



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Διερεύνηση των τιμών της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης,
της κορτιζόλης και του ψευδάργυρου σε σχέση με
την ένταση του πόνου στα στάδια του τοκετού**

Σπουδάστρια:

Πιλτσούλη Δήμητρα, Μαία (Α.Μ. 81)

Επιβλέπων καθηγητής:

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2008

**Σε όλους όσους στηρίζανε
την προσπάθειά μου**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	7
Ο ΠΟΝΟΣ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	7
1.1 ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	7
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	7
1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	8
1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	10
1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	14
Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	14
2.1 Ο ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ	14
2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑCTH ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ STRESS	15
2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	15
2.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	16
2.5 ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑCTH ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	17
2.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	20
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	20
3.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	20
3.2 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	21
3.3 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ	22
3.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ, ΑCTH ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ	23
3.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ	23
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ, ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	25
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	25
1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	25
1.3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	26
1.3.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑCTH ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	27
1.3.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	27
1.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	29
1.4.1 ΕΝΤΑΣΗ ΠΟΝΟΥ	29
1.4.2 ΤΙΜΕΣ ΑCTH	30
1.4.3 ΤΙΜΕΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ	32
1.4.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	34
1.4.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΜΕ ΤΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ	35
1.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	36
1.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	39

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο τοκετός αποτελεί ίσως το πιο συγκλονιστικό γεγονός στη ζωή μιας γυναίκας, που επιφέρει τις μεγαλύτερες αλλαγές στη βιολογική, ψυχική και κοινωνική της υπόσταση, ενώ παράλληλα προκαλεί δέος στον περίγυρό της, αλλά και σε όσους επιστήμονες και λειτουργούς υγείας ασχολούνται με αυτόν. Ο τοκετός είναι συνδεδεμένος με τις ωδίνες, που συνιστούν κύματα οξέος και υψηλής έντασης πόνου, πόνου όμως απόλυτα φυσιολογικού που συνοδεύουν τη δημιουργία.

Ο πόνος του τοκετού, η φυσιολογία του, οι συνέπειές του και η προσπάθεια διαχείρισής του έχουν μελετηθεί από πολλούς κλάδους της επιστήμης, όπως η μαιευτική, η αναισθησιολογία, η φυσιολογία, η ψυχολογία. Στις παραπάνω προσπάθειες κατατάσσεται και η παρούσα προσπάθεια, η οποία εστιάζει στη φυσιολογία των ορμονών του stress και του πόνου, αλλά και στις αλληλεπιδράσεις τους με ιχνοστοιχεία, πράγμα που αποτελεί μια καινούργια γνώση και ίσως και μια καινούργια πρόκληση για τη μαιευτική αναληψία.

Στην εισαγωγή της εργασίας επιχειρείται η καταγραφή της γνώσης που ήδη υπάρχει για τη φυσιολογία του πόνου του τοκετού, τις ορμονικές αλλαγές που προκαλεί στον οργανισμό, τη φυσιολογία και παθολογία των μετάλλων και τις σχέσεις τους με τις μελετώμενες ορμόνες. Το κύριο μέρος της μελέτης αποσκοπεί στον προσδιορισμό των διακυμάνσεων των τιμών των παραπάνω ουσιών στα στάδια του τοκετού και τη σχέση τους με την ένταση του πόνου που αναφέρουν οι επίτοκες οι οποίες αποτέλεσαν του δείγμα μελέτης.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Ευαγγέλου Άγγελο, Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την καθοδήγησή του και την επίβλεψή του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας. Ευχαριστώ τον κο Καρτσιούνη Κωνσταντίνο, πυρηνικό ιατρό- Διδάκτορα του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης- επιστημονικό υπεύθυνο του ιδιωτικού διαγνωστικού εργαστηρίου «Ασκληπιός» Θεσσαλονίκης και την κα Φίλιου Δήμητρα, χημικό, για την εργαστηριακή τους υποστήριξη και την επεξεργασία των. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Στέφο Θεόδωρο, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την άδειά του να πραγματοποιηθεί η εργασία στο Μαιευτήριο της Κλινικής. Για τη βοήθειά τους στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων ευχαριστώ τη κα Παππά Παρασκευή,

οικονομολόγο-στατιστικό, και την κα Δραγκιώτη Έλενα, ψυχολόγο.. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ αξίζει στις επίτοκες που δέχτηκαν να υποστούν την επιπλέον ταλαιπωρία των αιμοληψιών κατά τη διάρκεια του τοκετούς τους, αλλά και σε όλο το προσωπικό του Μαιευτηρίου, μαίες, νοσηλεύτριες και ιατρούς, για την κατανόησή τους και τη βοήθειά τους στο στάδιο συλλογής των δειγμάτων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ΠΟΝΟΣ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

1.1 ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Τοκετός είναι η διεργασία κατά την οποία τα προϊόντα της σύλληψης (έμβρυο και πλακούντας) εκβάλλονται από τη μήτρα μετά την 24^η εβδομάδα της κύησης. Φυσιολογικός τοκετός είναι ο τοκετός που επέρχεται μετά την 36^η-37^η εβδομάδα της κύησης, μέσα σε 24 ώρες στην πρωτότοκο και 16 ώρες στην πολυτόκο από την έναρξη των ρυθμικών αυτόματων συστολών. Πριν την 36^η-37^η εβδομάδα χαρακτηρίζεται ως πρόωρος τοκετός. Περιλαμβάνει τρία στάδια.

Το πρώτο στάδιο ή στάδιο της διαστολής αρχίζει με την εγκατάσταση των αυτόματων ρυθμικών συσπάσεων της μήτρας και τελειώνει με την πλήρη διαστολή του τραχήλου (τελεία διαστολή ή διαστολή 10cm). Το στάδιο αυτό υποδιαιρείται σε δύο φάσεις: τη λανθάνουσα φάση που χαρακτηρίζεται από την πολύ αργή εξέλιξη της διαστολής του τραχήλου και περατώνεται όταν η διαστολή φτάσει τα 3-4cm και την ενεργό φάση που χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη εξέλιξη της διαστολής του τραχήλου. Η λανθάνουσα φάση καταλαμβάνει σχεδόν τα δύο τρίτα του συνολικού χρόνου του τοκετού.

Το δεύτερο στάδιο ή στάδιο της εξώθησης αρχίζει με την πλήρη διαστολή του τραχήλου και περατώνεται με την έξοδο του εμβρύου από τη μήτρα.

Το τρίτο στάδιο του τοκετού ή στάδιο της υστεροτοκίας περιλαμβάνει την εκβολή του πλακούντα από τη μήτρα (Καλογερόπουλος Α., 1992; Evans A.T., 2007)

1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Ο κλινικός πόνος είναι αποτέλεσμα είτε ιστικού τραυματισμού (αλγαισθητικός, φλεγμονώδης) είτε νευρικού τραυματισμού (νευροπαθητικός). Όταν συμβαίνει τραυματισμός ενός ιστού ένας μεγάλος αριθμός χημικών παραγόντων απελευθερώνεται. Οι παράγοντες αυτοί είναι συνήθως αδρεναλίνη, βραδυκίνη, ισταμίνη, προσταγλανδίνες, ιόντα υδρογόνου και καλίου, κυτοκίνες, 5-υδροξυτρυπταμίνη, λευκοτρίνες, παράγοντες

ανάπτυξης των νeurών και διάφορα νευροπεπτίδια. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν τις μικρές εμύελες Αδ και τις αμύελες C ίνες. Σε αντίθεση με τις άλλες σωματικές αισθήσεις δεν υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς πόνου και αυτοί που ανταποκρίνονται είναι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις. Οι απολήξεις των Αδ και C ινών δρουν σαν υποδοχείς της βλαβοαντίληψης από τις επιφανειακές δομές (δέρμα και υποδόριος ιστός), τις βαθύτερες δομές (μύες και περιτονίες) αλλά και από τα σπλάγχνα. Κάθε μία από τις νευρικές αυτές ίνες είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μηνυμάτων διαφορετικού τύπου πόνου. Οι Αδ ίνες είναι υπεύθυνες για την αντίληψη του ταχέως, οξέος και καλά εντοπισμένου πόνου, ενώ οι C ίνες είναι υπεύθυνες για τον αργό, χρόνιο, καυστικό πόνο, ο οποίος είναι λιγότερο εντοπισμένος.

Οι νευρικές ώσεις μεταφέρονται μέσω των ινών στα οπίσθια (νωτιαία) κέρατα του νωτιαίου μυελού. Οι νευρώνες των οπίσθιων κεράτων λειτουργούν σαν μια περιοχή συγκέντρωσης πληροφοριών, κεντρικών και περιφερικών, διεγερτικών και ανασταλτικών. Οι Αδ ίνες διεγείρουν τη ζώνη Ι των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού και ορισμένες από αυτές καταλήγουν στο δικτυωτό σχηματισμό του εγκεφαλικού στελέχους, ενώ οι περισσότερες προβάλλονται τελικά στον οπίσθιο έξω πυρήνα (VPL) του θαλάμου. Οι θαλαμικοί νευρώνες καταλήγουν στον πρωτεύοντα αισθητικό φλοιό (SI) στο βρεγματικό λοβό των ημισφαιρίων. Οι C ίνες σχηματίζουν συνάψεις με τις ζώνες V, VI, VII των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Οι άξονες των παραπάνω νευρικών δομών τερματίζουν στο εγκεφαλικό στέλεχος. Από το δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους οι ανερχόμενες ίνες προς τους ενδοπεταλιακούς και οπίσθιους πυρήνες του θαλάμου και προς ορισμένες περιοχές του υποθαλάμου. Η πρώτη οδός των Αδ ινών είναι γνωστή και ως νεονωτιαιοθαλαμική οδός και είναι υπεύθυνη για τον εντοπισμό του πόνου, ενώ αυτή των C ινών ονομάζεται παλιονωτιαιοθαλαμική οδός και είναι αυτή που εκλύει τη δυσάρεστη αίσθηση του πόνου (Rowlands and Permezel, 1998; Guyton and Hall, 2004; Mendoza and Foundas, 2008).

1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Ο πόνος του τοκετού είναι το αποτέλεσμα πολλών πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων, φυσιολογικών και ψυχολογικών, διεγερτικών και ανασταλτικών. Ωστόσο, η βασική ανατομική οδός και η φυσιολογία του είναι αυτή του οξέος πόνου (Rowlands and Permezel, 1998).

