικής σημαντικότητας (bonferroni correction). Για τον λόγο αυτό, το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0,01$ σε κάθε περίπτωση. Η στατιστική αυτή μεθοδολογία είναι σήμερα η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη διεθνώς και ακολουθήθηκε για λόγους συγκριτικής αξιολόγησης δημοσιευμένων ήδη ή δημοσιευθησομένων στο μέλλον εργασιών.

B.II ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.II.1 Αναφορικά με την έκφραση στον ορό των μορίων προσκόλλησης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Τριάντα μία (31) από τις 64 γυναίκες της μελέτης μας γέννησαν μετά την 36 εβδομάδα της εγκυμοσύνης τους. Οι γυναίκες αυτές αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου ή ομάδα τελειόμηνου τοκετού (ΤΤ ομάδα). Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό τους ήταν, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης : sVCAM:591,35 ±143,35 ng/ml, sICAM: 271,19± 39,19 ng/ml, sP-σελεκτίνη: 56,93 ±14,93 ng/ml και sE-σελεκτίνη : 33,06 ±10,94 ng/ml.

Δέκα οχτώ (18) από τις γυναίκες της μελέτης μας υπέστησαν αυτόματη αποβολή. Οι γυναίκες αυτές αποτέλεσαν την ομάδα ΑΑ. Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ήταν: sVCAM:554,88 ± 124,12 ng/ml, sICAM:270,78 ± 35,78 ng/ml, sP-σελεκτίνη:56,71 ± 13,77 ng/ml και sE-σελεκτίνη:33,11 ± 8,11 ng/ml.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο μεταξύ των γυναικών που υπέστησαν αυτόματη αποβολή και αυτών που είχαν τελειόμηνο τοκετό.

Δέκα πέντε (15) από τις γυναίκες της μελέτης μας είχαν πρόωρο τοκετό. Οι γυναίκες αυτές αποτέλεσαν την ομάδα ΠΤ. Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ήταν :sVCAM:560,73 ± 124,27 ng/ml, sICAM:269,33 ± 39,33 ng/ml, sP-σελεκτίνη:54,8 ±12,8 ng/ml και sE-σελεκτίνη:32,6 ± 7,6 ng/ml.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο μεταξύ των γυναικών που υπέστησαν πρόωρο τοκετό και αυτών που είχαν τελειόμηνο τοκετό. Στους πίνακες 6 και 6.1 παρουσιάζονται αναλυτικά και συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ορολογική αναζήτηση των

διαλυτών μορφών των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

B.II.2 Αναφορικά με την έκφραση στον ορό των μορίων προσκόλλησης κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό των γυναικών της ομάδας ΤΤ κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, ήταν : sVCAM:527,61 ± 23,39 ng/ml, sICAM:268,51 ± 21,49 ng/ml, sP-σελεκτίνη: 55,48 ± 14,48 ng/ml και sE-σελεκτίνη: 38,41 ± 4,59 ng/ml

Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό των γυναικών της ομάδας ΠΤ κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης ήταν : sVCAM:528,53 ± 35,47 ng/ml, sICAM: 381,13 ± 21,13 ng/ml, sP-σελεκτίνη: 54 ± 13 ng/ml και sE-σελεκτίνη: 38,46 ± 3,54 ng/ml.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε αναφορικά με το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM-1) (268,51 ± 21,49 ng/ml στην ομάδα ΤΤ έναντι 381,13 ± 21,13 ng/ml στην ομάδα ΠΤ) ($p < 0,01$ μεταξύ των δύο ομάδων). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές οποιουδήποτε άλλου διαλυτού μορίου προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το δεύτερο τρίμηνο μεταξύ των γυναικών που υπέστησαν πρόωρο τοκετό και αυτών που είχαν τελειόμηνο τοκετό.

Στον πίνακα 7 και 7.1 παρουσιάζονται αναλυτικά και συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ορολογική αναζήτηση των διαλυτών μορφών των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

B.II.3 Αναφορικά με την έκφραση στον ορό των μορίων προσκόλλησης κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Οι τιμές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης που μελετήσαμε στον ορό των γυναικών της ομάδας ΤΤ κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης ήταν: sVCAM:634,48 ± 67,48 ng/ml, sICAM:276,58 ± 34,42 ng/ml, sP-σελεκτίνη: 79,83 ± 3,17 ng/ml και sE-σελεκτίνη: 55,25 ± 4,25 ng/ml.

Μετά από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές κάποιου

διαλυτού μορίου προσκόλλησης μεταξύ των δειγμάτων αίματος που ελήφθησαν στην αρχή και στο τέλος της κύησης μεταξύ των γυναικών που είχαν τελειόμηνο τοκετό.

Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ορολογική αναζήτηση των διαλυτών μορφών των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Στον πίνακα 8.1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ορολογική αναζήτηση των διαλυτών μορφών των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Πίνακας 6: Επίπεδα ορού των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

ΝΟΥΜΕΡΟ	ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ		ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	
	sVCAM	sICAM	sP-selectin	sE-selectin
1	570	276	49	34
2	692	256	56	27
3	643	278	64	41
4	576	298	58	37
5	463	281	59	38
6	673	279	47	34
7	647	281	65	36
8	635	279	57	44
9	534	265	62	25
10	691	275	45	36
11	448	289	66	40
12	598	243	53	37
13	589	243	48	27
14	675	270	64	38
15	579	255	55	27
16	588	249	43	35
17	570	288	63	38
18	603	256	57	36
19	527	267	62	39
20	438	235	69	41
21	540	249	59	26
22	574	300	65	32
23	563	281	47	31
24	611	278	49	28
25	629	295	60	32
26	453	288	68	22
27	682	301	64	32
28	658	248	62	38
29	539	278	48	31
30	476	300	56	33
31	702	247	58	23

32	623	296	60	36
33	573	276	68	31
34	566	283	57	33
35	677	299	68	34
36	679	267	57	25
37	545	248	53	40
38	476	232	42	30
39	522	286	57	32
40	497	277	61	30
41	459	276	59	25
42	485	293	51	36
43	557	288	42	35
44	539	260	58	38
45	530	301	43	38
46	604	269	57	38
47	562	267	62	36
48	684	255	44	32
49	683	235	59	26
50	491	240	47	27
51	501	254	46	32
52	672	243	65	35
53	685	276	54	28
54	449	271	47	32
55	549	238	59	35
56	528	291	58	30
57	483	284	53	36
58	507	256	55	31
59	532	302	58	37
60	537	285	61	31
61	632	245	67	29
62	462	279	44	29
63	587	291	56	31
64	689	230	63	34
ΤΤ	591,35±43,35	271,19±39,19	56,93±4,93	33,06±0,94
ΑΑ	554,88±124,12	270,78±35,78	56,71±13,77	33,11±8,11
ΠΑ	560,73±124,27	269,33±39,33	54,8±2,8	32,6±7,6

Οι τιμές είναι σε ng/ml.

Την ομάδα ΤΤ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,14,15, 16,17,18,19,21,22,23,25,26,27,28,29,31,34,35,38,39,48,50.

Την ομάδα ΑΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 13,20,30,32,33,36,40,45,46, 47,49,52,54,55,57,59,62,63.

Την ομάδα ΠΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ.5,6,24,37,41,42,43,44,51,53, 56,58,60,61,64.

Πίνακας 6.1 : Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

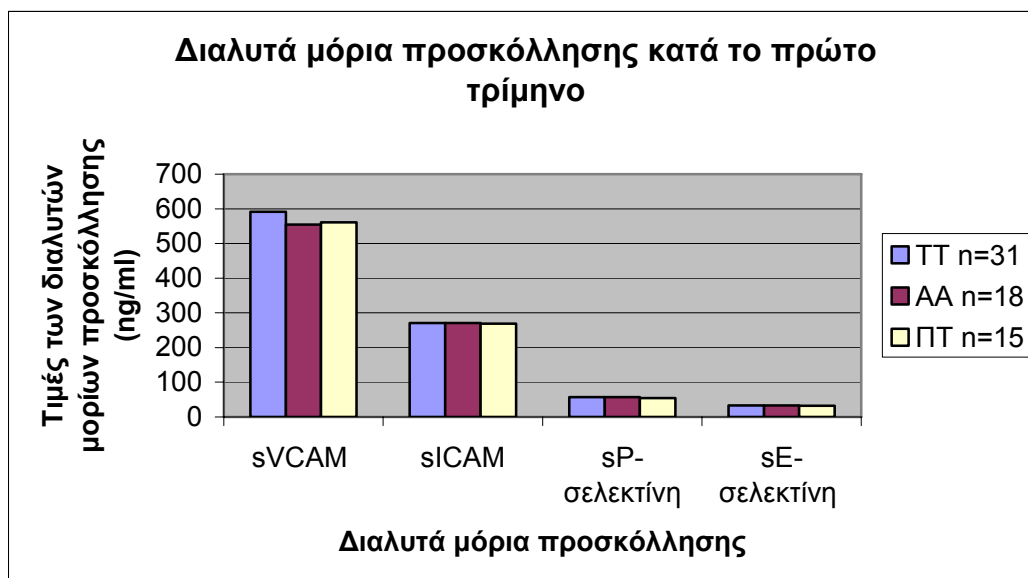
	ΤΤ n=31	ΑΑ n=18	ΠΤ n=15	P-value	P-value*
sVCAM	591,35 ±143,35	554,88 ± 124,12	560,73 ± 124,27	0,54	0,45
sICAM	271,19± 39,19	270,78 ± 35,78	269,33 ± 39,33	0,87	0,82
sP- σελεκτίνη	56,93 ±14,93	56,71 ± 13,77	54,8 ±12,8	0,90	0,88
sE- σελεκτίνη	33,06 ±10,94	33,11 ± 8,11	32,6 ± 7,6	0,81	0,84

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές με μία σταθερά απόκλισης και είναι σε ng/ml.

P-value: Στατιστική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ΤΤ και την ομάδα ΑΑ.

P-value*: Στατιστική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ΤΤ και την ομάδα ΠΤ.

Γράφική παράσταση 6: Διαλυτά μόρια προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.



Πίνακας 7: Επίπεδα ορού των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

NOYMEPO	ΔΕΥΤΕΡΟ	ΤΡΙΜΗΝΟ	ΤΗΣ	ΚΥΗΣΗΣ
	sVCAM	sICAM	sP-selectin	sE-selectin
1	547	267	43	39
2	537	273	68	46
3	511	254	54	40
4	517	289	59	35
5	516	370	54	38
6	538	368	44	36
7	521	265	45	43
8	546	253	67	42
9	532	277	58	36
10	518	290	64	37
11	523	259	42	36
12	510	271	52	27
13				
14	515	266	65	42
15	539	251	52	36
16	524	279	47	41
17	543	257	53	42
18	517	264	63	39
19	527	255	58	40
20				
21	533	274	48	36
22	529	253	56	34
23	528	252	61	40
24	519	367	67	40
25	551	280	58	37
26	531	269	42	41
27	529	274	52	37
28	550	274	68	36
29	523	283	58	40
30				
31	517	273	49	38
32				
33				
34	542	281	59	36
35	526	265	63	42
36				
37	525	360	47	41
38	532	274	69	36
39	514	274	48	37
40				
41	557	399	62	37
42	543	378	49	40
43	501	400	63	36
44	527	371	48	42
45				
46				
47				
48	508	278	41	42
49				
50	516	250	58	37
51	518	387	53	39

52				
53	526	367	61	40
54				
55				
56	517	388	43	38
57				
58	529	399	60	40
59				
60	527	391	60	35
61	521	397	42	36
62				
63				
64	564	375	57	39
ΤΤ	527,61±23,39	268,51±21,49	55,48±4,48	38,41±4,59
ΠΑ	528,53±35,47	381,13±21,13	54 ±13	38,46±3,54

Οι τιμές είναι σε ng/ml.

Την ομάδα ΤΤ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,14,15, 16,17,18,19,21,22,23,25,26,27,28,29,31,34,35,38,39,48,50.

Την ομάδα ΑΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 13,20,30,32,33,36,40,45,46, 47,49,52,54,55,57,59,62,63.

Την ομάδα ΠΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ.5,6,24,37,41,42,43,44,51,53, 56,58,60,61,64.