Πρώτο στάδιο

Η προέλευση της αλγοαντίληψης της μήτρας δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και οριστεί. Οι περισσότερες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου ο πόνος προέρχεται κυρίως από το κατώτερο τμήμα της μήτρας και συγκεκριμένα από τη μηχανική διαστολή του τραχήλου, η οποία και απελευθερώνει χημικούς παράγοντες βλαβοαντίληψης, αλλά και των ίδιων των συσπάσεων του σώματος της μήτρας. Παρατραχηλικά blocks με βουπιβοκαΐνη σε αυτό το στάδιο μειώνουν σημαντικά την ένταση του πόνου, αποδεικνύοντας έτσι ότι ο τράχηλος αποτελεί μια πολύ σημαντική πηγή πόνου σε αυτό το στάδιο. Οι μητρικές συσπάσεις είναι αποτέλεσμα των ισομετρικών συστολών των λείων μυικών ινών του σώματος της μήτρας. Η ένταση των συσπάσεων αυξάνει παράλληλα με την πρόοδο του τοκετού.

Το σώμα της μήτρας και ο τράχηλος νευρώνονται από συμπαθητικές νευρικές ίνες του μητρικού και τραχηλικού νευρικού πλέγματος, του ανώτερου, του μέσου και του κατώτερου υπογάστριου πλέγματος και του αορτικού πλέγματος. Η αλγοαντίληψη μεταφέρεται μέσω των μικρών αμύελων, βραδείας μετάδοσης, σπλαχνικών C νευρικών ινών. Αυτές μεταφέρουν τα ερεθίσματα του πόνου μέσω των οσφυϊκών και κατώτερων θωρακικών συμπαθητικών συνάψεων στις οπίσθιες νευρικές ρίζες του 10^{ου}, 11^{ου} και 12^{ου} θωρακικού (Θ) και 1^{ου} οσφυϊκού (Ο) νεύρου όπου συνάπτονται με ενδογενείς νευρώνες των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού. Η παρασυμπαθητική νευρώση δε φαίνεται να είναι σημαντική για την αντίληψη του πόνου του σώματος και του τραχήλου της μήτρας. Οι χημικοί παράγοντες που διαμεσολαβούν στη διέγερση των παραπάνω νευρικών ινών είναι η βραδυκινίνη, η σεροτονίνη, οι λευκοτρίνες, οι προσταγλανδίνες, η ουσία P και το γαλακτικό οξύ.

Ο πόνος των συσπάσεων μεταφέρεται αργά και δεν είναι ακριβώς εντοπισμένος. Αναφέρεται στα δερμοτόμια που υποστηρίζονται από τις Θ10, Θ11, Θ12 και Ο1 νευρικές ρίζες. Στην αρχική φάση του πρώτου σταδίου ο πόνος είναι ήπιος και περιορίζεται στην περιοχή που νευρώνεται από τις Θ11 και Θ12 ρίζες. Με την πρόοδο του τοκετού ο πόνος γίνεται πολύ ισχυρός και αναφέρεται σε όλη την κοιλιακή χώρα, στην κατώτερη οσφυϊκή και ανώτερη ιερή περιοχή, που νευρώνονται από τις Θ10 και Ο1 ρίζες (Rowlands and Permezel, 1998).

Δεύτερο στάδιο

Στο δεύτερο στάδιο του τοκετού, ο πόνος από τον τράχηλο και το κατώτερο τμήμα της μήτρας συνεχίζει όπως και στο πρώτο στάδιο. Παράλληλα, αυξάνεται η αίσθηση της πίεσης καθώς η προβάλλουσα μοίρα (συνήθως η κεφαλή του εμβρύου) εξέρχεται από την πύελο. Ο πόνος σε αυτή τη φάση χαρακτηρίζεται ως αιχμηρός και εντοπίζεται κυρίως στο περίνεο, στον πρωκτό και στην περιπρωκτική περιοχή, αλλά μπορεί και να αναφέρεται στους μηρούς ή ακόμη και σε ολόκληρα τα κάτω άκρα. Προέρχεται από την τάση και την πίεση στο τοιχωματικό περιτόναιο, στους συνδέσμους της μήτρας, στην ουρήθρα, στην ουροδόχο κύστη, στον πρωκτό, στο οσφυοϊερό πλέγμα, στους μύες και στις περιτονίες του πυελικού εδάφους.

Ο νευροπαθητικός πόνος σε αυτό το στάδιο οφείλεται από την άμεση πίεση της προβάλλουσας μοίρας στο οσφυοϊερό πλέγμα. Η τάση που προκαλείται στον κόλπο και στο περίνεο έχουν σαν αποτέλεσμα τη διέγερση του αιδοϊκού νεύρου, το οποίο προέρχεται από τις ιερές I2, I3 και I4 νευρικές ρίζες. Τα ερεθίσματα του πόνου σε αυτή τη φάση μεταφέρονται με τις εμμύελες, ταχείας μετάδοσης Αδ νευρικές ίνες (Rowlands and Permezel, 1998).

1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Αναπνευστικές

Ο πόνος του τοκετού προκαλεί συνήθως υπεραερισμό, που αυξάνει με την πρόοδο του τοκετού και προκαλεί μητρική υποκαπνία, αναπνευστική αλκάλωση και επακόλουθη μεταβολική οξέωση.

Ορμονικές

Ουσίες παράγωγες της προοπιομελανικορτίνης (POMC), όπως η αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH), η β-ενδορφίνη (βΕΝ), η β-λιποτροφίνη (β-LPH) και η γ-λιποτροφίνη (γ-LPH), απελευθερώνονται από το πρόσθιο τμήμα της υπόφυσης ως απάντηση στον πόνο. Ακόμη αυξάνουν τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό από αυτά της βΕΝ.

Ο μυελός των επινεφριδίων απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Την παραπάνω αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα ακολουθούν δευτερεύουσες αντιδράσεις. Έτσι, κατά τη διάρκεια του τοκετού παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση της περιφερικής αντίστασης, της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής κατά 40%-50% περισσότερο από τον οργανισμό εκτός τοκετού. Η

υπερβολική συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί ακόμη να επιφέρει διαταραχές στη συσταλτικότητα της μήτρας και συγκεκριμένα υποτονικότητα με αποτέλεσμα παράταση του χρόνου του τοκετού και διατάραξη της φυσιολογικής εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας. Επίσης, η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος επιβραδύνει τη γαστρική εκκένωση και μειώνει την κινητικότητα του εντέρου.

Μεταβολικές

Κατά τη διάρκεια του τοκετού παρατηρείται αύξηση της έκκρισης καταβολικών ορμονών όπως γλουκαγόνου, αυξητικής ορμόνης, ρενίνης και αντιδιουρητικής ορμόνης με παράλληλη μείωση των αναβολικών ορμονών όπως της ινσουλίνης και της τεστοστερόνης. Σε συνδυασμό με την κατάσταση stress που βρίσκεται ο οργανισμός, αυξάνεται ο καταβολισμός και παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία, λιπόλυση και αλλαγές της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίσης, μπορεί να αναπτυχθεί μεταβολική οξέωση εξαιτίας της φυσικής προσπάθειας (αύξηση γαλακτικού οξέος) και να επιδεινωθεί από τη μη πρόσληψη ενέργειας/τροφής (αύξηση κετονικών οξέων). Η αναπνευστική αλκάλωση μειώνει την ικανότητα ουδετεροποίησης του οργανισμού, ενώ παράλληλα αυξάνονται στην κυκλοφορία τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα παράγωγα του γαλακτικού οξέος.

Επιδράσεις στο έμβρυο

Ο πόνος του τοκετού δεν προκαλεί μόνο οξέωση στη μητέρα αλλά μπορεί να προκαλέσει οξυαιμία και στο έμβρυο. Οι κατεχολαμίνες μπορούν επίσης να επιδεινώσουν την εμβρυϊκή οξέωση μειώνοντας τη διάχυση στον πλακούντα (Rowlands and Permezel, 1998).

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Φυσιολογικοί παράγοντες

Ο ουδός του πόνου αυξάνει στο τέλος της εγκυμοσύνης και κατά τον τοκετό, παρέχοντας έτσι προστασία στις επιτόκους από την ισχυρή ένταση του πόνου. Ο ουδός του πόνου μετρήθηκε με αλγόμετρο (dolorimeter) σε 40 εγκύους στο τέλος της εγκυμοσύνης (37-42w) και κατά την ενεργό φάση του τοκετού (ελάχιστη διαστολή τραχήλου 3-4cm). Για το σκοπό αυτό ασκήθηκε πίεση σε πάνω από 9 σημεία από τα 18 σημεία υπερευαισθησίας του οργανισμού (tender points). Ο ουδός του πόνου αυξήθηκε σημαντικά

στην ενεργό φάση του τοκετού (Ohel et al, 2007). Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως υποαλγησία προκαλούμενη από την εγκυμοσύνη (pregnancy-induced hypoalgesia) και αφορά και το σωματικό και το σπλαγχνικό πόνο (Rowlands and Permezel, 1998).

Φυσικοί παράγοντες

Διάφοροι παράγοντες μη σχετιζόμενοι με τον τοκετό επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου. Οι μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες και οι γυναίκες με υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο φαίνεται να αναφέρουν μικρότερη ένταση πόνου στον τοκετό σε σχέση με τις νεότερες και αυτές με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Brownridge P, 1995). Οι πρωτοτόκες επίτοκες δηλώνουν μεγαλύτερη ένταση αισθητικού πόνου στο πρώτο και τρίτο στάδιο του τοκετού και μεγαλύτερη ένταση συναισθηματικού πόνου και στα τρία στάδια του τοκετού σε σχέση με τις πολυτόκες, ακόμη και αν οι πρώτες καταναλώνουν περισσότερη φαρμακευτική αναλγησία. Οι πολυτόκες αναφέρουν μεγαλύτερη ένταση πόνου στο δεύτερο στάδιο (Johansson et al, 1988). Το βάρος της μητέρας και το βάρος του εμβρύου μάλλον αυξάνουν την ένταση του πόνου, ενώ η άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να τη μειώνει. Η εκπαίδευση και η ψυχοσωματική προετοιμασία των εγκύων για τον τοκετό δε μειώνει την ένταση του πόνου, αλλά αλλάζει τη συμπεριφορά του πόνου, ενώ αυτό που φαίνεται να ανακουφίζει ιδιαίτερα είναι η κίνηση και η επιλογή θέσεων κατά τον τοκετό και όχι ο περιορισμός τους στην ύπτια θέση. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που γεννούν το βράδυ βιώνουν λιγότερο πόνο σε σχέση με αυτές που γεννούν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αντίθετα από αυτό που πιστεύεται, οι γυναίκες που υποφέρουν από δυσμηνόρροια αναφέρουν και στον τοκετό τους μεγαλύτερη ένταση πόνου, πιθανώς λόγω της τάσης που έχει ο οργανισμός τους να παράγει περισσότερες προσταγλανδίνες. Η εμπειρία όμως κάποιου σωματικού πόνου στο παρελθόν άσχετου με τον τοκετό υποστηρίζεται ότι περιορίζει την αντίληψη του πόνου στον τοκετό, ίσως επειδή οι γυναίκες αυτές έχουν αναπτύξει κάποιους τρόπους διαχείρισης του πόνου σε σχέση με αυτές που δεν έχουν βιώσει κάποιο σωματικό πόνο (Brownridge P, 1995).