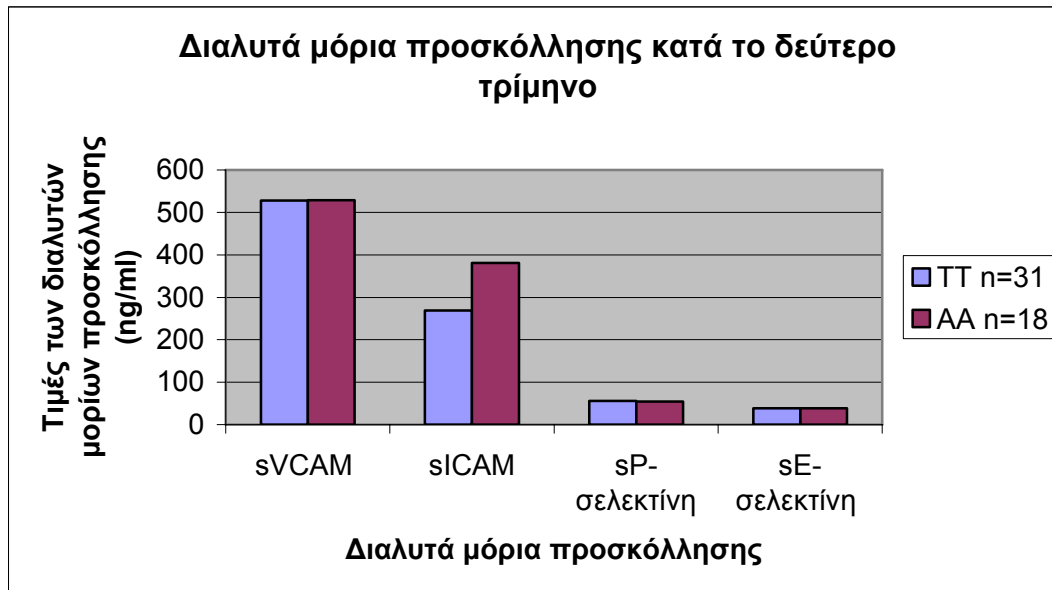
Πίνακας 7.1 : Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

	ΤΤ n=31	ΠΤ n=15	P-value
sVCAM	527,61 ± 23,39	528,53 ± 35,47	0,74
sICAM	268,51 ± 21,49	381,13 ± 21,13	0,008
sP-σελεκτίνη	55,48 ±14,48	54 ±13	0,91
sE-σελεκτίνη	38,41 ± 4,59	38,46 ± 3,54	0,88

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές με μία σταθερά απόκλισης και είναι σε ng/ml.

P-value: Στατιστική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ΤΤ και την ομάδα ΠΤ.

Γράφικη παράσταση 7: Διαλυτά μόρια προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.



Πίνακας 8: Επίπεδα ορού των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

ΝΟΥΜΕΡΟ	ΤΡΙΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ			
	sVCAM	sICAM	sP-selectin	sE-selectin
1	577	305	82	53
2	582	255	77	57
3	689	274	83	55
4	700	296	83	58
5				
6				
7	639	281	81	54
8	574	259	77	54
9	673	274	80	57
10	589	285	77	53
11	685	311	78	56
12	638	257	81	55
13				
14	677	268	77	57
15	572	283	77	57
16	645	279	78	55
17	644	264	79	53
18	570	247	82	57
19	653	274	82	51
20				
21	583	287	78	55
22	628	266	81	57
23	567	284	79	57
24				
25	652	254	80	55

26	675	273	78	53
27	587	293	80	55
28	628	281	79	54
29	661	291	81	57
30				
31	619	253	80	54
32				
33				
34	574	293	81	59
35	664	297	79	54
36				
37				
38	693	300	82	57
39	638	258	79	53
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48	696	254	81	57
49				
50	697	278	83	54
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				

ΤΤ 634,48±67,48 276,58±34,42 79,83±3,17 55,25± 4,25

Οι τιμές είναι σε ng/ml.

Την ομάδα ΤΤ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,14,15, 16,17,18,19,21,22,23,25,26,27,28,29,31,34,35,38,39,48,50.

Την ομάδα ΑΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ. 13,20,30,32,33,36,40,45,46, 47,49,52,54,55,57,59,62,63.

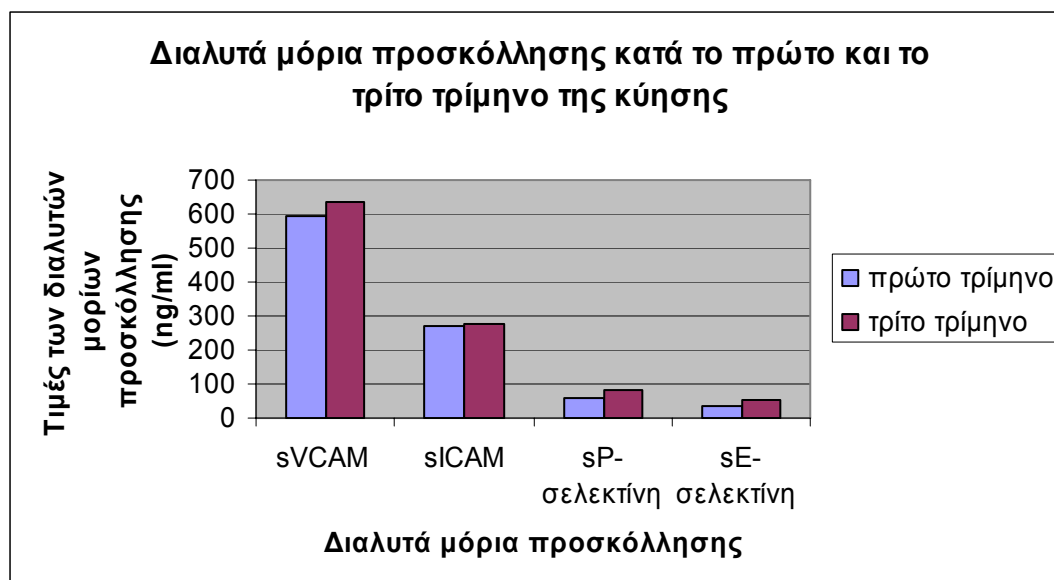
Την ομάδα ΠΑ συγκροτούν οι γυναίκες υπ.αριθμ.5,6,24,37,41,42,43,44,51,53, 56,58,60,61,64.

Πίνακας 8.1 : Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετουμένων μορίων προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

ΤΤ n=31	πρώτο		P-value
	τρίμηνο	τρίτο τρίμηνο	
sVCAM	591,35 ±143,35	634,48 ± 67,48	0,31
sICAM	271,19 ± 39,19	276,58 ± 34,42	0,78
sP-σελεκτίνη	56,93 ±14,93	79,83 ± 3,17	0,08
sE-σελεκτίνη	33,06 ±10,94	55,25 ± 4,25	0,07

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές με μία σταθερά απόκλισης και είναι σε ng/ml.

Γράφική παράσταση 8: Διαλυτά μόρια προσκόλλησης στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης.



B.III ΣΥΖΗΤΗΣΗ

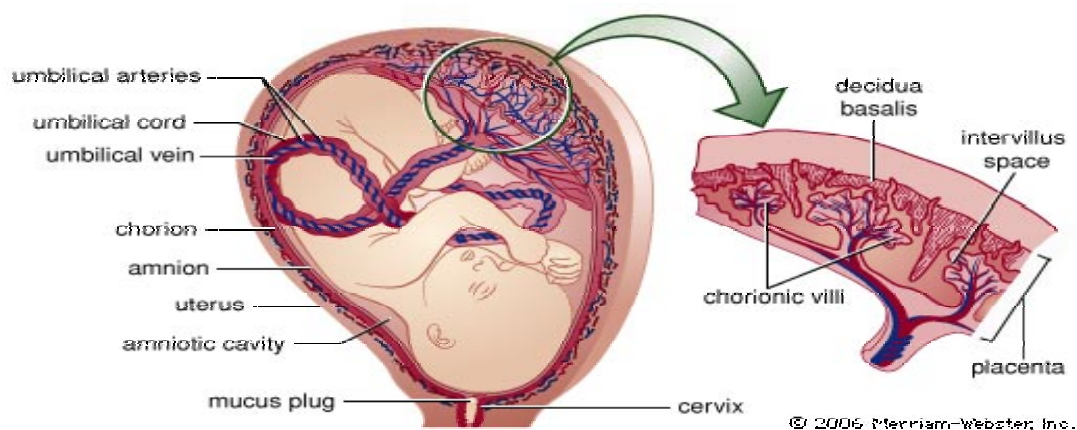
Η εγκυμοσύνη αντιπροσωπεύει μια φυσικά εμφανιζόμενη περίοδο σημαντικής φυσιολογικής προσαρμογής. Αυτή η προσαρμογή έχει επιπτώσεις σε πολλά κύτταρα και συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του αγγειακού συστήματος και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι επιπτώσεις αυτές έχουν ως σκοπό την διατήρηση, την ομαλή ανάπτυξη του κυήματος και την γέννηση τελικά ενός υγιούς παιδιού. Μια σειρά προβλημάτων όμως μπορούν να διακόψουν την διαδικασία αυτή της προσαρμογής και να οδηγήσουν σε τερματισμό της κύησης είτε με την μορφή της αποβολής είτε με την μορφή του πρόωρου τοκετού.

Ως “αποβολή” καλείται κάθε απώλεια του κυήματος που συμβαίνει νωρίτερα των 24 εβδομάδων της κύησης (13). Μια αυτόματη αποβολή μπορεί να οφείλεται σε πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες, όπως αυτοί αναφέρθηκαν αναλυτικά στο σχετικό κεφάλαιο . Συγκεντρωτικά, μπορεί να οφείλεται τόσο σε εμβρυϊκούς όσο και σε μητρικούς παράγοντες και υπάρχουν σήμερα ισχυρές ενδείξεις ότι μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση της μητέρας προς το έμβρυο μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια του κυήματος (206-207).

Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται αυτός που συμβαίνει νωρίτερα από την 37^η εβδομάδα της κύησης (74) και τα ποσοστά της επίπτωσής του κυμαίνονται από 5–13% (75). Στον πρόωρο τοκετό οφείλεται το 75% της νεογνικής θνησιμότητας και περισσότερο από το 50% της νεογνικής νοσηρότητας (76), γεγονός που κάνει επιτακτική την ανάγκη πρόληψής του. Δυστυχώς ενώ η σύγχρονη επιστήμη έχει κάνει άλματα στον τομέα της νεογνολογίας, βοηθώντας σημαντικά στην φροντίδα των πρόωρων νεογνών, η ιατρική δεν έχει μπορέσει να μειώσει την επίπτωση του πρόωρου τοκετού κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Στην πραγματικότητα, η επίπτωση αυτή φαίνεται ελαφρώς να αυξάνεται (208) και αυτό γιατί η αιτία που πυροδοτεί την έναρξη του πρόωρου τοκετού παραμένει άγνωστη παρά την μακροχρόνια έρευνα. Η ενδομήτρια φλεγμονή είναι συχνή αιτία του πρόωρου τοκετού (91). Αρκετές μάλιστα μελέτες έχουν δείξει ότι ο πρόωρος τοκετός θα μπορούσε να προκύψει από μια προϋπάρχουσα περιστασιακή ασυμπτωματική ενδομήτρια

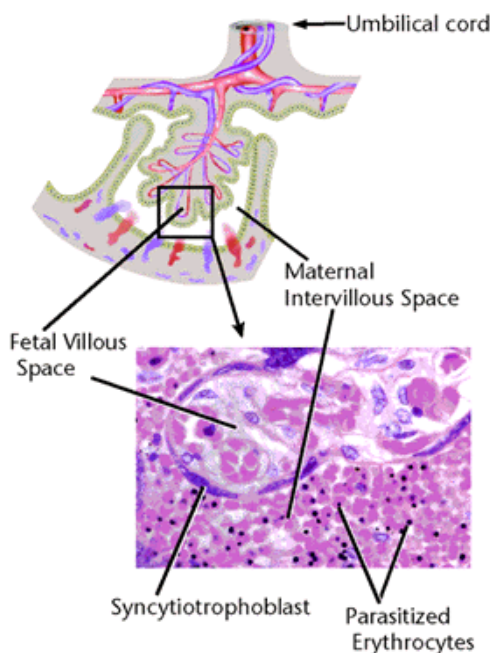
μόλυνση που συνέβη σχετικά νωρίς κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (209). Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ενδομήτριες μολύνσεις οδηγούν σε πρόωρο τοκετό σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μηχανισμού (92). Έχει τεκμηριωθεί ότι η είσοδος μικροβίων στην αμνιακή κοιλότητα οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών και των χυμοκινών στο αμνιακό υγρό (210). Οι μικροοργανισμοί αναγνωρίζονται από ανοσοποιητικούς δέκτες, οι οποίοι στη συνέχεια προκαλούν απελευθέρωση κυτοκινών όπως της ιντερλευκίνης 8, της ιντερλευκίνης 1β, και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Μικροβιακές ενδοτοξίνες και κυτοκίνες υποκινούν την παραγωγή προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες υποκινούν τη μητρική συσταλτικότητα, ενώ οι κυτοκίνες την πρόωρη ρήξη υμένων (92).

Επιπλέον, εκτός από την υπερβολική, 'ανώμαλη' μητρική ανοσολογική απάντηση και ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή ή σε πρόωρο τοκετό. Γνωρίζουμε σήμερα ότι μια επιτυχής εγκυμοσύνη εξαρτάται από την ομαλή εμφύτευση της βλαστοκύστης που προκύπτει μετά τη γονιμοποίηση, την ομαλή διαφοροποίηση των τροφοβλαστικών κυττάρων και την διείσδυσή τους στο φθαρτό. Η αρχική ανάπτυξη του πλακούντα είναι γνωστό ότι ρυθμίζεται από σύνθετους μηχανισμούς και οποιοδήποτε μοριακό πρόβλημα επικοινωνίας που προκύπτει κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ανάπτυξης θέτει σε κίνδυνο την συνέχιση της εγκυμοσύνης. Η διείσδυση του πλακούντα στο φθαρτό αρχίζει με την εισβολή των τροφοβλαστικών κυττάρων στο ενδομήτριο (Εικόνα 9).