Ψυχολογικοί παράγοντες

Η αντίληψη του πόνου επηρεάζεται και από ψυχολογικούς παράγοντες όπως το άγχος, ο φόβος και η κατάθλιψη, οι οποίοι μπορούν να μετατρέψουν το σωματικό πόνο σε

απειλή, θρήνο ή κατάσταση «υποφέρειν» (suffering) και δυστυχίας για την επίτοκο (Brownridge P, 1995). Αντίθετα θετική επίδραση έχει η αυτοπεποίθηση με την οποία προσέρχεται η γυναίκα στη διαδικασία του τοκετού (Rowlands and Permezel, 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

2.1 Ο ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Η έκκριση της κορτιζόλης βρίσκεται υπό τον έλεγχο του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Η απελευθέρωση της ACTH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση) εξαρτάται από την φλοιοτροποεκλυτική ορμόνη CRH. Η ACTH προέρχεται από το μόριο της προοπιομελανικορτίνης (POMC). Η POMC παράγει ακόμη τη β και γ λιποτροφίνη (β-LPH, γ-LPH) και την οικογένεια των μελανοτρόπων ορμονών α, β και γ-MSH. Από τη β-LPH προέρχονται οι α, β και γ-ενδορφίνη. Ο πρόσθιος και διάμεσος λοβός της υπόφυσης είναι οι κύριες πηγές της POMC (Simon E, 1991). Όταν η ACTH απελευθερωθεί στο αίμα έχει άμεση ταχεία επίδραση στις δύο έσω ζώνες του φλοιού των επινεφριδίων και ιδιαίτερα στη στηλιδωτή ζώνη, όπου και διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης. Τα επίπεδα στο αίμα της ελεύθερης ασύνδετης κορτιζόλης ρυθμίζονται με αρνητικό ανατροφοδοτικό μηχανισμό (negative feedback). Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα, μειώνουν την έκκριση της ACTH με άμεση επίδραση στην υπόφυση και με έμμεση καταστολή της απελευθέρωσης CRH από τον υποθάλαμο (Guyton and Hall, 2004).

Η κορτιζόλη είναι το κύριο γλυκοκορτικοειδές που εκκρίνεται από τον επινεφριδικό φλοιό. Πάνω από το 95% της γλυκοκορτεϊδικής δραστηριότητας των ορμονών του επινεφριδικού φλοιού, οφείλεται στην κορτιζόλη, ενώ η υπόλοιπη δραστηριότητα οφείλεται στην κορτικοστερόνη. Η κορτιζόλη επιτελεί τις περισσότερες δράσεις της με τη σύνδεσή της με τους ενδοκυττάριους υποδοχείς των ιστών-στόχων και μειώνοντας ή καταστέλλοντας τη μεταγραφή των γονιδίων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση των ενζύμων που ενεργοποιούν την κυτταρική λειτουργία.

Η κορτιζόλη έχει εκτεταμένη επίδραση στο μεταβολισμό. Συγκεκριμένα, μειώνει τα πρωτεϊνικά αποθέματα στους εξωηπατικούς ιστούς, έχει λιπολυτική δράση και κινητοποιεί τα λιπαρά οξέα από το λιπώδη ιστό και έχει την τάση να αυξάνει τη συγκέντρωση της

γλυκόζης στο αίμα με δύο τρόπους, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται διαβητογόνος ορμόνη. Ο πρώτος τρόπος είναι αυξάνοντας την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και ο δεύτερος τρόπος είναι μειώνοντας την κατανάλωση γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ACTH ΣΕ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ STRESS

Ο ανθρώπινος οργανισμός απέναντι σε βλαπτικούς παράγοντες που τον «απειλούν» αναπτύσσουν μηχανισμούς ανοσίας (immune responses) και μηχανισμούς έντασης (stress responses). Η ένταση, το stress, είναι ένας όρος που εισήγαγε ο Selye το 1940 για να προσδιορίσει τις χαρακτηριστικές φυσιολογικές απαντήσεις σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Στη φυσιολογία ο όρος stress σημαίνει και το ερέθισμα και την απάντηση.

Ο οργανισμός απαντά στις επείγουσες καταστάσεις με την αντίδραση «μάχης ή φυγής» ή «fight or flight», παράγοντας κυρίως βιολογικές ουσίες π.χ. αδρεναλίνη, γλυκόζη, ενώ συγχρόνως κινητοποιούνται μακροπρόθεμοι μηχανισμοί αποκατάστασης. Οι τελευταίοι είναι πιο αποτελεσματικοί όταν η επείγουσα κατάσταση έχει απομακρυνθεί, όταν δηλαδή το οξύ stress έχει λήξει και απαιτείται αποκατάσταση των εφεδρειών των δραστικών ουσιών και των πιθανών βλαβών που προέκυψαν. Όταν το stress που υφίσταται ένας οργανισμός καταστεί χρόνιο, τότε οι μηχανισμοί αποκατάστασης καταρρέουν και ο οργανισμός μπορεί να οδηγηθεί στο θάνατο.

Καταστάσεις που τείνουν να εκτρέψουν την ομοιόστασία του οργανισμού χαρακτηρίζονται ως εντασιογόνες/στρεσογόνες και περιλαμβάνουν το φυσικό τραυματισμό, την παρατεταμένη έκθεση στο ψύχος, τις λοιμώξεις, την παρατεταμένη έντονη άσκηση, τη μειωμένη παροχή οξυγόνου, τη στέρηση ύπνου, τη συναισθηματική ένταση, το φόβο και τέλος τον πόνο.

Η ανταπόκριση σε όλες τις παραπάνω καταστάσεις περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και την κινητοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Καλφακάκου Β, 2006; Jansen Α, 1995; Drolet G, 2001).

2.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι συγκεντρώσεις της CRH στο μητρικό πλάσμα πολλαπλασιάζονται σε σχέση με τις συγκεντρώσεις πριν την εγκυμοσύνη. Η αύξηση παρατηρείται από την 8^η-10^η εβδομάδα της κύησης. Η παραγωγή της CRH δεν προέρχεται μόνο από την υπόφυση, αλλά από τον πλακούντα, το φθαρτό και τους εμβρυϊκούς υμένες.

Ο πρόσθιος λοβός της υπόφυσης μεγενθύνεται κατά το 1/3 σε σχέση με πριν την εγκυμοσύνη κατάσταση, κυρίως λόγω της υπερπλασίας των λακτοτρόφων κυττάρων. Παρόλαυτα, ο 24ωρος ρυθμός έκκρισης της ACTH από την αδενούποφυση παραμένει σταθερός. Τα επίπεδα της ACTH στο μητρικό πλάσμα αυξάνονται, αλλά παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων.

Τα επινεφρίδια κατά τη διάρκεια της κύησης γίνονται σταδιακά υπερτροφικά. Η εγκυμοσύνη θεωρείται φυσιολογικά ευκορτικοειδική κατάσταση. Η συνολική και ελεύθερη στο πλάσμα κορτιζόλη σταδιακά αυξάνουν φτάνοντας στο peak των τιμών τους στο τρίτο τρίμηνο. Υπολογίζεται ότι οι τιμές αυτές είναι 2-3 φορές μεγαλύτερες από τις τιμές προ της εγκυμοσύνης. Τα επίπεδα αυτά είναι παρόμοια με αυτά που ανευρίσκονται στους ασθενείς με σύνδρομο Cushing, σοβαρή κατάθλιψη, νευρική ανορεξία και σε αθλητές που πραγματοποιούν εντατική άσκηση (Mastorakos G. and Ilias I., 2000).

Στη μελέτη των Mauri και συνεργατών του, προσδιορίστηκαν οι τιμές της α-MSH, της ACTH και της β-ενδορφίνης στο αμνιακό υγρό φυσιολογικών κύσεων και παθολογικών κύσεων με τοξιναιμία (προεκλαμψία) από την 32^η έως την 38^η εβδομάδα κύησης. Οι τιμές της α-MSH και της ACTH ήταν παρόμοιες στις παθολογικές και στις φυσιολογικές κύσεις. Η β-ενδορφίνη στις παθολογικές καταστάσεις βρέθηκε κατά 130% υψηλότερη από ότι στις φυσιολογικές συνθήκες (Mauri A. et al, 1990)

2.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

Ο μηχανισμός έναρξης του τοκετού δεν είναι απόλυτα κατανοητός και αποσαφηνισμένος. Ωστόσο φαίνεται κάποιοι παράγοντες να έχουν καθοριστικό ρόλο σε αυτόν, όπως η διαταραχή της ισορροπίας οιστρογόνων-προγεστερόνης, η αύξηση των προσταγλανδινών και κυτοκινών, αλλά και η παραγωγή ωκυτοκίνης και ρελαξίνης από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και η αυξημένη έκκριση CRH από τον υποθάλαμο.

Από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ο πλακούντας αποτελεί βασική πηγή παραγωγής CRH που παραδόξως διεγείρεται από την αύξηση της ελεύθερης κορτιζόλης στον οργανισμό (θετικός ανατροφοδοτικός μηχανισμός-positive feedback). Η CRH

διεγείρει την απελευθέρωση ACTH από την εμβρυϊκή υπόφυση, ενώ η ACTH με τη σειρά της προκαλεί διέγερση των εμβρυϊκών επινεφριδίων και παραγωγή γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή και κυρίως η κορτιζόλη είναι απαραίτητα για την παραγωγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα από τις κυψελίδες των πνευμόνων, άρα και την ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων. Η διέγερση των εμβρυϊκών επινεφριδίων έχει ως αποτέλεσμα και την παραγωγή από αυτά δεϋδροεπιανδροστερόνης και θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA και DHEA-S), παραγόντων που συνιστούν πρόδρομα μόρια των οιστρογόνων. Η αύξηση των οιστρογόνων συντελεί στην έναρξη του τοκετού.

Παράλληλα, στις δράσεις της CRH περιλαμβάνονται η διαστολή των αγγείων της μήτρας, η διέγερση των προπαρασκευαστικών ήπιων συστολών της μήτρας, η διαστολή των αγγείων του πλακούντα και η διέγερση των εμβρυϊκών μεμβρανών για την παραγωγή προσταγλανδινών. Οπότε, η CRH φαίνεται να συγχρονίζει την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου με την έναρξη και εγκατάσταση του τοκετού (Casey M.L. and McDonald, 1997; Weiss G., 2000).

Οι αλλαγές στα επίπεδα των CRH, ACTH και DHEA στο μητρικό και εμβρυϊκό πλάσμα προσδιορίστηκαν σε επίτοκες με αυτόματη έναρξη τοκετού και σε επίτοκες πρόκληση τοκετού με τη χρήση συνθετικής οξυτοκίνης. Οι συγκεντρώσεις της CRH στο μητρικό πλάσμα πριν τον τοκετό ήταν σημαντικά πιο υψηλές στις γυναίκες που είχαν αυτόματη έναρξη. Οι μέση τιμή της ACTH και της DHEA ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες και πριν την έναρξη του τοκετού και καθ' όλη τη διάρκεια του τοκετού (Ochedalski T., 2001).