Εικόνα9 : Σχηματισμός του πλακούντα και της μητροπλακουντιακής μονάδας.
(www.istockphoto.com)

Κατά το πρώτο τρίμηνο η τροφοβλάστη αποτελείται από ένα εξωτερικό στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης και ένα εσωτερικό στρώμα κυτταροτροφοβλάστης. Τα διάμεσα τροφοβλαστικά κύτταρα εισβάλλουν στο επί πολλής στρώμα του μυομητρίου. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα τοιχώματα των μητρικών σπειροειδών αρτηριών καταστρέφονται, μετατρέποντας τα από αγγεία με μυϊκό τόνο σε χαλαρές δεξαμενές αίματος (211). Ο αγγειακός αυτός μετασχηματισμός είναι σημαντικός για να εξασφαλιστεί ένας επαρκής ανεφοδιασμός αίματος στη μητροπλακουντιακή μονάδα (Εικόνα 10). Οι αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο και κυττάρου προς εξωκυτταρική ουσία είναι σημαντικές για τη τροφοβλαστική διείσδυση και το μετασχηματισμό των σπειροειδών αρτηριών (211). Καταλαβαίνουμε λοιπόν πως η αγγειογένεση, η ακεραιότητα της μητροπλακουντιακής μονάδας, οι αλλαγές στη δυνατότητα εισβολής των τροφοβλαστικών κυττάρων και οι ανοσολογικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν κομβικούς ρόλους στη συνέχεια μιας εγκυμοσύνης. Οι διαδικασίες αυτές ελέγχονται από την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, αυξητικών ορμονών, κυτοκινών, παραγόντων φλεγμονής, πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας και ενδοαγγειακών πρωτεϊνών.



Εικόνα 10: Δημιουργία των πλακουντιακών λαχνών(www.istockphoto.com)

Κατά την ενεργοποίηση διαφόρων τύπων κυττάρων, όπως των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, διαλυτά μόρια προσκόλλησης μπορούν να ανιχνευτούν στο περιφερειακό αίμα (114). Έχει αποδειχθεί ότι το αυξημένο ή μειωμένο επίπεδο των διαλυτών μορίων προσκόλλησης δείχνει τις αλλαγές των κυτταρικών λειτουργιών με αποτέλεσμα να είναι χρήσιμοι δείκτες φλεγμονωδών καταστάσεων όπως η σηψαιμία, η αθηροσκλήρυνση και η χρόνια υπέρταση (124,125). Το επίπεδο των διαλυτών μορίων προσκόλλησης αυξάνεται επίσης και σε άλλες περιπτώσεις, όπως κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων του εμμηνορροϊκού κύκλου (168). Επίσης, παρά τα συγκρουόμενα αποτελέσματα, φαίνεται πως ορισμένα διαλυτά μόρια προσκόλλησης είναι ανυψωμένα στις γυναίκες με προεκλαμψία (184-199).

Τα τελευταία χρόνια η σημασία των μορίων προσκόλλησης στη συνέχεια μιας επιτυχούς εγκυμοσύνης έχει τονιστεί από πολλούς ερευνητές. Όσον αφορά το μητρικό ανοσολογικό σύστημα και τη συνέχιση της κύησης, η ενεργοποίηση ή η δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας, η οποία προκαλεί απώλεια της κύησης. Πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των τροφοβλαστικών και των ενδομήτριων κυττάρων είναι βασισμένη στην ελεγχόμενη έκφραση διαφόρων μορίων προσκόλλησης (178-180). Τα μόρια προσκόλλησης εκφράζονται ιδιαίτερα από τα κύτταρα του φθαρτού και έχει θεωρηθεί ότι η αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης συμβάλλει στην μετανάστευση λευκοκυττάρων στο φθαρτό (181,182). Η αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με τα επιθηλιακά κύτταρα είναι προϋπόθεση για την ενεργοποίηση ή τη δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων. Η αλληλεπίδραση αυτή απαιτεί τουλάχιστον τρία διαδοχικά βήματα: (I) οι σελεκτίνες υποκινούν την μετανάστευση των λευκοκυττάρων προς το επιθήλιο και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρχή της αλληλεπίδρασης, (II) το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) υποκινούν τη σταθερή προσκόλληση μεταξύ των λευκοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων και (III) τα ICAM-1 και VCAM-1 μεσολαβούν στη μετακίνηση των λευκοκυττάρων ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα (212).

Επειδή λοιπόν είναι γνωστό ότι πολλά μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν αποφασιστικό ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη μιας εγκυμοσύνης, για το λόγο αυτό η ανάλυση των μορίων προσκόλλησης στις αυτόματες αποβολές και τον πρόωρο τοκετό θα μπορούσε να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας των καταστάσεων αυτών. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν οι διαλυτές μορφές των ICAM, VCAM, P-σελεκτίνης και E-σελεκτίνης στον ορό εγκύων και ερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των με την αυτόματη αποβολή και τον πρόωρο τοκετό. Απ'όσο γνωρίζουμε (έρευνα στο Pub-Med) αυτή είναι η πρώτη φορά που πραγματοποιείται μια τέτοια έρευνα.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) είναι μέλος της γονιδιακής υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οργανογένεση, τη θρόμβωση, και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Είναι παρόν στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, μακρόφαγα, και δενδριτικά κύτταρα (153). Εκφράζεται στον πλακούντα, τόσο στην κυτταροτροφοβλάστη όσο και στην συγκυτιοτροφοβλάστη και εμφανίζει αυξημένη έκφραση σε ανώμαλη εμφύτευση (172), σε προεκλαμψία (186) και στο σύνδρομο των καθ'έξιν αποβολών (205). Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 συνδέεται με το μόριο προσκόλλησης λευκοκυττάρων-1 (LFA-1) προκαλώντας αύξηση του αριθμού των βοηθητικών κυττάρων-1 (Th-1) στην περιοχή της εμφύτευσης. Αν η έκφραση των Th-1 είναι αυξημένη στην περιοχή της εμφύτευσης, η διείσδυση του πλακούντα και η ανάπτυξη του εμβρύου θέτονται σε κίνδυνο. Έτσι έχει βρεθεί ότι η έντονη παρουσία του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 στον πλακούντα μπορεί να είναι ένας πρόωρος αντιπροσωπευτικός δείκτης προσδιορισμού των ασθενών που έχουν μεγάλη πιθανότητα απώλειας της κύησης (213). Επιπλέον, η θεραπευτική παρεμπόδιση της σύνδεσης ICAM-1/ LFA-1 μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποτροπή της απώλειας της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ιστορικό καθ'έξιν αποβολών (214).

Κατά τον ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό έχει παρατηρηθεί έντονη έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 στο χόριο, με ταυτόχρονη έντονη διήθηση λευκοκυττάρων χωρίς ενδομήτρια λοίμωξη (215). Αυξημένα επίπεδα sICAM-1 στο αμνιακό υγρό στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχουν

συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό σε πολλές μελέτες (216). Επίσης, ο προσδιορισμός της έκφρασης του sICAM-1 στις εμβρυϊκές μεμβράνες και τα μονοπύρρηνα κύτταρα του αμνιακού υγρού, έχει θεωρηθεί από κάποιους ερευνητές πολύτιμος παράγοντας για την έγκαιρη ανίχνευση της χοριοαμνιοϊδίτιδας και της πρόωρης ρήξης των υμένων (217). Εντούτοις, σε άλλες μελέτες δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση του sICAM-1 στο αμνιακό υγρό μεταξύ των εγκύων με και χωρίς αμνιοϊνίτιδα και της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού (218).

Στις γυναίκες της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του sICAM-1 ανάμεσα στις γυναίκες που απέβαλαν σε σχέση με αυτές που γέννησαν πρόωρα και με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη στο δείγμα του αίματος που ελήφθη κατά το πρώτο τρίμηνο.

Αντίθετα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του sICAM-1 ανάμεσα στις γυναίκες που γέννησαν πρόωρα και σε αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το δεύτερο τρίμηνο ($268,51 \pm 21,49$ ng/ml στην ομάδα ΤΤ έναντι $381,13 \pm 21,13$ ng/ml στην ομάδα ΠΤ) ($p < 0,01$ μεταξύ των δύο ομάδων).

Παρόμοια με το ICAM και το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) είναι παρόν στη μητρική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Είναι αγγειογενής παράγοντας και μέλος της υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αγγειακά κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και μεσολαβεί στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα (152). Το VCAM-1 έχει μία μονή αλυσίδα γλυκοπρωτεΐνης και λειτουργεί σαν διαμεμβρανικός υποδοχέας στις μεμβράνες των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Η έκφρασή του αυξάνεται από την παρουσία κυτοκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη -1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF- α) και η ιντερφερόνη- α (152). Το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά την αλληλεπίδραση των τροφοβλαστικών κυττάρων με τα κύτταρα του ενδοθηλίου του φθαρτού (172). Σε πολλές μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση του μορίου sVCAM-1 στην προεκλαμψία (191,193,195,196,197,198) ενώ σε άλλες παρουσιάστηκε μείωση (186,189). Στη μελέτη των Zygmunt et al, η έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 σε πλακούντες από

πρόωρους τοκετούς αποδείχθηκε να είναι χαμηλότερη απ'ό,τι στους πλακούντες τελειόμηνων τοκετών (219). Όσον αφορά στις συγκεντρώσεις του sVCAM-1 στο αμνιακό υγρό, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εγκύων με και χωρίς αμνιακή φλεγμονή και της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού (218).

Στην μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του sVCAM-1 ανάμεσα στις γυναίκες που απέβαλαν σε σχέση με αυτές που γέννησαν πρόωρα και με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το πρώτο τρίμηνο.

Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του sVCAM-1 ανάμεσα στις γυναίκες που γέννησαν πρόωρα και σε αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το δεύτερο τρίμηνο.

Η Ε-σελεκτίνη είναι ένα μόριο προσκόλλησης που συμμετέχει στην προσκόλληση διαφόρων τύπων λευκοκυττάρων όπως των ουδετερόφιλων, ηωσινόφιλων, μονοκυττάρων, Τ κυττάρων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Η συγκέντρωσή της αυξάνεται ως απάντηση σε κυτοκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (154). Διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη μέσω ελέγχου της αύξησης και ανάπτυξης των κυττάρων. Ο ζωτικής σημασίας ρόλος των σελεκτινών στις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης έχει ερευνηθεί με διάφορες προσεγγίσεις. Οι μελέτες των Fickling et al (190) και Kim et al (191) ανίχνευσαν αυξημένες συγκεντρώσεις Ε-σελεκτίνης πλάσματος σε ασθενείς με προεκλαμψία. Έχει επίσης βρεθεί μειωμένη έκφραση της Ε-σελεκτίνης μεταξύ των εγκύων καπνιστών (220).

Στην μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της sE-σελεκτίνης ανάμεσα στις γυναίκες που απέβαλαν σε σχέση με αυτές που γέννησαν πρόωρα και με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το πρώτο τρίμηνο.

Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της sE-σελεκτίνης ανάμεσα στις γυναίκες που γέννησαν πρόωρα σε σχέση με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη, στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το δεύτερο τρίμηνο.

Η P-σελεκτίνη παίζει ρόλο στην αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με το επιθήλιο. Είναι ένα μόριο προσκόλλησης που βρίσκεται στα κοκκία-α των αιμοπεταλίων και τα σώματα Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ή των ενδοθηλιακών κυττάρων η P-σελεκτίνη εκφράζεται άμεσα στη μεμβράνη επιφάνειας και μεσολαβεί τόσο στην αλληλεπίδραση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με τα λευκά αιμοσφαίρια όσο και στην μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων προς το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο (221). Τα ερρηγμένα αιμοπετάλια γρήγορα απελευθερώνουν στην κυκλοφορία την P-σελεκτίνη πλάσματος (sP-selectin) (222). Αν και η P-σελεκτίνη είναι παρούσα και στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, πολλοί ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα αιμοπετάλια είναι η σημαντικότερη πηγή της P-σελεκτίνης του πλάσματος (223). Η P-σελεκτίνη φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του θρόμβου κατά την πήξη του αίματος. Έτσι, αντισώματα κατά της P-σελεκτίνης έχουν αποδειχθεί ότι εμποδίζουν το σχηματισμό του θρόμβου (224). Η ίδια η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας (225). Έχει προταθεί ότι η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μια υπερβολική αιμοστατική απάντηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που οδηγεί σε θρομβώσεις των αγγείων μεταξύ του πλακούντα και του φθαρτού και στη εμβρυϊκή απώλεια (226).