2.5 ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ACTH ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Τα επίπεδα της ACTH στο πλάσμα αυξάνονται προοδευτικά κατά την διάρκεια του πρώτου σταδίου διαστολής του τραχήλου, φτάνουν στις μέγιστες τιμές κατά την εξώθηση και την έξοδο του εμβρύου και έπειτα μειώνονται, φτάνοντας στις χαμηλότερες τιμές 24 ώρες μετά τον τοκετό (Pancheri et al, 1985; Fajardo et al, 1994). Την ίδια πορεία ακολουθούν και η κορτιζόλη και η β-ενδορφίνη (Bacigalupo et al, 1987). Επίσης, οι τιμές της ACTH που ανευρίσκονται στην ομφαλική φλέβα είναι όμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στο μητρικό πλάσμα στο στάδιο της εξώθησης (Fajardo et al, 1994).

Σε ότι αφορά στο χρόνο του τοκετού, 29 έγκυες που γέννησαν κολπικά χωρίστηκαν ανάλογα με τη διάρκεια του τοκετού σε δύο ομάδες, και μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις της ACTH, της κορτιζόλης και της β-ενδορφίνης δέκα λεπτά μετά τον τοκετό στο μητρικό

και στο νεογνικό πλάσμα. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από γυναίκες με διάρκεια τοκετού ≤ 10 ώρες και η δεύτερη με διάρκεια > 10 ώρες. Και για τις τρεις ορμόνες τα αποτελέσματα από το μητρικό πλάσμα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Όμως, στο νεογνικό πλάσμα οι συγκεντρώσεις της ACTH ήταν ιδιαίτερα αυξημένες στην ομάδα που η διάρκεια του τοκετού ξεπέρασε τις 10 ώρες, αποδεικνύοντας έτσι ότι η ACTH είναι ίσως ο πιο ευαίσθητος δείκτης ανάμεσα στις άλλες ορμόνες του stress (Bacigalupo et al, 1987).

Παράλληλα, η ACTH, η κορτιζόλη όπως και η β-ενδορφίνη σχετίζονται με την ένταση του πόνου, όπως την αξιολογούν οι ίδιες οι επίτοκες, και φτάνουν τις μέγιστες τιμές τους λίγο πριν την έξοδο του εμβρύου, όπου βαθμολογείται ως η πιο επώδυνη στιγμή (Pancheri et al, 1985; Basigalupo et al, 1990).

Σε ό,τι αφορά τη σχέση των ορμονών με το άγχος των επιτόκων, στη μελέτη των Pancheri και συνεργατών του, μετρήθηκε το άγχος με το ερωτηματολόγιο State and Trate Anxiety Inventory και διαπιστώθηκε ότι το παρόν άγχος (state anxiety) και οι συγκεντρώσεις της ACTH αυξανόταν σταδιακά με την πρόοδο του τοκετού φτάνοντας το peak των τιμών τους στη φάση πλήρους διαστολής του τραχήλου, λίγο πριν την έξοδο του εμβρύου (Pancheri et al, 1985). Ωστόσο ο φόβος του τοκετού, δε φαίνεται να επηρεάζει τις τιμές της ACTH και της κορτιζόλης, αλλά μόνο τις τιμές της νορεπινεφρίνης (Saisto et al, 2004).

Στη μελέτη των Smith και συνεργατών του επιχειρήθηκε να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ ψυχολογικών παραμέτρων όπως, οι αλλαγές της διάθεσης, η κατάθλιψη και η εμπειρία του τοκετού των γυναικών με τις αλλαγές των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, της CRH και της β- ενδορφίνης. Ωστόσο, η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση που διαπιστώθηκε ήταν μεταξύ της β-ενδορφίνης και της κατάστασης της διάθεσης στην περίοδο της λοχείας, ενώ οι άλλες ορμόνες δεν επηρεάζουν και δεν επηρεάζονται από τις ψυχικές μεταβολές (Smith et al, 1990).

Η εκπαίδευση και ψυχοσωματική προετοιμασία των εγκύων για τον τοκετό αποτελεί έναν παράγοντα που τροποποιεί την αντίληψη του πόνου, τη συμπεριφορά των επιτόκων και πιθανώς και τις ορμόνες του stress κατά τον τοκετό. Σε μία έρευνα συμμετείχαν 25 πρωτότοκες επίτοκες που είχαν προετοιμαστεί με τη μέθοδο Lamaze στη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους και 22 χωρίς καμία προετοιμασία. Στην ομάδα των επιτόκων που εκπαιδεύτηκαν οι τιμές της β-ενδορφίνης ήταν σταθερά πιο υψηλές σε όλη τη διάρκεια του τοκετού από τις τιμές της ομάδας χωρίς εκπαίδευση. Οι τιμές της ACTH δε φάνηκε να διαφέρουν στις δύο ομάδες, αλλά ήταν σημαντικά πιο υψηλές στις επίτοκες των οποίων η συμπεριφορά κρίθηκε ως μη συνεργάσιμη και μη ικανοποιητική από το προσωπικό σε

σχέση με την ομάδα των επιτόκων των οποίων η συμπεριφορά στον τοκετό ήταν συνεργάσιμη και ικανοποιητική (Florido et al, 1997).

2.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ -ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΛΟΧΕΙΑΣ

Στη μεταγεννητική περίοδο τα επίπεδα της κορτιζόλης στο μητρικό πλάσμα ελαττώνονται και πλησιάζουν τα φυσιολογικά επίπεδα, αφού η δυναμική λειτουργία του άξονα επιστρέφει στην προ εγκυμοσύνης κατάσταση. Αμέσως μετά τον τοκετό η λειτουργία του άξονα καταστέλλεται, θυμίζοντας ασθενείς με σύνδρομο Cushing λίγο μετά τη θεραπεία τους. Υπολογίζεται ότι η υποθαλαμική έκκριση της CRH είναι περιορισμένη τις πρώτες 3-6 εβδομάδες από τον τοκετό και επανέρχεται η κανονική παραγωγή της μετά τη 12^η εβδομάδα της λοχείας. Αν και η ανταπόκριση του οργανισμού στην ACTH είναι αμβλυμένη, τα επίπεδα της συνολικής κορτιζόλης στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ των φυσιολογικών ορίων, πιθανώς από την υπερτροφία των επινεφριδίων στην εγκυμοσύνη. Οι θηλάζουσες λεχωίδες εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση του άξονα στο φυσικό stress του οργανισμού. Τα επίπεδα των οιστρογόνων σε αυτές τις γυναίκες είναι χαμηλότερα, ενώ τα επίπεδα προλακτίνης είναι υψηλότερα από ότι στις μη θηλάζουσες λεχωίδες. Αν και αυτή η μειωμένη δραστηριότητα του άξονα δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και ερμηνευτεί στον άνθρωπο, στα ζώα φαίνεται ότι την καταστολή του άξονα προκαλεί η αύξηση της προλακτίνης στην περίοδο της γαλουχίας.

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο φυσικό stress, το ψυχολογικό stress δεν εμποδίζει την ανταπόκριση της κορτιζόλης στη γαλουχία. Ο άξονας επηρεάζει το ψυχολογικό προφίλ των μητέρων στο θηλασμό και τη σχέση/ το δέσιμο μητέρας-νεογνού. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ανάμεσα στις πρωτοτόκες μητέρες αυτές που είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στο πλάσμα αναγνώριζαν στην πρώιμη λοχεία με μεγαλύτερη ευκολία τη μυρωδιά των δικών τους νεογνών από τις μητέρες με χαμηλότερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης (Mastorakos G. and Ilias I., 2003). Επίσης, γυναίκες με επιλόχεια μελαγχολία ή επιλόχεια κατάθλιψη παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή ACTH μετά από διέγερση με CRH-test από ότι ευθυμικές γυναίκες (Mastorakos G. and Ilias I., 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

3.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Η βιολογική σπουδαιότητα του ψευδαργύρου (Zinc-Zn) αποδεικνύεται από την ύπαρξη πολλών ομοιοστατικών μηχανισμών που ρυθμίζουν την απορρόφησή του από τον οργανισμό, την πρόσληψή του από τα κύτταρα, την κατανομή του ανάμεσα στα ενδοκυτταρικά συστατικά και μακρομόρια και την απέκκρισή του. Οι παραπάνω μηχανισμοί στηρίζονται σε βιοχημικές λειτουργίες που εξαρτώνται από τα ένζυμα και τις πρωτεΐνες του Zn, τα οποία συμμετέχουν σε ένα μεγάλο φάσμα του εσωτερικού μεταβολισμού όπως στη δομή των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων και των αιμοπεταλίων, στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, στη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας (Vallee B. and Falchuk K., 1993).

Συγκεκριμένα ο Zn αποτελεί τμήμα πάνω από 300 μεταλλοενζύμων, στις οποίες περιλαμβάνονται οι DNA και RNA πολυμεράσες, η αλκαλική φωσφατάση και η καρβονική ανυδράση. Επιπρόσθετα δημιουργεί δακτύλιους Zn (zinc fingers)- Zn^{2+} συντεταγμένο με αλυσίδα 4 αμινοξέων- που παρέχει σταθερότητα στη δομή 300-700 άλλων πρωτεϊνών. Οι δακτύλιοι Zn διευκολύνουν τη σύνδεση πρωτεϊνών με το DNA, αλλά και την αλληλεπίδραση πρωτεϊνών με πρωτεΐνες (Chaney S., 2006).

Περίπου το 30%-40% του συνολικού κυτταρικού Zn βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων, το 50% στο κυτταρόπλασμα και τα κυτταρικά οργάνδια και το υπόλοιπο στην κυτταρική μεμβράνη. Στον οργανισμό όλες οι ποσότητες Zn είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες ή ένζυμα Zn, νουκλεοτίδια, τμήματα του RNA και του DNA. Αποπρωτεΐνες, αποένζυμα ή νουκλεοτίδια ελεύθερα του μετάλλου φυσιολογικά δεν απαντώνται στα βιολογικά συστήματα.

Το 99% του συνολικού ποσού Zn στον οργανισμό- περίπου 2-3gr σε έναν μέσο οργανισμό 70Kg- βρίσκεται ενδοκυτταρικά. Οι περισσότεροι ιστοί περιέχουν από 10 έως 200μg/g wet wt. Τα μάτια, ο προστάτης αδένας, οι προστατικές εκκρίσεις και το σπέρμα περιέχουν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες. Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιος ιστός που να λειτουργεί σαν αποθήκη του στοιχείου αυτού. Το σημαντικότερο ρόλο στο μεταβολισμό του Zn φαίνεται να διαδραματίζει το ήπαρ.

Η συνολική ποσότητα Zn που περιέχεται στο πλάσμα του αίματος είναι 100μg/100ml και ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το διάστημα του 24ώρου που έγινε η λήψη του αίματος και την εγκυμοσύνη. Τα δείγματα που συγκεντρώνονται τις πρωινές ώρες από άτομα που δεν έχουν φάει έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε Zn από άτομα που έχουν φάει. Οι άντρες έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσά Zn από τις γυναίκες, ενώ η εγκυμοσύνη και η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του Zn στο πλάσμα των γυναικών.

Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Zn ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το στάδιο ανάπτυξης, αλλά και την απώλεια του στοιχείου από τον εντερικό σωλήνα, τη χοληδόχο κύστη, το πάγκρεας, τους νεφρούς και το δέρμα. Στον άνθρωπο οι απαιτήσεις πρόσληψης Zn ανέρχονται σε περίπου 800μg τον πρώτο μήνα ζωής και μειώνονται σε 500μg τον 4^ο - 12^ο μήνα της ζωής. Έπειτα, αυξάνεται από 3-5 σε 10 mg τον 1ο με 10ο χρόνο της παιδικής ηλικίας. Ένας μέσος φυσιολογικός ενήλικας χρειάζεται περίπου 10-15mg Zn την ημέρα και 20-25mg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε να καλύψει και τις ανάγκες του εμβρύου. Ο Zn απορροφάται από τη νήστιδα και τον ειλεό. Η ύπαρξη γλυκόζης στο εντερικό επιθήλιο ενισχύει την απορρόφησή του, ενώ το ασβέστιο και τα φυτικά οξέα την επιβραδύνουν. Η απορρόφηση φαίνεται να γίνεται και με παθητική διάχυση, αλλά και με ενεργητική μεταφορά μέσω πρωτεϊνών-μεταφορέων. Η απέκκρισή του από τον οργανισμό γίνεται κυρίως από το γαστροεντερικό σωλήνα. Παράλληλα, 2-5mg την ημέρα βρίσκονται στο παγκρεατικό υγρό, περίπου 500-800mg την ημέρα αποβάλλονται μέσω των ούρων και 500-600μg ανά ημέρα μέσω του ιδρώτα (Vallee B. and Falchuk K., 1993).

3.2 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Η ανεπάρκεια Zn στα παιδιά χαρακτηρίζεται από πτωχή ανάπτυξη και διαταραχές στην ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου. Και στα παιδιά και στους ενήλικες η έλλειψη του συγκεκριμένου στοιχείου έχει ως αποτέλεσμα συχνή εμφάνιση δερματίτιδας και αργή επούλωση των τραυμάτων. Επειδή, ο Zn αποτελεί δομικό υλικό ενός πεπτιδίου απαραίτητο για την ανάπτυξη των γευστικών καλύκων, η έλλειψή του μειώνει την αίσθηση της γεύσης. Επίσης, είναι απαραίτητος για την παραγωγή κυτοκινών από τα μονοκύτταρα και τα T λευκοκύτταρα, οπότε σε περιπτώσεις ανεπάρκειας παρουσιάζονται διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σοβαρή ανεπάρκεια Zn εμφανίζεται συνήθως σε άτομα εξαρτημένα από το αλκοόλ, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σοβαρές παθήσεις δυσαπορρόφησης και σε ασθενείς που

δέχονται για μεγάλο χρονικό διάστημα ολική παρεντερική διατροφή. Ο Zn χορηγείται θεραπευτικά για την επούλωση τραυμάτων και για το γαστρικό έλκος (Chaney S., 2006).

Παράλληλα, αρκετές έρευνες υποστηρίζουν ότι ο Zn εμπλέκεται στην ανάπτυξη του καρκίνου και ότι τα επίπεδα του Zn στο πλάσμα και στους κακοήθεις ιστούς ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου είναι παθολογικά. Ο Zn μπορεί άμεσα να επηρεάζει τα καρκινικά κύτταρα, ρυθμίζοντας την έκφραση των γονιδίων ή/και την κυτταρική βιωσιμότητα. Από την άλλη μεριά, ο Zn μπορεί να επηρεάζει έμμεσα τα καρκινικά κύτταρα, έχοντας κάποιο ρόλο στο «μικροπεριβάλλον» του καρκίνου, περιλαμβάνοντας ανοσολογικές αντιδράσεις. Τα επίπεδα και η δραστηριότητα των λευκοκυττάρων που επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα επηρεάζονται από τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις του Zn σε αυτά τα κύτταρα. Και στις δύο περιπτώσεις ο Zn συμβάλλει στην ενδοκυτταρική ομοιόσταση των μετάλλων και/ ή στη μετατροπή των μηνυμάτων στα καρκινικά κύτταρα και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Murakami M. and Hirano t., 2008). Μια πρόσφατη οικολογική μελέτη έδειξε ότι ο Zn, που προέρχεται από τη διατροφή και όχι από συμπληρώματα διατροφής, σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον καρκίνο του λάρυγγα, του φάρυγγα, της ρινός και του στόματος, του δέρματος και τον καρκίνο του αιδοίου. Αντιστρόφως ανάλογα με τον Zn και ευθέως ανάλογα με το σίδηρο σχετίζονται ο καρκίνος του μαστού, της ουροδόχου κύστης, του παχέος εντέρου, του στομάχου, του οισοφάγου και το λέμφωμα Hodgkin's (Grant W., 2008).

3.3 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Η σοβαρή ανεπάρκεια Zn συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτόματες εκτρώσεις και γενετικές ανωμαλίες του εμβρύου, ενώ η μέτρια μορφή ανεπάρκειας σχετίζεται με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, αλλά και πρόωρο τοκετό. Ακόμη και η ήπια έλλειψη Zn μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές στον τοκετό, όπως πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, ανεπαρκείς συσπάσεις της μήτρας, παρατεταμένο πρώτο και δεύτερο στάδιο τοκετού και αυξημένες πιθανότητες για παρεμβάσεις στον τοκετό, όπως χρήση σικύας ή εμβρυουλκών, ή και επιλογή της καισαρικής τομής λόγω μη εξέλιξης του τοκετού.

Η μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου σε συνδυασμό με τις παραπάνω επιπλοκές στον τοκετό μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα εμβρυϊκή δυσφορία, περιγεννητικό stress και περιγεννητική ασφυξία, άρα και χαμηλές τιμές Apgar score, αναπνευστικά

προβλήματα του νεογνού και αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική λοίμωξη (Caufield et al, 1998).

3.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ, ACTH ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Τα επινεφρίδια όλων των σπονδυλωτών φαίνεται να είναι πλούσια σε Zn. Λίγες γνώσεις ωστόσο υπάρχουν για τις επιδράσεις του Zn στη σύνθεση και έκκριση των ορμονών τους όπως η κορτιζόλη ή και το αντίστροφο. Για παράδειγμα έχει αποδειχτεί ότι τα κορτικοστεροειδή, αλλά και τα οιστρογόνα μειώνουν την περιεκτικότητα του πλάσματος σε Zn κατά 30%-40% και η μείωση αυτή συνεχίζεται όσο συνεχίζεται και η παροχή των παραπάνω ορμονών. Αντίστοιχα, η χορήγηση Zn αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την έκκριση κορτιζόλης για 240min περίπου από τη χορήγησή του στον οργανισμό. Η χορήγηση ACTH μειώνει τα επίπεδα του Zn στο πλάσμα κατά 50% περίπου μέσα σε 3-4 ώρες, ακόμη και σε άτομα που έχουν υποστεί εκτομή των επινεφριδίων, πράγμα που υποδεικνύει μια άμεση δράση της ACTH στη συγκέντρωση ή στην κατανομή του Zn. Ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σύνδρομο Cushing έχουν αντίστοιχα αυξημένα και μειωμένα επίπεδα Zn στο πλάσμα. Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις υποστηρίζεται ότι σχετίζονται με μια αυξημένη πρόσληψη του ιχνοστοιχείου από το ήπαρ (Brandao-Neto J. et al, 1990; Vallee B. and Falchuk K., 1993).

Επιπρόσθετα, το οξύ stress, όπως το χειρουργικό τραύμα, τα εγκαύματα, τα επεισόδια ισχαιμίας του μυοκαρδίου και ένα μεγάλο φάσμα από οξείες λοιμώδεις ασθένειες, φαίνεται ότι μειώνει τις τιμές του Zn στο πλάσμα. Οι τιμές του μετάλλου μπορεί ακόμη και να μηδενιστούν λίγες ώρες μετά την έναρξη του στρεσογόνου παράγοντα. Για παράδειγμα, η έκθεση στο κρύο (10°C για 60min) 7 υγιών αντρών έδειξε μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ των αλλαγών στις συγκεντρώσεις της ACTH και της συνδετικής με τον Zn πρωτεΐνης, που πιθανώς να οφείλεται σε ανακατανομή του Zn στον οργανισμό σε συνθήκες stress (Ohno et al, 1987).

3.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Ο Zn διαπιστώθηκε ότι αναστέλει τη σύνδεση μορίων με τους διάφορους τύπους των οπιοειδών σε διαφορετικό βαθμό. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις Zn στον οργανισμό

αναστέλουν τη δημιουργία δεσμών ενός αριθμού οπιοειδών αγωνιστών με τους μ υποδοχείς, ενώ μικρή επίδραση έχουν στους δ υποδοχείς.

Το 1990 μια ομάδα Κινέζων επιστημόνων διαπίστωσε ότι η αναλγησία προερχόμενη από βελονισμό επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα διαφόρων μετάλλων στο πλάσμα του αίματος, προτείνοντας τη σχέση των μετάλλων με τα ενδογενή αναλγητικά. Λίγο αργότερα το 1991, στην Ινδία η χορήγηση ενός μίγματος βοτάνων που περιείχε ένα συνδυασμό ουσιών Zn μείωσε σημαντικά την ένταση του πόνου σε περιπτώσεις οστεοαρθρίτιδας.

Παράλληλα, η μετεγχειρητική αναλγησία με επισκληρίδιο χορήγηση οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών προκαλεί μια σημαντική μείωση των επιπέδων του Zn στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό φαίνεται να είναι αποτέλεσμα δύο λειτουργιών, πρώτον της απορρόφησης Zn από το τραύμα και δεύτερον από την απομάκρυνση του Zn από το πλάσμα για το σχηματισμό μεταλλοπρωτεϊνών (ψευδαργυροπρωτεϊνών).