Παρόλο λοιπόν που η σημασία της P-σελεκτίνης στην εγκυμοσύνη φαίνεται να είναι ιδιαίτερη, λίγη έρευνα έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα στον τομέα αυτόν. Οι Bosio et al. έδειξαν ότι τα επίπεδα της P-σελεκτίνης του πλάσματος στο πρώτο τρίμηνο είναι αυξημένα στις γυναίκες που αναπτύσσουν στη συνέχεια προεκλαμψία (227). Η P-σελεκτίνη εκφράζεται, σύμφωνα με τις υπάρχουσες έρευνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην μητρική επιφάνεια του πλακούντα, προκαλώντας τη μετανάστευση βοηθητικών T1 - κυττάρων (Th1) προς την επιφάνεια αυτή. Δεδομένου ότι η υπεροχή των αντιφλεγμονωδών Th2 κυτοκινών έναντι των προφλεγμονωδών Th1 κυτοκινών στην έμβryo-μητρική επιφάνεια υποστηρίζει τη συντήρηση της εγκυμοσύνης, η επικράτηση μιας απάντησης του τύπου Th1 φαίνεται πως βλάπτει τη συνέχιση της εγκυμοσύνης (228).

Στον πληθυσμό της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της sP-σελεκτίνης ανάμεσα στις γυναίκες που απέβαλαν σε σχέση με

αυτές που γέννησαν πρόωρα και με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη, στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το πρώτο τρίμηνο.

Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της sP-σελεκτίνης ανάμεσα στις γυναίκες που γέννησαν πρόωρα σε σχέση με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη, στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το δεύτερο τρίμηνο.

Αν αναλογιστούμε την βιολογική δράση του ICAM σε συνάρτηση με τα αποτελέσματά μας, μπορούμε να συμπεράνουμε πως η ανίχνευση μιας αυξημένης συγκέντρωσης της διαλυτής μορφής του μορίου αυτού στο περιφερικό αίμα εγκύων κατά το δεύτερο τρίμηνο μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση των γυναικών που θα γεννήσουν πρόωρα. Οπωσδήποτε, έρευνες με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν κατοχυρωθεί κάποια θέση.

Όσον αναφορά τα υπόλοιπα μόρια της μελέτης μας, παρ'όλο που αυτά αποτελούν, για πολλούς ερευνητές, δείκτες της έντονης μητρικής ανοσολογικής απάντησης ή της δυσλειτουργίας της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές των διαλυτών τους μορφών στο περιφερικό αίμα, τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο, μεταξύ γυναικών που απέβαλλαν, γυναικών που γέννησαν πρόωρα και γυναικών που είχαν τελειόμηνο τοκετό. Μια πιθανή εξήγηση του γεγονότος αυτού θα μπορούσε να είναι η υπόθεση πως οι συγκεντρώσεις των διαλυτών μορφών των μορίων αυτών δεν αντικατοπτρίζουν τις μεταβολές των μορφών τους που εκφράζονται στα κύτταρα της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας και οι οποίες έχουν πολλακίς μελετηθεί. Αν αυτό είναι αληθές, τότε φαίνεται πως η κλινική σημασία των διαλυτών μορίων προσκόλλησης VCAM, E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης στον ορό των γυναικών δεν είναι τόσο μεγάλη όσο αυτή των αδιάλυτων κυτταρικών μορφών τους (172,219,228). Μπορεί επίσης να υπάρχει ανώμαλη μεταβολή των συγκεντρώσεων των sVCAM, sE-σελεκτίνης και sP-σελεκτίνης σαν αποτέλεσμα της έναρξης της διαδικασίας της αυτόματης αποβολής και του πρόωρου τοκετού και όχι ως προοίμιο των διαδικασιών αυτών. Επειδή στην μελέτη μας η λήψη των δειγμάτων αίματος ελήφθησαν πριν από την κλινική τουλάχιστον έναρξη των αυτόματων αποβολών και των πρόωρων τοκετών, δεν μπορούμε να αξιολογήσουμε την ορθότητα αυτής της υπόθεσης. Από την άλλη πλευρά, παρατηρώντας τις

έρευνες που μελέτησαν τις κυτταρικές και τις διαλυτές μορφές των μορίων αυτών, θα διαπιστώσουμε διαφορές αποτελεσμάτων σε πολλές από αυτές (186,187,189,191,193,196,197,198,227). Οι διαφορές αυτές στα αποτελέσματα μπορεί να αφορούν τις διαφορές μεταξύ του σχεδιασμού των διαφόρων μελετών και έτσι μπορούμε να υποθέσουμε πως το μή στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, που βρήκαμε στην δικιά μας εργασία, μπορεί να οφείλεται στον πληθυσμό της μελέτης μας και πως η μελέτη άλλου πληθυσμού μπορεί να αναδείξει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Όπως και να έχει, θα πρέπει πρώτα να πραγματοποιηθούν έρευνες σε μεγάλους πληθυσμούς ατόμων για να εξαχθεί κάποιο γενικό συμπέρασμα.

Τέλος, όσον αναφορά την διακύμανση των διαλυτών μορίων κατά την διάρκεια μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, μετά από την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τιμές κάποιου διαλυτού μορίου προσκόλλησης μεταξύ των δειγμάτων αίματος που λήφθηκαν στην αρχή και στο τέλος της κύησης μεταξύ των γυναικών που είχαν τελειόμηνο τοκετό. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως υπάρχει μεταβολή στις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (231,232). Το αποτέλεσμα μας όμως έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών που μελέτησαν τις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις συγκεκριμένες εβδομάδες της κύησης που μελετήσαμε και εμείς (197,227,229,230,233,234).

Τελειώνοντας μπορούμε να πούμε πως η σημασία των μορίων προσκόλλησης στη συνέχιση μιας επιτυχούς εγκυμοσύνης είναι σαφής. Ο προσδιορισμός των μοριακών μηχανισμών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει στην πρόγνωση των εγκυμοσύνων με υψηλό κίνδυνο απώλειας και στην καλύτερη διαχείρισή τους.

B.IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να μελετήσουμε τις μεταβολές των διαλυτών μορίων προσκόλλησης τόσο κατά την διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, όσο και στις εγκυμοσύνες που επιπλέκονται με αυτόματη αποβολή και πρόωρο τοκετό. Για τον σκοπό αυτό, ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελείται από τρεις κατηγορίες εγκύων: την πρώτη κατηγορία αποτέλεσαν οι εγκυμοσύνες που κατέληξαν σε τελειόμηνο τοκετό, στην δεύτερη κατηγορία συμπεριλάβαμε εγκυμοσύνες που κατέληξαν σε αυτόματη αποβολή και στην τρίτη συμπεριλάβαμε εγκυμοσύνες που κατέληξαν σε πρόωρο τοκετό. Στον πληθυσμό αυτόν μελετήσαμε την έκφραση των sVCAM, sICAM, sP-selectin και sE-selectin κατά το πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη εργασία που μελετά τα παραπάνω μόρια προσπαθώντας να βρει πιθανή συσχέτισή τους με μελλοντική αυτόματη αποβολή και πρόωρο τοκετό.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων θα μπορούσαν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα.

Όσον αναφορά τα sVCAM, sP-selectin και sE-selectin, πολλοί ερευνητές παρατήρησαν ανώμαλη έκφραση των μορίων αυτών σε πλακούντες από πρόωρους τοκετούς και σε προϊόντα αυτόματων αποβολών. Παρόλο λοιπόν που αυτά αποτελούν, για πολλούς ερευνητές, δείκτες της έντονης μητρικής ανοσολογικής απάντησης ή της δυσλειτουργίας της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές των διαλυτών τους μορφών στο περιφερικό αίμα, τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο, μεταξύ γυναικών που στη συνέχεια απέβαλλαν ή που γέννησαν πρόωρα και γυναικών που είχαν τελειόμηνο τοκετό. Το ίδιο παρατηρήθηκε και όσον αναφορά την έκφραση του sICAM στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο. Το γεγονός αυτό μπορεί να σημαίνει ότι τα συγκεκριμένα διαλυτά μόρια προσκόλλησης στην μητρική κυκλοφορία, στις συγκεκριμένες εβδομάδες της κύησης, μπορεί να επηρεάζονται από παράγοντες διαφορετικούς από αυτούς που οδηγούν στη διαταραγμένη μητροπλακουντιακή λειτουργία.

Αντίθετα, το sICAM-1 βρέθηκε στατιστικά αυξημένο στο δείγμα αίματος που ελήφθη κατά το δεύτερο τρίμηνο στις γυναίκες που στη συνέχεια γέννησαν πρόωρα σε σχέση με αυτές που είχαν τελειόμηνη εγκυμοσύνη. Ξέρουμε ότι το ICAM είναι παρόν στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Εκφράζεται στον πλακούντα τόσο στην κυτταροτροφοβλάστη, όσο και στην συγκυτιοτροφοβλάστη και εμφανίζει αυξημένη έκφραση σε ανώμαλη εμφύτευση, σε προεκλαμψία και σε σύνδρομο καθ'έξιν αποβολών. Κατά τον ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες έντονη έκφραση του ICAM στο χόριο, με ταυτόχρονη έντονη διήθηση λευκοκυττάρων χωρίς ενδομήτρια ή νεογνική λοίμωξη. Αυξημένα επίπεδα sICAM-1 στο αμνιακό υγρό στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχουν συσχετιστεί με ελαττωμένη διάρκεια κύησης από πολλούς ερευνητές. Επίσης, ο προσδιορισμός της έκφρασης του sICAM-1 στις εμβρυϊκές μεμβράνες και τα μονοκύτταρα του αμνιακού υγρού, έχει θεωρηθεί από κάποιους ερευνητές πολύτιμος παράγοντας για την έγκαιρη ανίχνευση της χοριοαμνιοϊδίτιδας και της πρόωρης ρήξης των υμένων.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψιν τον σημαντικό ρόλο του ICAM και τα αποτελέσματά μας, θα μπορούσαμε να πούμε πως ο προσδιορισμός της διαλυτής μορφής του ICAM στον ορό των εγκύων κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης θα μπορούσε να αποτελέσει έναν επιπλέον παράγοντα πρόβλεψης του πρόωρου τοκετού, γεγονός που θα έδινε πολύτιμο χρόνο στον ιατρό για την καλύτερη αντιμετώπισή του. Η προσέγγιση αυτή είναι εύχρηστη, καθώς για τον προσδιορισμό του sICAM απαιτούνται λίγα ml αίματος της εγκύου και δεν είναι ούτε ιδιαίτερα δαπανηρή ούτε χρονοβόρα. Βεβαίως απαιτούνται και άλλες μελέτες για την πλήρη εξακρίβωση του ρόλου του sICAM, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα μόρια προσκόλλησης όσο αναφορά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης.

Γ. ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Γ. ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Γ.Ι Περίληψη της Διατριβής στην Ελληνική

I. Παφίλης: "Διαλυτά μόρια προσκόλλησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης"

Η εγκυμοσύνη αντιπροσωπεύει μια περίοδο σημαντικής φυσιολογικής προσαρμογής. Αυτή η προσαρμογή έχει επιπτώσεις σε πολλά κύτταρα και συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού συστήματος και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Παρά την συνεχή έρευνα, οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην απώλεια του κυήματος ή σε έναν τελειόμηνο τοκετό δεν είναι ακόμα γνωστοί. Βέβαια, μερικές πτυχές της παθοφυσιολογίας του πρόωρου τοκετού και της αυτόματης αποβολής έχουν περιγραφεί από πολλούς ερευνητές.

Έτσι γνωρίζουμε σήμερα ότι μια επιτυχής εγκυμοσύνη εξαρτάται από την ομαλή εμφύτευση της βλαστοκύστης που προκύπτει μετά τη γονιμοποίηση, την ομαλή διαφοροποίηση των τροφοβλαστικών κυττάρων και την διείσδυσή τους στο φθαρτό. Η αρχική ανάπτυξη του πλακούντα είναι γνωστό ότι ρυθμίζεται από σύνθετους μηχανισμούς. Η διείσδυση του πλακούντα στο φθαρτό αρχίζει με την εισβολή των τροφοβλαστικών κυττάρων στο ενδομήτριο και στο στρώμα του και οι αλληλεπιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο και κυττάρου προς εξωκυττάρια ουσία είναι σημαντικές για τη τροφοβλαστική διείσδυση. Κάθε πρόβλημα επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, η τροφοβλαστική διείσδυση ελέγχεται από τους τροφοβλάστες και το μικροπεριβάλλον του φθαρτού και μόρια προσκόλλησης, αυξητικές ορμόνες, κυτοκίνες, παράγοντες φλεγμονής, πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας και ενδοαγγειακές πρωτεΐνες είναι γνωστό ότι περιλαμβάνονται σε αυτήν την διαδικασία. Τα μόρια προσκόλλησης εμπλέκονται τόσο στη φυσιολογική όσο και στην ανώμαλη αλληλεπίδραση των κυττάρων της τροφοβλάστης τόσο μεταξύ τους όσο και με τα κύτταρα του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας. Αγγειογενείς παράγοντες όπως τα μόρια VCAM και ICAM, που είναι αρμόδια για την πλακουντική ροή αίματος κατά την διάρκεια της εμφύτευσης της βλαστοκύστης και η P-σελεκτίνη και η E-σελεκτίνη, που διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στη

μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, έχουν προταθεί ότι είναι σημαντικοί για την επιτυχία της εγκυμοσύνης.