Στις μεταλλοπρωτεάσες του Zn (ένζυμα του Zn) ανήκει και η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase- NEP) ή εγκεφαλινάση EC 3.4.24.11. Ανευρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη διαφόρων τύπων κυττάρων του νευρικού συστήματος και άλλων περιφερικών οργάνων. Οι αναστολείς της NEP είναι δυνητικά αναλγητικά και αναισθητικά φάρμακα. Στις φυσιολογικές δράσεις τις NEP ανήκουν η αποδόμηση/ καταβολισμός των ενδορφινών και εγκεφαλινών με αποτέλεσμα, τη μείωση της ανταπόκρισης του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας και των εσωτερικών μηχανισμών ελέγχου του πόνου, αλλά και τη μείωση της αντιφλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Ακόμη, η NEP συμβάλει στον καταβολισμό της αλγογόνου ουσίας P και της νευροκινίνης A, με αποτέλεσμα τη μείωση της απάντησης του οργανισμού στη φλεγμονή και τον πόνο (Vadalouka A. and Kalfakakou V., 1999).

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΚΟΡΤΙΚΟΤΡΟΠΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ, ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τοκετός αντιπροσωπεύει μια κατάσταση οξέος φυσιολογικού stress για τον οργανισμό, προβλεπόμενου που μπορεί εύκολα να μελετηθεί υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Ωστόσο, χαρακτηρίζεται από έντονα συναισθηματικά στοιχεία, πράγμα που τον καθιστά μοναδικό για το κάθε άτομο. Σε αρκετές μελέτες διαπιστώνεται η θετική σχέση μεταξύ της συναισθηματικής έξαρσης με την ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και την αυξημένη έκκριση αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), κορτιζόλης και κατεχολαμινών. Παράλληλα με την έκκριση της ACTH φαίνεται να ενεργοποιείται και η έκκριση και άλλων μορίων της προοπιομελανικορτίνης με κυριότερο αυτό της β-ενδορφίνης (βΕΝ). Η αύξηση των ενδογενών οπιοειδών στον τοκετό παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην τροποποίηση της αντίληψης του πόνου (Pancheri P. et al, 1985).

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν επίσης μια στενή σχέση μεταξύ του ψευδαργύρου (Zn) και των ορμονών του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (Brandao-Neto J. et al, 1990; Vallee B. and Falchuk K., 1993), αλλά και ενζύμων του ψευδαργύρου με τον καταβολισμό των ενδορφινών, των εγκεφαλινών και της αλγογόνου ουσίας P (Vadalouka A. and Kalfakakou V., 1999).

1.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση των τιμών της αδενοκορτικοτρόπου ορμόνης, της κορτιζόλης και του ψευδαργύρου στα τρία στάδια του τοκετού, οι σχέσεις μεταξύ τους καθώς και η σχέση τους με την ένταση του πόνου που αναφέρουν οι επίτοκες στα τρία στάδια του τοκετού.

1.3 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τη διεξαγωγή της εργασίας επιλέχθηκαν επίτοκες με φυσιολογικές κύσεις και φυσιολογικό τοκετό, χωρίς επισκληρίδιο αναισθησία. Αποκλείστηκαν επίτοκες με παράγοντες υψηλού κινδύνου κύησης και τοκετού, όπως προωρότητα, πολυδυμία, ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, προεκλαμψία-εκλαμψία, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα.

Κατά την είσοδο στο μαιευτήριο και σε όλη τη διάρκεια του τοκετού τηρήθηκε ένα πλήρες ατομικό, παθολογικό και μαιευτικό ιστορικό, το οποίο συμπεριλάμβανε στοιχεία όπως η ηλικία της επιτόκου, ο τόκος και η ηλικία κύησης, πιθανά προβλήματα και φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αν έκανε μαθήματα ψυχοσωματικής προετοιμασίας. Παράλληλα καταγράφηκαν στοιχεία που σχετίζονται άμεσα με τον τοκετό, όπως ο τρόπος έναρξης του τοκετού-αυτόματος ή προκλητός και ο τρόπος ρήξης των εμβρυικών υμένων- αυτόματος ή τεχνητός, η χορήγηση φαρμάκων και κυρίως αναλγητικών και στα τρία στάδια του τοκετού και οι τυχόν παρεμβάσεις στο δεύτερο στάδιο του τοκετού και συγκεκριμένα η εκτέλεση περινεοτομίας ή/και η ανάγκη για χρήση σκύας.

Πραγματοποιήθηκαν 4 λήψεις φλεβικού αίματος (5ml η καθεμία) από την επίτοκο στις παρακάτω χρονικές στιγμές:

T₁: κατά την είσοδο στο μαιευτήριο

T₂: σε διαστολή του τραχήλου 3-4cm

T₃: σε διαστολή του τραχήλου 9-10cm-λίγο πριν το στάδιο της εξώθησης

T₄: 1,5-2h μετά τον τοκετό

Παράλληλα, ζητήθηκε η αξιολόγηση της έντασης του πόνου από τις επίτοκες σύμφωνα με μια αριθμητική αναλογική κλίμακα πόνου (0-10), όπου ως 0 ορίστηκε η απουσία πόνου και ως 10 η χειρότερη ένταση πόνου. Οι παραπάνω πράξεις έγιναν μετά από ενημέρωση των επιτόκων για τους σκοπούς και τη μεθοδολογία της εργασίας και τη γραπτή συναίνεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Τα δείγματα του αίματος τοποθετήθηκαν αμέσως μετά τη συλλογή τους σε πλαστικούς σωλήνες Wassermann. Έπειτα φυγοκεντρήθηκαν για 10 min στις 3000 στροφές, ώστε να διαχωριστούν τα έμμορφα συστατικά του αίματος από το πλάσμα. Το πλάσμα που συγκεντρώθηκε χωρίστηκε σε δύο φιαλίδια Elmendorf των 1,5ml, τα οποία τοποθετήθηκαν στους -20° C και έπειτα στους -70° C.

1.3.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ACTH ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι μετρήσεις των ορμονών πραγματοποιήθηκαν με ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο, η οποία αποτελεί και τη μέθοδο αναφοράς όλων των άλλων *in vitro* μεθόδων μέτρησης. Για τις μετρήσεις αυτές επιλέχθηκαν εμπορικά kits μονοκλωνικών αντισωμάτων (IRMA) της εταιρείας B.R.A.H.M.S. Η επιλογή αυτή έγινε για να αυξηθούν η ευαισθησία, η ειδικότητα, η ακρίβεια και η αντικειμενικότητα των μετρήσεων (sensitivity, specificity, accuracy and reliability). Επιπλέον, έτσι αποφεύγονται ψευδείς τιμές από διασταυρούμενες αντιδράσεις παραπλήσιων πεπτιδίων.

Για την αποφυγή τυχαίων σφαλμάτων κατά τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκαν διπλά tests για κάθε δείγμα. Η στατιστική απόκλιση των τιμών αυτών (C.V.) δεν ξεπερνούσε το 1,8% για την κορτιζόλη και το 2,2% για την ACTH. Για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων, εκτός των εμπορικών controls των kits, χρησιμοποιήθηκαν pooling ορών ασθενών, χαμηλών, φυσιολογικών και υψηλών τιμών. Επίσης, για τον ποιοτικό έλεγχο των εμπορικών kits πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες αραίωσης (dilution tests) και ανάκτησης (recovery tests).

Οι φυσιολογικές τιμές τις ACTH είναι το πρωί 9-52pg/ml και το απόγευμα 5-30pg/ml. Οι φυσιολογικές τιμές της κορτιζόλης είναι το πρωί 55,8-231ng/ml και το βράδυ 28,6-141ng/ml.

1.3.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Μετά τη συλλογή δειγμάτων ορού έγινε όξινση με 2M HCL, ώστε το PH των δειγμάτων να είναι περίπου 3. Ακολούθησε αραίωση των δειγμάτων 1:4 με απιονισμένο ρυθμιστικό διάλυμα (25meq Na⁺/L και 50meq K⁺/L). Για την επεξεργασία τους χρησιμοποιήθηκε το φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης με φλόγα τύπου Perkin-Elmer Mod.560 του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με συνθήκες λειτουργίας:

Μήκος κύματος : 213.9nm

Εύρος σχισμής : 0.7nm

Πηγή φωτός : Λάμπα κοίλης καθόδου Zn

Φλόγα : Αέρας ακετυλίνης (οξειδωτική)

Ευαισθησία : 0.018μg/ml Zn για 1% απορρόφηση.

Τα 0.5μg/ml δίνουν 0.12 μονάδες απορρόφησης.

Για την παρασκευή πρότυπων διαλυμάτων για την καμπύλη αναφοράς φτιάχτηκαν από διάλυμα νιτρικού ψευδαργύρου 1mg/ml ως εξής:

S1: 0.5μg/ml

S2: 1.5μg/ml

S3: 5μg/ml

Για την καμπύλη αναφοράς του Zn χρησιμοποιήθηκαν τα πρότυπα διαλύματα τα αντίστοιχα του προσδιορισμού των δειγμάτων ορού με τις ίδιες συνθήκες λειτουργίας του οργάνου. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του στοιχείου γίνεται βάσει του τύπου:

Στοιχείο (μg/gr) = (μg/gr διαλύματος) * (όγκος διαλύματος σε ml) * (d.f) / (βάρος δείγματος σε gr)
όπου d.f = συντελεστής αραίωσης

Οι φυσιολογικές τιμές του Zn στο πλάσμα του αίματος είναι 0.5-1.2μg/ml.

1.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμμετείχαν 16 επίτοκες- 9 Ιτόκες, 4 Πτόκες, 3 Ππτόκες- των οποίων τα χαρακτηριστικά καταγράφονται στον πίνακα 5.1

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά επιτόκων

Χαρακτηριστικά	Μέσος όρος
Ηλικία επιτόκου	31,3 ± 5,1 έτη
Ηλικία κύησης	270,8 ± 6,2 ημέρες
Διάρκεια τοκετού	4,6 ± 2,6 ώρες

Καμία από τις επίτοκες δεν ανέφερε προβλήματα στον τοκετό, τα φάρμακα που έπαιρναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν συμπληρώματα ασβεστίου, σιδήρου και φυλλικού οξέος, ενώ μόνο 5 από αυτές παρακολούθησαν μαθήματα ψυχοσωματικής προετοιμασίας. Τα σημαντικότερα στοιχεία από το μαιευτικό ιστορικό καταγράφονται στον πίνακα 5.2.

Πίνακας 2: Μαιευτικά στοιχεία

Έναρξη τοκετού	Αυτόματη: 5	Προκλητή: 11
Ρήξη εμβρυικών υμένων	Αυτόματη: 3	Τεχνητή: 13
Αναλγητικά στον τοκετό (πεθιδίνη)	Ναι: 4	Όχι: 12
Περινεοτομή	Ναι: 15	Όχι: 1
Σικουολκία	Ναι: 2	Όχι: 14

Σε όλες τις επίτοκες κατά τη διάρκεια του τοκετού χορηγούνταν στάγδην Ringer's 1000cc με 5IU συνθετικής οξυτοκίνης. Η συρραφή της περινεοτομής έγινε με τοπική έγχυση ξυλοκαΐνης, ενώ στο τέλος του τοκετού χορηγήθηκαν υπόθετα Voltaren (μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο) για αναλγησία.