Επιπλέον, μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση της μητέρας προς το έμβρυο μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια του κυήματος. Τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανοσολογικής απάντησης. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν στα πρόωρα βήματα της προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα μόρια της γονιδιακής υπερικογένειας των ανοσοσφαιρινών ρυθμίζουν τα επόμενα βήματα (σταθερή προσκόλληση).

Δύο από τα μόρια προσκόλλησης (VCAM και ICAM), εκφράζονται στις επιφάνειες αιματοποιητικών και μη αιματοποιητικών κυττάρων, ιδιαίτερα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η έκφρασή τους αυξάνεται από προφλεγμονώδης κυτοκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF- α) και η ιντερφερόνη- α . Δεδομένου ότι τα μόρια VCAM και ICAM μεσολαβούν στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, και των ηωζινόφιλων κυττάρων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και επιτρέπουν στα κυκλοφορούντα λευκά αιμοσφαίρια να εισέρχονται στους φλεγμένοντες ιστούς, χρησιμοποιούνται ως δείκτες της φλεγμονής ή της καταστροφής του ιστού. Και τα δύο αυτά μόρια υπάρχουν τόσο σε διαμεμβρανικές όσο και σε διαλυτές μορφές.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) εμφανίζει αυξημένη έκφραση σε καταστάσεις ανώμαλης εμφύτευσης, όπως σε προεκλαμψία και σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Το ICAM-1 συνδέεται με το μόριο προσκόλλησης λευκοκυττάρων-1 (LFA-1) προκαλώντας αύξηση του αριθμού των βοηθητικών κυττάρων-1 (Th-1) στην περιοχή της εμφύτευσης. Αν η έκφραση των Th-1 είναι αυξημένη στην περιοχή της εμφύτευσης, η διείσδυση του πλακούντα και η ανάπτυξη του εμβρύου θέτονται σε κίνδυνο. Έτσι έχει βρεθεί ότι η έντονη παρουσία του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 στον πλακούντα μπορεί να είναι ένας πρόωρος αντιπροσωπευτικός δείκτης προσδιορισμού των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης. Κατά τον ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό έχει παρατηρηθεί έντονη έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 στο χόριο και τον φθαυτό, με ταυτόχρονη έντονη διήθηση λευκοκυττάρων χωρίς ενδομήτρια ή νεογνική μόλυνση. Αυξημένα επίπεδα sICAM-1 στο αμνιακό υγρό στο

δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχουν συσχετιστεί με ελαττωμένη διάρκεια κύησης, ενώ ο προσδιορισμός της έκφρασης του sICAM-1 στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στα μονοπύρρηνα κύτταρα του αμνιακού υγρού, έχει θεωρηθεί από κάποιους ερευνητές πολύτιμος παράγοντας για την έγκαιρη ανίχνευση της χοριοαμνιοϊδίτιδας και της πρόωρης ρήξης των υμένων .

Παρόμοια με το ICAM και το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) είναι μέλος της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσφαιρινών. Εκφράζεται έντονα στα ενεργοποιημένα από κυτοκίνες ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και σε ελάχιστο βαθμό σε μη ενεργοποιημένα επιθηλιακά κύτταρα. Μετά την ενεργοποίησή του το VCAM ελευθερώνεται από την επιφάνεια των κυττάρων σε ενεργό διαλυτή μορφή (sVCAM-1). Το VCAM είναι σημαντικό για τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στις περιοχές της φλεγμονής επειδή μεσολαβεί στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων, των μονοκυττάρων, και των ηωζινόφιλων κυττάρων στο ενδοθήλιο. Επιπλέον, έχει σημαντικό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τροφοβλαστικών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ανώμαλη έκφραση του στην τροφοβλάστη μπορεί να συνδέεται με ανώμαλες ανοσολογικές και διακυτταριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου και συνεπώς να οδηγήσει σε απώλεια της κύησης.

Η E-σελεκτίνη είναι μέλος της οικογένειας των σελεκτινών. Μεσολαβεί στην προσκόλληση των διάφορων λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετεροφίλων, των μονοκυττάρων, των ηωζινόφιλων κυττάρων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Η έκφραση της ε-σελεκτίνης προκαλείται στο ανθρώπινο ενδοθήλιο σε απάντηση στις κυτοκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 και ο TNF- α .

Η P-σελεκτίνη είναι μόριο προσκόλλησης που παίζει ρόλο στην αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με το επιθηλίο. Η P-σελεκτίνη εκφράζεται, σύμφωνα με τις υπάρχουσες έρευνες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην μητρική επιφάνεια του πλακούντα, προκαλώντας τη μετανάστευση βοηθητικών T1-κυττάρων (Th1) προς την επιφάνεια αυτή. Δεδομένου ότι η υπεροχή των αντιφλεγμονωδών Th2 κυτοκινών έναντι των προφλεγμονωδών Th1 στην έμβryo-μητρική επιφάνεια υποστηρίζει τη συντήρηση της εγκυμοσύνης, η επικράτηση μιας απάντησης του τύπου Th1 φαίνεται πως θέτει σε κίνδυνο την συνέχιση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η

P-σελεκτίνη είναι παρόν στα αιμοπετάλια και διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων και την διαδικασία πήξης του αίματος. Η P-σελεκτίνη είναι ένα συστατικό της μεμβράνης των κοκκίων-α των αιμοπεταλίων που εκφράζεται στην μεμβράνη επιφάνειας των αιμοπεταλίων μόνο μετά από την έκκριση των κοκκίων-α. Όταν ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια, η P-σελεκτίνη ανακατανέμεται γρήγορα από τη μεμβράνη των κοκκίων-α στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Αυτή η αλλαγή στην έκφραση της P-σελεκτίνης είναι γνωστή σαν δείκτης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Αν και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι απόλυτα γνωστός, μια από τις προτεινόμενες αιτίες της απώλειας του κυήματος είναι η θρόμβωση στην μητροπλακουντική μονάδα και η P-σελεκτίνη μπορεί να συνδέεται με αυτό.

Επειδή λοιπόν πολλά από τα μόρια προσκόλλησης φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή ανάπτυξη μιας εγκυμοσύνης, η μελέτη των μορίων προσκόλλησης σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται με αυτόματη αποβολή και πρόωρο τοκετό θα μπορούσε να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διευκρίνιση της παθοφυσιολογίας των καταστάσεων αυτών. Λόγω του σημαντικού ρόλου που έχουν τα μόρια προσκόλλησης τόσο στο στάδιο της εμφύτευσης της βλαστοκύστης και της ανάπτυξης του πλακούντα όσο και στις ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου, υποθέσαμε ότι η ανώμαλη ανάπτυξη της τροφοβλάστης, ή η ανώμαλη μητρική ανοσολογική απάντηση μπορεί να οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση, την παραγωγή, και την έκκριση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Αν κάτι τέτοιο συμβαίνει, αυτό μπορεί ενδεχομένως να χρησιμεύσει ως ένας πρόωρος αιματολογικός δείκτης όσον αναφορά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης.

Για να διαπιστώσουμε αν η υπόθεση αυτή είναι αληθής ή όχι, μελετήσαμε τις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορφών των ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης στο αίμα εγκύων που είχαν τελειόμηνο τοκετό, γυναικών που γέννησαν πρόωρα και γυναικών που υπέστησαν αυτόματη αποβολή. Ενώ διάφορες μελέτες έχουν ερευνήσει τα επίπεδα και το ρόλο των μορίων προσκόλλησης στην εγκυμοσύνη, αυτή είναι η πρώτη προσπάθεια που γίνεται όσον αναφορά την αξιολόγηση των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης στην αυτόματη αποβολή και τον πρόωρο τοκετό.

Συμπεριλάβαμε εξήντα τέσσερις γυναίκες στη μελέτη μας και έγινε λήψη αίματος από τις γυναίκες αυτές τρεις φορές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Μία κατά το πρώτο τρίμηνο, μία κατά το δεύτερο και μία κατά το τρίτο τρίμηνο. Τα επίπεδα των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης στον ορό των γυναικών αυτών καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ELISA. Δεκαοχτώ από τις γυναίκες της μελέτης μας απέβαλαν και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης ΑΑ, δεκαπέντε γέννησαν πρόωρα και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης ΠΤ και τριάντα μια γυναίκες γέννησαν μετά την 36^η εβδομάδα της κύησης και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης ΤΤ.

Όταν εξετάσαμε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στο πρώτο τρίμηνο και της έκβασης της εγκυμοσύνης διαπιστώσαμε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης των γυναικών που στη συνέχεια απέβαλαν και αυτών που είχαν έναν τελειόμηνο τοκετό. Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις των διαλυτών μορίων προσκόλλησης των γυναικών που στη συνέχεια γέννησαν πρόωρα και αυτών που είχαν έναν τελειόμηνο τοκετό. Ειδικότερα, οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης ΤΤ, κατά το πρώτο τρίμηνο, ήταν $591,35 \pm 143,35$ ng/ml, $271,19 \pm 39,19$ ng/ml, $56,93 \pm 14,93$ ng/ml και $33,06 \pm 10,94$ ng/ml αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης ΑΑ ήταν $554,88 \pm 124,12$ ng/ml, $270,78 \pm 35,78$ ng/ml, $56,71 \pm 13,77$ ng/ml και $33,11 \pm 8,11$ ng/ml αντίστοιχα και οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης ΠΤ ήταν $560,73 \pm 124,27$ ng/ml, $269,33 \pm 39,33$ ng/ml, $54,8 \pm 12,8$ ng/ml και $32,6 \pm 7,6$ ng/ml αντίστοιχα.

Ενδιαφέρον είχε η ανακάλυψή μας πως η συγκέντρωση του sICAM-1 ήταν ιδιαίτερα αυξημένη κατά το δεύτερο τρίμηνο στον ορό των γυναικών που στην συνέχεια γέννησαν πρόωρα, σε σχέση με αυτή των γυναικών που είχαν τελειόμηνο τοκετό. Πραγματικά, η συγκέντρωση του sICAM-1 κατά το δεύτερο τρίμηνο στην ομάδα μελέτης ΠΤ ήταν $381,13 \pm 21,13$ ng/ml ενώ η συγκέντρωση του ίδιο μορίου κατά το ίδιο χρονικό διάστημα στην ομάδα

μελέτης TT ήταν $268,51 \pm 21,49 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,01$). Αντίθετα δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αναφορά τις συγκεντρώσεις των υπόλοιπων υπό μελέτη μορίων κατά το δεύτερο τρίμηνο ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης μας. Αναλυτικά, οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης TT κατά το δεύτερο τρίμηνο ήταν $527,61 \pm 23,39 \text{ ng/ml}$, $55,48 \pm 14,48 \text{ ng/ml}$ και $38,41 \pm 4,59 \text{ ng/ml}$ αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης ΠΤ ήταν $528,53 \pm 35,47 \text{ ng/ml}$, $54 \pm 13 \text{ ng/ml}$ και $38,46 \pm 3,54 \text{ ng/ml}$ αντίστοιχα.

Τέλος, όσον αναφορά την διακύμανση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν βρήκαμε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις συγκεντρώσεις των υπό μελέτη μορίων στο πρώτο και στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης, εύρημα που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Συγκεκριμένα, οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin και sE-selectin στην ομάδα μελέτης ΤΠ ήταν $591,35 \pm 143,35 \text{ ng/ml}$, $271,19 \pm 39,19 \text{ ng/ml}$, $56,93 \pm 14,93 \text{ ng/ml}$ και $33,06 \pm 10,94 \text{ ng/ml}$ αντίστοιχα κατά το πρώτο τρίμηνο και $634,48 \pm 67,48 \text{ ng/ml}$, $276,58 \pm 34,42 \text{ ng/ml}$, $79,83 \pm 3,17 \text{ ng/ml}$ και $55,25 \pm 4,25 \text{ ng/ml}$ αντίστοιχα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας ερεύνησε την διακύμανση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και προσπάθησε να προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ της διακύμανσης των μορίων αυτών με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Τα προαναφερθέντα συμπεράσματα σχετικά με την έκφραση του sICAM-1 στα δείγματα αίματος που λήφθηκαν κατά το δεύτερο τρίμηνο, μας επιτρέπουν να υποστηρίξουμε πως η αυξημένη συγκέντρωση του μορίου αυτού στο περιφερικό αίμα μπορεί να είναι ένας πρόωρος αντιπροσωπευτικός δείκτης προσδιορισμού των ασθενών που είναι επιρρεπείς σε πρόωρο τοκετό. Φυσικά, περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα αυτά και να εξαχθεί ένα γενικό συμπέρασμα. Όμως δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η πρόοδος της τεχνολογίας και της επιστήμης θα βοηθήσουν μελλοντικά στην καλύτερη κατανόηση και πρόβλεψη της αυτόματης αποβολής και του πρόωρου τοκετού.

Γ.II. EXTENSIVE SUMMARY

I.Pafilis :”Soluble adhesive molecules in pregnancy”.

Pregnancy represents a naturally occurring period of significant physiologic adaptation. This adaptation affects many cells and organ systems, including the vascular system and endothelial function. Despite the research, the exact mechanisms leading to a full-term delivery or to the failure of pregnancy are not yet known. However, some of the processes involved in preterm labour and miscarriage have been described.

A successful pregnancy depends on the implantation and differentiation of trophoblastic cells and implantation of the blastocyst, which occurs following fertilization. The early placental development is known to be regulated by complex mechanisms. Placental implantation begins with the invasion of extraembryonic trophoblastic cells in the endometrium and its stroma, and cell-cell and cell-matrix interactions have been shown to be important in the invasion and migration of trophoblast cells. Any molecular communication problem arising during this development process will endanger the success of the pregnancy. Furthermore, trophoblast invasion and migration through the uterine wall is mediated by molecular and cellular interactions. These interactions are controlled by the trophoblasts and the maternal microenvironment and cell adhesion molecules, extracellular matrix proteins, growth hormones, cytokines, hormones, inflammatory factors, extracellular matrix proteinases, and endovascular invasion elements are known to be involved in this process. During these processes, cell adhesion molecules were implicated in normal and abnormal interaction of trophoblast-endometrium and trophoblast-trophoblast. Angiogenic factors (VCAM, ICAM), which are responsible for placental blood flow during implantation of the blastocyst and P-selectin and E-selectin, which play roles in cell migration and differentiation, have been suggested to be important for the success of a pregnancy.

Moreover, the abnormal immunological interactions between the mother and the fetus have been implicated for the failure of the pregnancy. Adhesive molecules play an important role in the immunity process. The

selectins mediate the early steps of leukocyte adhesion to activated endothelial cell, while the immunoglobulin gene superfamily regulates the subsequent steps (firm adhesion).

Two of the adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1), are expressed on hematopoietic and non hematopoietic cell surfaces, particularly on endothelial cells and are induced or upregulated by proinflammatory cytokines (e.g., interleukin (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon- α). As they mediate the adhesion of lymphocytes, monocytes, and eosinophils on activated endothelium they enable circulating white cells to enter inflamed tissues and thus, they are used as markers of inflammation or tissue damage. Both molecules exist in transmembrane and soluble forms.

Intracellular adhesion molecule 1 is increased with abnormal implantation such as in preeclampsia or growth restriction. ICAM-1-mediated cell adhesion occurs by binding of integrins LFA-1 (leukocyte adhesion molecule- 1). Cross talk between ICAM-1 and its ligand LFA-1 leads to increased numbers of abortogenic Th-1 cytokine-expressing cells at the implantation site. If the T helper-1 (Th-1) cytokine profile is predominant, embryo development and placental growth is damaged. In relation to these findings, the presence of ICAM-1 in placental endothelial cells may be an early representative marker to identify patients who may be prone to having an abnormal pregnancy. ICAM-1 expression is found to be elevated in the human choriodecidua, with leukocyte infiltration in preterm deliveries without intrauterine or neonate infection. Increased circulating sICAM-1 levels in midtrimester amniotic fluid have been related to a shortened length of gestation at delivery, while determination of sICAM-1, expressed on fetal membranes and mononuclear cells of amniotic fluid, has been considered a valuable biomarker for early detection of acute chorioamnionitis and the possibility of premature rupture of membranes.

Similar to ICAM, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) is known to be a vascular cell adhesion molecule and is a member of the immunoglobulin supergene family. It is expressed at high levels on cytokine-stimulated vascular endothelial cells and at minimal levels on unstimulated endothelial cells. Following activation, VCAM-1 is released from the cell surface in an active soluble form (sVCAM-1). VCAM-1 is important for

recruiting leukocytes to sites of inflammation because it mediates the adhesion of lymphocytes, monocytes, and eosinophils to endothelium. Moreover, VCAM-1 is an important molecule in trophoblast endothelial cell interactions. The abnormal expression of VCAM-1 in the extravillous trophoblast may be associated with abnormal immunological and cell-cell interactions between the mother and the developing fetus and consequently lead to preterm labor and delivery.

E-selectin is a member of the selectin family. It mediates the adhesion of various leukocytes, including neutrophils, monocytes, eosinophils and natural killer cells to activated endothelium. The expression of E-selectin is induced in human endothelium in response to cytokines such as interleukin-1 and tumor necrosis factor.

P-selectin is a kind of cellular adhesion molecule involved in leukocyte-endothelial adhesion. During pregnancy, selectins are reportedly expressed at the fetal-maternal interface and P-selectin stimulates Th1 migration into the fetal-maternal interface. Since predominance of anti-inflammatory Th2 cytokines over pro-inflammatory Th1 cytokines at the fetal-maternal interface would support maintenance of pregnancy, the prevalence of a Th1-type response hampers fetus survival. In addition, P-selectin is present on platelets and plays an important role in the adhesion of platelets with procoagulant activity. P-selectin is a component of the alpha-granule membrane of resting platelets that is only expressed on the platelet surface membrane after alpha-granule secretion. When platelets are stimulated, P-selectin is rapidly redistributed from the alpha-granule membrane to the platelet surface. This change in P-selectin expression on platelets is known to be a marker of platelet activation. Although the pathophysiological mechanism is not clearly known, one of the proposed causes of pregnancy failure is uteroplacental thrombosis and P-selectin may be associated with this.

Hence as many adhesion molecules are known to be effective in the normal development of a pregnancy, the analysis of adhesion molecules in spontaneous abortions and preterm labour will provide useful information for clarifying the physiopathology of these conditions. In as much as adhesion molecules might have an important role in the process of implantation and placentation and the immunological interactions between the mother and the

fetus, we hypothesized that abnormal implantation of the conceptus, or abnormal maternity immunological response might result in altered expression, production, and secretion of soluble adhesion molecules. Furthermore, if the levels of serum adhesive molecules are indeed altered in early stage of pregnancy, this manifestation may possibly serve as an early serum marker for pregnancy vitality.

For evaluation of this hypothesis, we conducted a prospective case control study in which the serum levels of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin and sP-selectin were determined and compared between women with full-term deliveries, idiopathic preterm labours and miscarriages. While several studies investigated the levels and role of adhesive molecules in pregnancy, this is the first attempt at the evaluation of their soluble forms in failed pregnancy and preterm labour.

We recruited sixty four women in our study. Blood sample was obtained from these women during the first, the second and third trimester of their pregnancy and the serum levels of the adhesive molecules were determined using the ELISA method. Eighteen of our study's women had a miscarriage; fifteen went into spontaneous preterm labour and thirty-one women delivered after 36 weeks of gestation.

When we examined the relation between the expression of the soluble adhesions molecules in the first trimester and the pregnancy outcome we found that there was no difference in women who subsequently had a miscarriage or a preterm labour to those who had a full-term delivery. Particularly, in the samples taken from those patients who subsequently had a term labour the mean concentrations of sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin and sE-selectin were 591.35 ± 143.35 ng/ml, 271.19 ± 39.19 ng/ml, 56.93 ± 14.93 ng/ml and 33.06 ± 10.94 ng/ml respectively. In the samples taken from those patients who subsequently had a miscarriage the mean concentrations of sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin and sE-selectin were 554.88 ± 124.12 ng/ml, 270.78 ± 35.78 ng/ml, 56.71 ± 13.77 ng/ml and 33.11 ± 8.11 ng/ml respectively. In the samples taken from those patients who subsequently had a preterm labour the mean concentrations of sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin and sE-selectin were 560.73 ± 124.27 ng/ml, 269.33 ± 39.33 ng/ml, 54.8 ± 12.8 ng/ml and 32.6 ± 7.6 ng/ml respectively.

Very interesting was our finding that sICAM-1, during the second trimester, was up regulated in the peripheral blood among women who subsequently had a spontaneous preterm delivery compared to those that had a term delivery in our group of study. Hence, regarding serum levels of the adhesive molecules during the second trimester of the pregnancy, we found a statistically significant difference only for sICAM-1 ($p < 0,01$) since its level was 268.51 ± 21.49 ng/ml in the group of women who subsequently had a full term delivery comparing to 381.13 ± 21.13 ng/ml in the group of women who subsequently had a preterm delivery. No statistically significant difference was found regarding sVCAM-1, sP-selectin and sE-selectin (527.61 ± 23.39 ng/ml, 55.48 ± 14.48 ng/ml and 38.41 ± 4.59 ng/ml in the group of women who subsequently had a full term delivery, respectively, comparing to 528.53 ± 35.47 ng/ml, 54 ± 13 ng/ml and 38.46 ± 3.54 ng/ml in the group of women who subsequently had a preterm delivery, respectively).

Finally, we found no statistically significant difference in the alteration of the serum adhesive molecules during the normal pregnancy and this finding is in agreement with the results of other studies. Particularly, the mean concentrations of sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin and sE-selectin in the group of women who had a full term delivery were 591.35 ± 143.35 ng/ml, 271.19 ± 39.19 ng/ml, 56.93 ± 14.93 ng/ml and 33.06 ± 10.94 ng/ml respectively in the first trimester, comparing to 634.48 ± 67.48 ng/ml, $276,58 \pm 34,42$ ng/ml, 79.83 ± 3.17 ng/ml and 55.25 ± 4.25 ng/ml respectively during the last trimester of the pregnancy.

In conclusion, our study demonstrated how the soluble adhesive molecules change in pregnancy and tried to describe the correlation between the alterations of these molecules with the pregnancy outcome. The abovementioned findings regarding sICAM-1 expression in the second trimester blood sample, permit us to adopt that sICAM-1 up regulation may be an early representative marker to identify patients who may be prone to having a preterm labour.

Of course more studies are needed in order to evaluate these findings and to reach a general conclusion. There is no doubt that more clues to the understating and prediction of miscarriage and preterm labour will be provided

as improved technology and advanced laboratory science will be applied in this field.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tortora GJ., Reynolds S. Principles of human anatomy. Publisher: John Wiley. 2002.
2. Σάββα ΠΑ. Επίτομη Ανατομική του ανθρώπου και Άτλας. Εκδ. Αφοί Κυριακίδη. 1980.
3. Young B, Heath JW. Wheater's Functional Histology. Publisher: Churchill Livingstone 4^η έκδοση.
4. Silverstein. Human Anatomy and Physiology. Publisher: Churchill livingstone. 1980.
5. Verralls S, Livingstone C. Anatomy and Physiology applied to ostetrics. Springer publishing company. 3^η έκδοση.
6. Guyton. Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. 3^η έκδοση.
7. Mariab E. Essentials of Human Anatomy and Physiology. Publisher: Benjamin Cummings. 6^η έκδοση.
8. Martini. Fundamentals of Anatomy and Physiology. Publisher: Benjamin Cummings. 5^η έκδοση.
9. Sadler TW. Langman S. Medical Embryology. Publisher: Uppincott Williams & Wilkins . 7^η έκδοση.
10. Larsen W. Human Embryology. Publisher: Uppincott Williams & Wilkins 2^η έκδοση.
11. Κρεατσάς Γ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Εκδόσεις Πασχαλίδη 1998.
12. Λώλης Δ. Γυναικολογία και Μαιευτική. Εκδόσεις Παρισιάνου 1995.
13. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. Hum Reprod 2005, (20): 3008-3011.
14. Zinaman MJ, Clegg DE, Brown CC, O'Connor J and Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996, 65: 503–509.
15. Elish NJ, Saboda K, O'Connor JO, Nasca PC, Stanek EJ and Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. Hum Reprod 1996, 11: 406–412.
16. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996, 11: 1–24.

17. Byrne JL and Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994, 37:693–704.
18. Simpson JL. Genes, chromosomes and reproductive failure. *Fertil Steril* 1980, 33:107–116.
19. Simpson JL, Meyers CM, Martin AO et al. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989, 51:811–814.
20. Ohno M, Maeda T and Matsunobu A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstet Gynecol* 1991, 77:394–398.
21. Patton PE. Anatomic uterine defects. *Clin Obstet Gynecol* 1994, 37:705–721.
22. O’Leary JL and O’Leary JA. Rudimentary horn pregnancy. *Obstet Gynecol* 1963, 22:371–375.
23. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystine P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, 61:1157–1160.
24. V.C. Buttram VC. Muellerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983, 40:159–163.
25. Blum M. Prevention of spontaneous abortion by cervical suture of the malformed uterus. *Int Surg* 1977, 62: 213–215.
26. Musich JR and Behrman SJ. Obstetric outcome before and after metroplasty in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 1978, 52:63–68.
27. Porcu G, Cravello L, D’Ercole Cet al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000, 88:81–84.
28. Valle RF and Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158:1459–1470.
29. Berger MJ and Goldstein DP. Impaired reproductive performance in DES-exposed women. *Obstet Gynecol* 1980, 55:25–27.
30. Kaufman RH, Adam E, Binder GL and Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137: 299–308.