1.4.1 ΕΝΤΑΣΗ ΠΟΝΟΥ

Η ένταση του πόνου όπως εκτιμήθηκε από τις ίδιες τις επιτόκους στις διάφορες χρονικές στιγμές σύμφωνα με την αριθμητική κλίμακα πόνου φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ένταση πόνου

Χρονικές στιγμές	Μέσος όρος	STDEV
T ₁	1,11	1,45
T ₂	6,61	2,43
T ₃	9,47	0,74
T ₄	2,33	1,45

Σύμφωνα με τον πίνακα η ένταση του πόνου αρχίζει προοδευτικά να αυξάνεται με την εξέλιξη του τοκετού, φτάνοντας τη μέγιστη ένταση στην τελεία διαστολή του τραχήλου, λίγο πριν την εξώθηση, ενώ μειώνεται κατακόρυφα 1,5-2h μετά τον τοκετό (διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Διακυμάνσεις τιμών έντασης πόνου

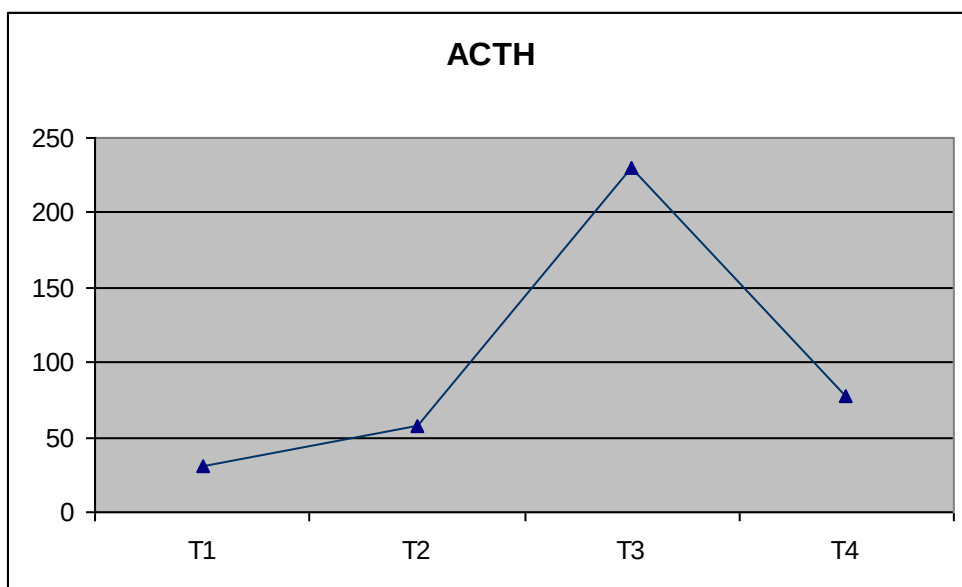
1.4.2 TIMEΣ ACTH

Οι τιμές της ACTH όπως υπολογίστηκαν με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο καταγράφονται στον πίνακα 4. Η μονάδα μέτρησης είναι pg/ml.

Πίνακας 4: Τιμές ACTH

Χρονικές στιγμές	Μέσος όρος	STDEV
T ₁	30,6	19,75
T ₂	57,77	33,48
T ₃	230,4	113,66
T ₄	77,13	46,75

Όπως, φαίνεται οι τιμές της ACTH ξεπερνούν τα φυσιολογικά όρια μετά τη χρονική στιγμή T₂, δηλαδή με την εγκατάσταση της ενεργούς φάσης του τοκετού, φτάνουν το peak των τιμών λίγο πριν την έξοδο του εμβρύου- χρόνος T₃- ενώ και 1-5-2h μετά τον τοκετό παραμένουν υψηλές (διάγραμμα 2).

**Διάγραμμα 2: Διακυμάνσεις τιμών ACTH**

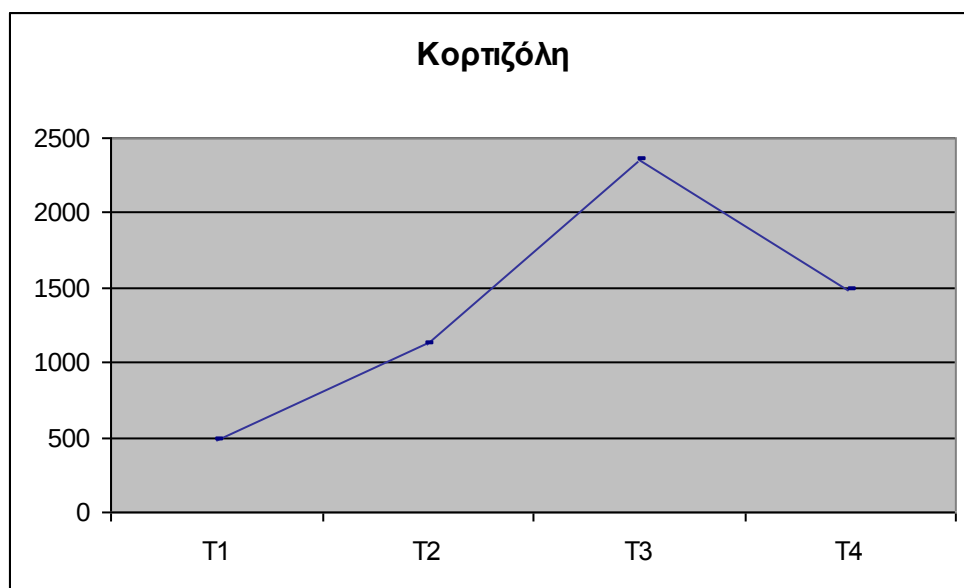
1.4.3 ΤΙΜΕΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Οι τιμές της κορτιζόλης όπως υπολογίστηκαν με τη ραδιοανοσολογική μέθοδο καταγράφονται στον πίνακα 5. Η μονάδα μέτρησης είναι ng/ml.

Πίνακας 5: Τιμές κορτιζόλης

Χρονικές στιγμές	Μέσος όρος	STDEV
T ₁	485	177,16
T ₂	1121,25	381,81
T ₃	2356,13	737,67
T ₄	1477,47	757,87

Σύμφωνα με τον πίνακα, οι τιμές της κορτιζόλης είναι υψηλότερες από τις φυσιολογικές σε όλα τα στάδια του τοκετού. Το peak των τιμών της εμφανίζεται στη χρονική στιγμή T₃, λίγο πριν την έξοδο του εμβρύου (διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3: Διακυμάνσεις τιμών κορτιζόλης

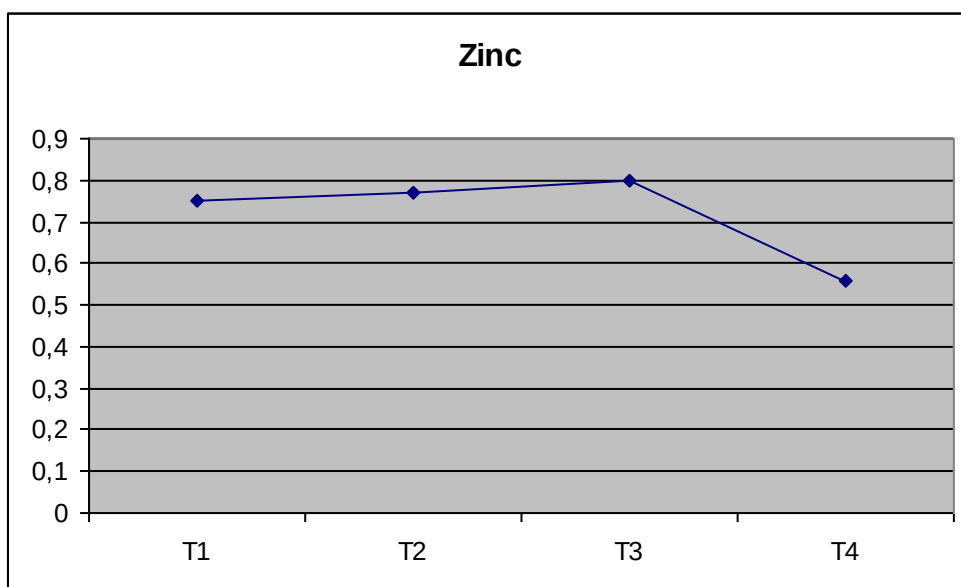
1.4.4 ΤΙΜΕΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Οι τιμές του ψευδαργύρου όπως υπολογίστηκαν με βάση τη μέθοδο της ατομικής απορρόφησης καταγράφονται στον πίνακα 6. Η μονάδα μέτρησης είναι $\mu\text{g/ml}$.

Πίνακας 6: Τιμές Ψευδαργύρου

Χρονικές στιγμές	Μέσος όρος	STDEV
T ₁	0,75	0,26
T ₂	0,77	0,22
T ₃	0,8	0,33
T ₄	0,56	0,17

Όπως φαίνεται οι τιμές του ψευδαργύρου βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων σε όλες τις φάσεις του τοκετού. Παρατηρείται όμως μια μικρή πτώση 1,5-2h μετά των τοκετών, όπου οι τιμές βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια.



Διάγραμμα 4: Διακυμάνσεις τιμών ψευδαργύρου

1.4.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Οι μεταβλητές σύμφωνα με το Normality test δεν ακολουθούν κανονική κατανομή γι' αυτό και οι συσχετίσεις των μεταβλητών έγιναν με τον μη παραμετρικό συντελεστή Spearman's rho. Οι σχέσεις της ACTH, της κορτιζόλης και του ψευδαργύρου με την ένταση του πόνου που προκύπτουν από τη στατιστική επεξεργασία καταγράφονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Σχέσεις ACTH, κορτιζόλης και Zinc με την ένταση του πόνου

	ACTH	Κορτιζόλη	Zinc
T ₁	r 0,261 p 0,498	r 0,447 p 0,227	r 0,000 p 1,000
T ₂	r 0,83 p 0,787	r 0,239 p 0,432	r -0,76 p 0,845
T ₃	r 0,402 p 0,138	r -0,357 p 0,191	r 0,146 p 0,687
T ₄	r 0,641 p 0,10*	r -0,09 p 0,974	r 0,720 p 0,107

Από τα στοιχεία που προκύπτουν δεν παρατηρείται κάποια σημαντικά στατιστική σχέση ($p > 0,05$) μεταξύ των τιμών της ACTH και της έντασης του πόνου, στις τρεις πρώτες χρονικές στιγμές, δηλαδή κατά την είσοδο των επιτόκων στο μαιευτήριο και σε διαστολή του τραχήλου 3-4cm και 9-10cm. Η μόνη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($p = 0,10 < 0,05$ $r = 0,641$) που προκύπτει είναι στο χρόνο T₄, δηλαδή 1-5-2h μετά τον τοκετό.