31. Buttram V and Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981, 36: 433–447.
32. Vanrell JA. Alteraciones anatómicas uterinas del útero como causa de infertilidad. In: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. *Fertilidad y esterilidad humanas*. 1a editors. Barcelona: Masson-Salvat, 1992. p. 429–51.
33. Hasegawa I, Takakuwa K and Tanaka K. The roles of oligomenorrhoea and fetal chromosomal abnormalities in spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1996, 11: 2304–2305.
34. Fritz MA. Inadequate luteal function and recurrent abortion: diagnosis and treatment of luteal phase deficiency. *Semin Reprod Endocrinol* 1988, 6:129–143.
35. Sagle M, Bishop K, Ridley N et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988, 297:1027–1028.
36. Regan L, Owen EJ and Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990, 336:1141–1144.
37. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM and Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998, 69: 682–690.
38. Rossen B, Miodovnick M, Combs CA, Khoury J and Siddiqi TA. Preconception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991, 77: 846–849.
39. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U and Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant, antithromboplastin. *Acta Med Scand* 1975, 197: 153–159.
40. Branch DW. Immunological disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987, 30: 295–311.
41. Rai R and Regan L. Antiphospholipid antibodies, infertility and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997, 9:279–282.
42. Simpson JL, Carson SA, Chesney C et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: a prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. *Fertil Steril* 1998, 69:814–820.
43. Vermeylen J and Arnout J. Is the antiphospholipid syndrome caused by antibodies directed against physiologically relevant phospholipid–protein complexes? *J Lab Clin Med* 1992, 120:10–12.

44. Branch DW, Silver R, Perangelli S, Van Leeuwen I and Harris EN. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1997, 89:549–555.
45. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC and Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992, (80): 614–620.
46. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: 10 years on. *Lancet* 1993, 342:341–344.
47. Rand JH, Xiao-Xuan W, Andree HAM et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid–antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997, 337: 154–160.
48. Weschler B, Huong Du LT and Piette JC. Is there a role for antithrombotic therapy in the prevention of pregnancy loss? *Haemostasis* 1999, 29 Suppl. S1:112–120.
49. Domínguez-Rojas V, Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P and Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol* 1994, 10: 665–668.
50. Mills JL, Holmes LB, Aarons JH et al. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation. *JAMA* 1993, 269:593–597.
51. Wethersbee PS and Lodge JR. Caffeine: its direct and indirect influence on reproduction. *J Reprod Med* 1977, 19:55–63.
52. Anton AH. Catecholamines during pregnancy and their effects on the fetus. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1979, 5:110–125.
53. Harlap S and Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortion in the first and second trimester. *Lancet* 1980, 2:173–176.
54. Brent RL and Beckmann DA. The contribution of environmental teratogens to embryonic and fetal loss. *Clin Obstet Gynecol* 1994, 37: 646–670.
55. Abel EL. Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol*. 1997, 32: 211–219.
56. Anokute CC. Epidemiology of spontaneous abortion: the effects of alcohol consumption and cigarette smoking. *J Nat Med Assoc* 1986, 78:771–775.
57. Parazzini F, Tozzi L, Chatenoud L, Restelli S, Luchini L and La Vecchia C. Alcohol and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1994, 9:1950–1953.

58. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH and Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985, 313:666–669.
59. Woods JR, Plessinger MA and Clark KE. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *JAMA* 1987, 257: 957–961.
60. Lederman RP, Lederman E, Work BA and McCann DS, The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines and plasma cortisol to progress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978, 132: 495–500.
61. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990 336:673–675.
62. Regan LA. A prospective study of spontaneous abortion. In: Beard RW, Sharp F, editors. *Early pregnancy loss: mechanism and treatment*. RCOG 1988, p. 23–37.
63. Levin AA, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG and Ryan KJ. Association of induced abortion with subsequent pregnancy loss. *JAMA* 1980, 243: 2495–2499.
64. Hogue CJR , Cates W and Tietze C. The effects of induced abortion on subsequent reproduction. *Epidemiol Rev* 1982, 4:66–94.
65. Berry CM, Brambati B, Eskes TK et al. The Euro-Team Pregnancy (ETEP) protocol for recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995, 10:1516–1520.
66. Abdullah HI, Burton G, Kirkland A et al., Age, pregnancy, and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Hum Reprod* 1993, 8:1512–1517.
67. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1986, 41:726–742.
68. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:1279–82.
69. Forna F, Gülmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, (1):CD001993.
70. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss, 2006, Green-top Guideline No. 25
71. Graziosi GC, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss – a systematic review. *Int J Gynecol Obstet* 2004, 86:337–46.
72. Jurkovic D. Modern management of miscarriage: is there a place for non-surgical treatment? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 11: 161–3.

73. Blohm F, Hahlin M, Nielsen S, Milsom I. Fertility after a randomised trial of spontaneous abortion managed by surgical evacuation or expectant treatment. *Lancet* 1997,349:995.
74. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002, 360: 1489–97.
75. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Health EStats*. Hyattsville, MD, 2006. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>. (accessed July 15, 2007).
76. McCormick, MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985, 312: 82–90.
77. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991, 77: 343–47.
78. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175: 1317–24.
79. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007, 92: F11–14.
80. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003, 327: 313.
81. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003, 133: 1737S–40S.
82. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992, 56: 365–70.
83. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996, 275: 1127–28.
84. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goepfert A, Hauth JC. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195: 792–96.
85. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006, 113: 17–42.
86. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, 94: 5–11.

87. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007, 109: 309–13.
88. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008, 337: a1284.
89. Farley TA, Mason K, Rice J, Habel JD, Scribner R, Cohen DA. The relationship between the neighbourhood environment and adverse birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, 20: 188–200.
90. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000, 5: 231–41.
91. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000, 342: 1500–07.
92. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2006, 113: 17–42.
93. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Conner M, Goepfert AR. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193: 739–45.
94. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173: 1231–35.
95. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis* 1997, 24: 353–60.
96. Sweet RL, Landers DL, Walker C, et al. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156: 824–33.
97. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH, et al. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birth weight. *Genitourin Med* 1993, 69: 98–101.
98. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005, 32: 523–59.
99. Andrews WW, Copper RL, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, DuBard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early, spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000, 95: 222–26.

100. Leitch H, Brumbauer M, Kaider A, et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181: 1465–72.
101. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, et al. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172: 1097–103.
102. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192: S36–46.
103. Tu FF, Goldenberg RL. Prenatal plasma matrix metalloproteinase–9 (MMP-9) levels as predictors of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998, 92: 446–49.
104. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol* 2003, 30: 701–33.
105. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol* 2001, 97: 225–28.
106. López Bernal A, Europe-Finner GN, Phaneuf S, Watson SP: Preterm labour: a pharmacological challenge. *Trends Pharmacol Sci* 1995, 16:129.
107. Mesiano S: Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2004, 11:193.
108. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR: Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 2001, 7:875.
109. Condon JC, Hardy DB, Kovaric K, Mendelson CR: Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappa B may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 2006, 20:764.
110. Chapman NR, Kennelly MM, Harper KA, Europe-Finner GN, Robson SC: Examining the spatio-temporal expression of mRNA encoding the membrane-bound progesterone receptor alpha isoform in human cervix and myometrium during pregnancy and labour. *Mol Hum Reprod* 2006, 12:19.
111. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S: Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004352.
112. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003927.

113. Phaneuf S, Asboth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A: Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171:1627.
114. Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology. *An Rev Biochem* 1991, 60: 155-90.
115. Saiki I. Inhibition of tumor cell adhesion and metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993,20(3):363-72.
116. Pullman WE, Bodmer WF. Cloning and characterization of a gene that regulates cell adhesion. *Nature* 1992, 356: 529-532.
117. Weyant MJ, Carothers AM, Bertagnolli ME et al. Colon cancer chemoprotective drugs modulate integrin mediated signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2000, 6(3):949-956.
118. Zheng DQ, Woodard AS, Fornaro M et al. Prostatic carcinoma cell migration via $\alpha v \beta 3$ integrin is modulated by a focal adhesion kinase pathway. *Cancer Res* 1999, 59(7):1655-1664.
119. Coman DR. Decreased mutual adhesiveness, property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 1994, 4:625-629.
120. Albelda SM. Biology of Disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. *Lab Invest* 1993, 68: 4-17.
121. Pignatelli M, Bodmer WF. Genetics and biochemistry of collagen binding-triggered glandular differentiation in a human colon carcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85, 5561-5.
122. Takeichi M. Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis., *Curro Opin. Cell Biol* 1993, 5: 806-11.
123. Pignatelli M, Gilligan CJ. Transforming growth factor beta in gastrointestinal neoplasia, wound healing and immune response. *Bailliers Clin. Gastroenterol.* 1996,10(1) :65-81.
124. Newman W, Beall DB, Carson CW, et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993, 150: 633-654.
125. Ysujisaki M, Imai K, Hirata H, et al. Detection of circulating intercellular adhesion molecule 1 antigen in malignant diseases. *Clin Exp Immunol* 1991, 85:3 8.
126. Arcangelis, A.D. Integrins and ECM functions, role in vertebrate development. *Trends Genet.* 2000, 16: 389–395.

127. Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69: 11-25.
128. Staaz WD, Fok KF, Zutter MM, Adams SP, Rodriguez BA, Santoro SA. Identification of tetrapeptide recognition sequence for the $\alpha 2\beta 1$ integrin in collagen. *J Biol Chem* 1991, 266: 7363–7367.
129. Kirchhofer D, Languino LR, Ruoslahti E, Pierschbacher M.D. $\alpha 2\beta 1$ integrins from different cell types show different binding specificities. *J Biol Chem* 1990, 265: 615–618.
130. Shaw LM, Messier JM, Mercurio AM. The activation dependent adhesion of macrophages to laminin involves cytoskeletal anchoring and phosphorylation of the $\alpha 6\beta 1$ integrin. *J Cell Biol* 1990, 110: 2167–2174.
131. Grzesiak JJ, Davis GE, Kirchhofer D, Pierschbacher M.D. Regulation of $\alpha 2\beta 1$ -mediated fibroblast migration on type I collagen by shifts in the concentrations of extracellular Mg^{2+} and Ca^{2+} . *J Cell Biol* 1992, 117: 1109–1117.
132. Elices MJ, Hemler ME. The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 86:9906-9910.
133. Masek Z, Maruna P, Schreiber V. Acute phase proteins. *Sb Lek* 1995, 96 (4):451-454.
134. Rostagno C, Felici M, Gensimn GF. Hemostatic vascular interactions in the pathogenesis and the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Ann Hal Med Int* 1994, 9 (4):236-42.
135. Nakae H, Endo S, Inada K, Takakuwa T, Kasai T. Changes in adhesion molecule levels in sepsis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996, 91(3):329-38.
136. Remmuzzi G, Zoja C, Bertani J. Glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993, 2(3): 465-474.
137. Damjanovich L, Albelda SM, Mente SA et al. The distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1992, 6:197-206.
138. Hanby AM, Gillett CE, Pignatelli M, Stamp GW. Beta 1 and beta 4 integrin expression in methacarn and formalin fixed material from insitu ductal carcinoma of the breast. *J Pathol* 1993, 171: 257-262.
139. Stallmach A, Lampe BV, Matthes H et al. Diminished expression of integrin adhesion molecules on human colonic epithelial cells during the benign to malignant tumor transformation. *Gut* 1992, 33:342-346.

140. Pignatelli M Integrins, cadherins, and catenins: molecular cross-talk in cancer cells. *J Pathol* 1998, 186(1):1-2.
141. Caveda L, Martin-Padura I, Navarro P, Breviario F, Corada M, Gulino D, Lampugnani MG, Dejana E. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin (cadherin-5/VE-cadherin). *J Clin Invest* 1996, Aug 15: 98 (4):886-93.
142. Natt E, Magenis RE, Zimmer J, Mansouri A, Scherer G. Regional assignment of the human loci for uvomorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1989, 50(2-3):145-8.
143. Ozawa M, Nuruki K, Toyoyama H, Ohi Y. Cloning of an alternative form of plakoglobin (gamma-catenin) lacking the fourth armadillo repeat. *J Biochem.* 1995,118(4):836-40.
144. Gumbiner BM. Breaking through the tight junction barrier. *J Cell Biol* 1993, 123(6 Pt 2):1631-3.
145. Gumbiner BM, McCreia PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. *J Cell Sci Suppl* 1993,17:155-8.
146. Natt E, Magenis RE, Zimmer J, Mansouri A, Scherer G. Regional assignment of the human loci for uvomorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1989,50:145-148.
147. Ochiai A, Akimoto S, Kanai Y, Shibata T, Oyama T, Hirohashi S. c-erbB-2 gene product associates with catenins in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994,205(1):73-8.
148. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Müller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science.* 1993,262(5140):1731-4.
149. Hunkapiller T, Hood L. Diversity of the immunoglobulin gene superfamily. *Adv Immunol.* 1989,44:1-63.
150. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988,319(9):525-32.
151. Jothy S. D44 and its partners in metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2003, 20(3):195-201.
152. Jin L, Hemperly JJ, Lloyd RV. Expression of neural cell adhesion molecule in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 1991,138(4):961-9.

153. Akin E, Aversa J, Steere AC. Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment-resistant Lyme arthritis. *Infect Immun* 2001, 69(3):1774-80.
154. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993,91(2):379-87.
155. Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A. Adhesion molecules and lung cancer. *Exp Oncol* 2003, 25:16-21.
156. Krause T, Turner GA. Are selectins involved in metastasis? *Clin Exp Metastasis* 1999,17(3):183-92.
157. Seiter S, Arch R, Reber S, Komitowski D, Hofmann M, Ponta H, Herrlich P, Matzku S, Zöller M. Prevention of tumor metastasis formation by anti-variant CD44. *J Exp Med* 1993,177(2):443-55.
158. Kanke M, Fujii M, Kameyama K, Kanzaki J, Tokumaru Y, Imanishi Y, Tomita T, Matsumura Y. Clinicopathological significance of expression of CD44 variants in head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2000,91(4):410-5.
159. Marhaba R, Klingbeil P, Nuebel T, Nazarenko I, Buechler MW, Zoeller M. CD44 and EpCAM: cancer-initiating cell markers. *Curr Mol Med* 2008,8(8):784-804.
160. Cywes C, Stamenkovic I, Wessels MR. CD44 as a receptor for colonization of the pharynx by group A Streptococcus. *J Clin Invest* 2000,106(8):995-1002.
161. Haynes BF, Hale LP, Patton KL, Martin ME, McCallum RM. Measurement of an adhesion molecule as an indicator of inflammatory disease activity. Up-regulation of the receptor for hyaluronate (CD44) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991,34(11):1434-43.
162. Seiter S, Arch R, Reber S, Komitowski D, Hofmann M, Ponta H, Herrlich P, Matzku S, Zöller M. Prevention of tumor metastasis formation by anti-variant CD44. *J Exp Med* 1993,177(2):443-55.
163. Woodman AC, Sugiyama M, Yoshida K, Sugino T, Borgya A, Goodison S, Matsumura Y, Tarin D. Analysis of anomalous CD44 gene expression in human breast, bladder, and colon cancer and correlation of observed mRNA and protein isoforms. *Am J Pathol* 1996,149(5):1519-30.
164. Matsumura Y, Hanbury D, Smith J, Tarin D. Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cells. *BMJ*. 1994,308(6929):619-24.
165. Sueoka K, Shiokawa S, Toyohiko M, Kuji N, Tanaka M, Yoshimura Y. Integrins and reproductive physiology; expression and modulation in

fertilization, embryogenesis and implantation. *Fertil. Steril* 1997, 67 (5): 799–811.

166. Bowen JA, Hunt JS. The role of integrins in reproduction. *Proc. Soc. Exp. Biol Med* 2000, 223: 331–343.

167. Fazleabas AT, Bell SC, Flemming A, Sun J, Lessey BA. Distribution of integrins and the extracellular matrix proteins in the baboon endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod* 1997, 56: 348–356.

168. Reddy KVR, Meherji PK. Integrin cell adhesion molecules in endometrium of fertile and infertile women throughout menstrual cycle. *Ind J Exp Biol* 1999, 37: 323–331.

169. Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA, Riben M, Harris JE, Chwalisz K. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception and infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996, 35: 195–204.

170. Bischof P, Redard M, Gindre P, Campagna A. Localization of $\alpha 2$, $\alpha 5$ and $\alpha 6$ integrin subunits in human endometrium, deciduas and trophoblast. *Eur J Obstet Gynecol* 1993, 51: 217–226.

171. Reddy KVR, Sadhana G, Meherji PK. Expression of integrin receptors on peripheral lymphocytes: correlation with endometrial receptivity. *Am J Reprod Immunol* 2001, 46: 188–195.

172. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, Tsanou E, Bakogiannis A, Dassopoulos G, Charalabopoulos K. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy. *Cell Tissue Res* 2007, 329(1):1-11.

173. Tabibzadeh S, Babaknia A. The signal and molecular pathways involved in implantation: symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum. Reprod.* 1995, 10: 1579–1602.

174. Fleming TP, Butler LL, Collin et al. Molecular maturation of cell adhesion systems during mouse early development. *Histochemistry* 1994, 101: 1–7.

175. Edger EDJ, Ar DH. Estrogen and human implantation. *Hum Reprod* 1995, 10: 223–227.

176. Werb Z. Expression of EGF and TGF genes in early mammalian development. *Mol Reprod Dev* 1990, 27:10–15.

177. Wood GW, Hausmann X, Choudhuri R. Relative role of CSF1, MCP-1/JE and rantes in macrophage recruitment during successful pregnancy. *Mol Reprod Dev* 1997, 46: 62–70.

178. Damsky CH, Sutherland A, Fisher S. Extracellular matrix 5 adhesive interaction in early mammalian embryogenesis, implantation and placentation. *FASEB J* 1993, 7: 1320–1329
179. Damsky CH, Libbranch C, Lim KH et al. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development* 1994, 120: 3657–3666.
180. Smyth SS, Patterson C. Tiny dancers: the integrin-growth factor nexus in angiogenic signaling. *J Cell Biol* 2002, 158: 17–21.
181. Reynolds LP, Killilea SD, Redmer DA. Angiogenesis in the female reproductive tract. *FASEB J* 1992, 6: 886–892.
182. Damsky CH, Ilic D. Integrin signaling: it's where the action is. *Curr Opin Cell Biol* 2002, 14: 594–602.
183. Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH, Fisher SJ. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion: implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre eclampsia. *J Reprod Immunol* 1998, 39: 197–213.
184. Vatanserver V, Sevinc I, Selman L, Faik K. Immunolocalization of αV , $\beta 3$ and $\beta 1$ integrins in the human placenta with preeclampsia. *Acta histochem* 2003, 105(3): 253–260.
185. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001, 108: 709–15.
186. Chavarría ME, Lara-González L, García-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, 137(2):157-64.
187. Halim A, Kanayama N, el Maradny E et al. Plasma P selectin (GMP-140) and glyocalicin are elevated in preeclampsia and eclampsia: Their significances. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174: 272–277.
188. Lok CA, Nieuwland R, Sturk A, Hau CM, Boer K, Vanbavel E, Vanderpost JA. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets* 2007, 18(1):68-72.
189. Clausen T, Djurovic S, Brosstad FR, Berg K, Henriksen T. Altered circulating levels of adhesion molecules at 18 weeks' gestation among women with eventual preeclampsia: indicators of disturbed placentation in absence of evidence of endothelial dysfunction? *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182(2):321-5.

190. Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does this indicate the mechanism of leukocyte activation? *Br J Obstet Gynecol* 1995, 102: 173.
191. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ, Shin JS, Woo HJ, Park SY, Kim YM, Kim JW, Cho EH. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004, 19(5):688-92.
192. Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, Gandley R, Roberts J. Small Low-Density Lipoproteins and Vascular Cell Adhesion Molecule-1. Are Increased in Association With Hyperlipidemia in Preeclampsia *Metabolism* 1998, 47, (10): 1281-1288.
193. Higgins J, Papayianni A, Brady H, Darling M, Walshe JJ. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:464-9.
194. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Miura A, Doi D, Otsubo Y, Araki T. Plasma nitric oxide levels and the expression of P-selectin on platelets in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187:676-80.
195. Krauss T, Emons G, Kuhn W, Augustin HG. Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy. *Clin Chem* 2002, 48:1418-25.
196. Phocas I, Rizos D, Papoulias J, Xyni K, Sarandakou A, Salamalekis E. A comparative study of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in preeclampsia. *J Perinatol* 2000, 2:114-9.
197. Austgulen R, Lien E, Vince G, Redman CW. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 1997, 71(1):53-8.
198. Heimrath J, Krawczenko A, Kozlak J, Dus D. Trophoblasts and soluble adhesion molecules in peripheral blood of women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Reprod Immunol* 2004, 51(2):152-5.
199. Lyall F, Hayman RG, Ashworth J, Duffie E, Baker P. Relationship of Cell Adhesion Molecule Expression to Endothelium Dependent Relaxation in Normal Pregnancy and Pregnancies Complicated With Preeclampsia or Fetal Growth Restriction *J Soc Gynecol Invest* 1999, 6:196-201
200. Inan S, Giray G, Vatansever HS, Ozbilgin K, Kuscu NK, Sayhan S. Immunolocalization of integrins and fibronectin in tubal pregnancy. *Acta Histochem* 2004, 106(3):235-43.

201. Rajashekhar G, Loganath A, Roy AC, Wong YC. Expression and secretion of the vascular cell adhesion molecule-1 in human placenta and its decrease in fetal growth restriction. *J Soc Gynecol Investig* 2003,10(6):352-60.
202. Johnson MR, Anim-Nyame N, Johnson P, Sooranna SR, Steer PJ. Does endothelial cell activation occur with intrauterine growth restriction? *BJOG* 2002,109(7):836-9.
203. Zenclussen AC, Fest S, Sehmsdorf US, Hagen E, Klapp BF, Arck PC. Upregulation of decidual P-selectin expression is associated with an increased number of Th1 cell populations in patients suffering from spontaneous abortions. *Cell Immunol* 2001,213(2):94-103.
204. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002,77(4):805-11.
205. Pierangeli S, Espinola R G, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circulation Research* 2001, 88(2), 245–250.
206. Staun-Ram E, Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endoc* 2005, 56:1-12.
207. Malgorzata J, Gorski A. Tcell adhesion to the extracellular matrix proteins as a determinant of pregnancy success and failure. *Immun Lett* 1998,63:135-40.
208. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002, 100, 5, 1020-1037
209. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intraamniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185: 1130–1136.
210. El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, et al. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol* 2000, 95: 1056–1064.
211. Burrows TD, King A, Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. *Human Reproduc Update* 1996,4:307-21.
212. Butcher E. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991, 60: 1033– 1036.
213. Blois S, Tometten M, Kandil J, Hagen E, Klapp BF, Margni RA, et al. Intercellular adhesion molecule-1/LFA-1 cross talk is a proximate mediator capable of disrupting immune integration and tolerance mechanism at the

feto-maternal interface in murine pregnancies. *J Immunol* 2005,174(4):1820-9.

214. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li TC. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod* 2004,19(1):196-205.

215. Marvin KW, Keelan JA, Sato TA, Coleman MA, McCowan LM, Mitchell MD. Expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in choriondecidua with labour and delivery at term and preterm. *Reprod Fertil* 1999,11(4-5):255-62.

216. Salafia CM, Devore GR, Mainolfi E, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in amniotic fluid, maternal serum alpha-fetoprotein levels, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169: 830–834.

217. Shaarawy M.,El-Mallaah SY,El-Dawakhly AS, et al. The clinical value of assaying maternal serum and amniotic fluid intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cases of premature rupture of membranes. *Cytokine* 1998, 10: 989–992.

218. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E, Baka S, Iliodromiti Z, Puchner KP, Malligianis P, Hassiakos D.Possible early prediction of preterm birth by determination of novel proinflammatory factors in midtrimester amniotic fluid. *Ann N Y Acad Sci* 2006,1092:440-9.

219. Zygmunt M, Wienhard J, Boving B, Munstedt K, Braems G, Bohle RM, et al. Expression of cell adhesion molecules in the extravillous trophoblast in placentas of preterm pregnancies and in placentas at term. *Zentralbl Gynakol*1998,120(10): 488-92.

220. Lain K, Luppi P, McGonigal S,Roberts J,DeLoia J. Intracellular Adhesion Molecule Concentrations in Women Who Smoke During Pregnancy. *Obst Gynec* 2006, 107(3):558-594.

221. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995,9:866– 873.

222. Dunlop LC, Skinner MP, Bendall LJ, et al. Characterization of GMP- 140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. *J Exp Med* 1992,175: 1147– 1150.

223. Semenov AV, Romanov YA, Loktionova SA, et al. Production of soluble P-selectin by platelets and endothelial cells. *Biochemistry* 1999,64:1326– 1335.

224. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg* 2000,31:309– 324.
225. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006,368 (9535):601–11.
226. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001,16 (5):961–5.
227. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O’Herlihy CO, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001,108:709 – 715.
228. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000, 47: 87–103.
229. Holmes VA, Wallace JM, Gilmore WS, McFaul P, Alexander HD Soluble P-selectin levels during normal pregnancy: a longitudinal study. *BJOG* 2002,109(9):997-1002
230. Matsubara K, Abe E, Ochi H, Kusanagi Y, Ito M. Changes in serum concentrations of tumor necrosis factor alpha and adhesion molecules in normal pregnant women and those with pregnancy-induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res* 2003, 29(6):422-6.
231. Raynor BD, Parthasarathy S. Maternal serum vascular cell adhesion molecule concentration during pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 1997, 4:78–80.
232. Beckmann I, Visser W, Struijk PC, Van Dooren M, Glavimans J, Wallenburg HC. Circulating bioactive tumor necrosis-alpha, tumor necrosis-alpha receptors, fibronectin and tumor necrosis-alpha inducible cell adhesion molecule VCAM-1 in uncomplicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177:1247–1252.
233. Krauss T, Osmers T, Beran J, Diedrich F, Fleckenstein G, Kuhn W. Soluble adhesion molecules in patients with preeclampsia. *Zentralbl Gynakol* 1998, 120:279–283.
234. Krauss T, Kuhn W, Lakoma HG, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 177:443–449.