Οι τιμές της κορτιζόλης δεν έχουν στατιστικά σημαντική σχέση ($p > 0,05$) με την ένταση του πόνου σε κανέναν από τους τέσσερις χρόνους που μελετήθηκαν στον τοκετό. Ομοίως και οι τιμές του ψευδαργύρου δε φαίνεται να συσχετίζονται με την ένταση του πόνου σε κάποια φάση του τοκετού.

1.4.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ ΜΕ ΤΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Οι στατιστικές σχέσεις των τιμών του ψευδαργύρου με τις τιμές των δύο μελετώμενων ορμονών έγιναν με τον μη παραμετρικό συντελεστή Spearman's rho. Τα αποτελέσματα αποτυπώνονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Σχέσεις Zinc με την ACTH και την κορτιζόλη

	ACTH/ Zinc	Κορτιζόλη/ Zinc
T ₁	r 0,866 p 0,333	r -0,866 p 0,333
T ₂	r -0,368 p 0,330	r 0,343 p 0,366
T ₃	r -0,152 p 0,675	r -0,517 p 0,126
T ₄	r 0,754 p 0,084	r -0,145 p 0,784

Οι τιμές του ψευδαργύρου δε φαίνεται να επηρεάζονται ($p > 0,05$) από τις τιμές της ACTH ή το αντίστροφο στους τρεις πρώτους προκαθορισμένους χρόνους της μελέτης. Ωστόσο, στο χρόνο T₄, δηλαδή 1,5-2h μετά τον τοκετό διαφαίνεται μια ενδεικτικά στατιστικά σημαντική θετική σχέση ($p = 0,84 < 0,099$ $r = 0,754$) του ψευδαργύρου με την ACTH. Το στοιχείο αυτό όμως χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση.

Όσο αφορά στην κορτιζόλη δεν προκύπτει κάποια αλληλεπίδρασή της με τον ψευδάργυρο σε οποιαδήποτε φάση του τοκετού ($p > 0,05$).

1.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρατηρείται ότι ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια ενεργοποιείται στον τοκετό, όπως ενεργοποιείται σε πολλές καταστάσεις φυσικού και σωματικού stress του οργανισμού. Η ACTH και η κορτιζόλη πολλαπλασιάζονται με την έναρξη της ενεργούς φάσης του τοκετού, φτάνοντας το peak των τιμών τους στη φάση της πλήρους διαστολής του τραχήλου, λίγο πριν την εξώθηση και την έξοδο του εμβρύου. Η φάση αυτή συμπίπτει με το peak των τιμών της έντασης του πόνου, δηλαδή χαρακτηρίζεται από τις ίδιες τις επίτοκες ως η πιο επώδυνη χρονική στιγμή του τοκετού. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες (Bacigalupo G. et al, 1987; Bacigalupo G. et al, 1990; Fajardo M.C. et al, 1994; Mastorakos G. and Ilias I., 2000), εκτός από τη μελέτη των Pancheri P. και συνεργατών του που κατέγραψαν τις υψηλότερες τιμές της ACTH στο αρχικό στάδιο του τοκετού (Pancheri P. et al, 1985).

Ωστόσο, δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έντασης του πόνου και των δύο ορμονών. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι οι συγκεντρώσεις των δύο αυτών ορμονών αυξάνονται ως απάντηση στη γενικότερη κατάσταση έντασης, φυσικού και συναισθηματικού stress που προκαλεί στον οργανισμό και στον ψυχισμό ο τοκετός και όχι αποκλειστικά στον πόνο. Επίσης, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων στη μελέτη και οι σχετικά μεγάλες αποκλίσεις που είχαν οι τιμές των ορμονών των ατόμων από το μέσο όρο (STDEV) δεν επέτρεψαν να φανεί κάποια στατιστική συσχέτιση. Αντίθετα, στην εργασία των Bacigalupo G. και συνεργατών του που συχετίστηκαν τα επίπεδα της κορτιζόλης με την ένταση του πόνου βρέθηκε σημαντικά στατιστική θετική σχέση μεταξύ των δύο αυτών ορμονών (Bacigalupo G. et al, 1990). Σε εργασίες στις οποίες συγκρίθηκαν οι παραπάνω ορμόνες σε ομάδες επιτόκων με επισκληρίδιο αναισθησία, που παρέχει απόλυτη ανακούφιση από τον πόνο, και σε ομάδες επιτόκων χωρίς φαρμακευτική αναλγησία, δεν υπήρξαν διαφορές στις συγκεντρώσεις των ορμονών στη μητρική κυκλοφορία του αίματος (Jouppila R et al 1976; Jouppila R, 1985). Σε αντίθετο αποτέλεσμα καταλήγει άλλη εργασία που υποστηρίζει ότι η επισκληρίδιος αναισθησία περιορίζει τις συγκεντρώσεις των ορμονών του stress (Westgren M, et al, 1986).

Η σημαντική αύξηση της ACTH μπορεί να σημαίνει και την αύξηση και άλλων μορίων της POMC, πρόδρομη ουσία από την οποία προέρχεται, όπως η β και γ-λιποτροφίνη, αλλά και η β-ενδορφίνη. Αρκετές εργασίες επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη έκκριση της ACTH στον τοκετό συνοδεύεται από την αυξημένη απελευθέρωση μορίων

της POMC και κυρίως της β-ενδορφίνης (Browning A.J.F. et al,1983; Hoffman D.I. et al,1984; Raisanen I. et al, 1984; Hofmeyr G.J. et al,1995).

Ο ψευδάργυρος βρίσκεται εντός των φυσιολογικών τιμών σε όλη τη διάρκεια του τοκετού, ενώ μετά από 1,5 ώρα περίπου από τον τοκετό, στη φάση της πρώιμης λοχείας, οι τιμές του μειώνονται και κυμαίνονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Το γεγονός αυτό μπορεί να δικαιολογείται με δύο τρόπους. Πρώτον, μία ψευδαργυροπρωτεάση, η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP) είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στον καταβολισμό των ενδορφινών και των εγκεφαλινών, καθώς και της αλγογόνου ουσίας P, άρα έμμεσα μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην τροποποίηση της αντίληψης του πόνου και γι'αυτό να περιορίζονται οι συγκεντρώσεις του (Vadalouca A. and Kalfakakou V.,1999). Δεύτερον, η μικρή αυτή μείωση του στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος στην επούλωση των τραυμάτων, γι'αυτό και μετακινείται σε περιοχές που υπάρχει ιστική βλάβη, όπως για παράδειγμα στην περιοχή της περινεοτομίας (Chaney S.,2006). Η μικρή αυτή μείωση αυτών των επιπέδων του ψευδαργύρου στο μητρικό πλάσμα συμφωνεί με την εργασία των Beisel και συνεργατών του που υποστηρίζει ότι το οξύ stress, όπως για παράδειγμα το χειρουργικό τραύμα, προκαλεί πτώση των τιμών του στοιχείου στο πλάσμα του αίματος, ενώ μπορεί να προκληθεί και πλήρης εξαφάνιση του ψευδαργύρου λίγες ώρες μετά την έναρξη του στρεσογόνου παράγοντα. Παρόλαυτα, δεν υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του ψευδαργύρου, της έντασης του πόνου και των άλλων δύο ορμονών του stress. Δεν έχουν βρεθεί αντίστοιχες έρευνες που να μελετούν τις συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου στον τοκετό.

1.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα εργασία είναι ότι οι ορμόνες του stress ACTH και κορτιζόλη αυξάνονται σταδιακά με την έναρξη του τοκετού στο μητρικό πλάσμα και φτάνουν τις μέγιστες τιμές τους στη φάση της πλήρους διαστολής του τραχήλου, λίγο πριν την εξώθηση και την έξοδο του εμβρύου από τη μήτρα, που χαρακτηρίζεται από τις επίτοκες η πιο επώδυνη στιγμή. Ωστόσο, δεν επιβεβαιώνεται στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των ορμονών και της έντασης τους πόνου. Ο ψευδάργυρος παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων στη διάρκεια του τοκετού μέχρι και την έξοδο του εμβρύου από τη μήτρα, αλλά σε άμεσο μεταγεννητικό χρόνο, 1-5-2ώρες μετά τον τοκετό, οι τιμές του μειώνονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Από την παρούσα μελέτη δεν προκύπτει κάποια θετική στατιστική σχέση μεταξύ του ιχνοστοιχείου, των δύο μελετώμενων ορμονών και της έντασης του πόνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καλαφακάκου Β., Φυσιολογία του νευρικού συστήματος και του πόνου, Διδακτικές Σημειώσεις ΠΜΣ «Αντιμετώπιση του πόνου», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 2006.
2. Bacigalupo G. et al, Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery-their relationship to the duration of labor, J. Perinatol. Medicine, 1987; 15:45-52.
3. Bacigalupo G. et al, Quantitative relationships between pain intensities during labor and beta-endorphin and cortisol concentrations in the early postpartum period, J. Perinatol. Medicine, 1990; 18: 289-296.
4. Beysel W. et al, Homeostatic mechanisms affecting zinc levels in acute stresses in: Trace elements in human health and disease, Academic press, New York, 1976.
5. Brandao-Neto J. et al, Zinc acutely and temporarily inhibits adrenal cortisol secretion in Humans, Biological Trace Element Research, 1990; 24: 83-89.
6. Brownridge P., The nature and consequences of childbirth pain, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1995; 59: S9-S15.
7. Browning A.J.F. et al, Maternal plasma concentrations of b-lipotrophin, b-endorphin and γ -lipotrophin throughout pregnancy, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1983; 90: 1147-1151.
8. Casey M.L. and McDonald P., The Endocrinology of Human Partuition, Annals New York Academy of Sciences, 1997; 828: 273-284.
9. Chaney S., Principles of nutrition II: Micronutrients in: Delvin T., Textbook of Biochemistry with clinical correlations (6th edition), Willey-Liss, 2006.
10. Clifton V. et al, Corticotropin-releasing hormone and Proopiomelanocortin-derived peptides are present in human myometrium, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998; 83(10): 3716-3721.
11. Caufield L. et al, Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival, The American Journal of Clinical Nutrition, 1998; 68: 499S-508S.
12. Drolet G. et al, Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response, Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat; 2001; 25: 729-741.
13. Evans A.T., Normal Labor in: Manual of Obstetrics (7th edition), Lippincott Wilkins and Wilkins, 2007.

14. Fajardo M.C. et al, Plasma levels of b-endorphin and ACTH during labor and immediate puerperium, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1994; 55: 105-108.
15. Florido J. et al, Plasma concentrations of beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone in women with and without childbirth preparation, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1997;73:121-125.
16. Grant W., An ecological study of cancer mortality rates including indices for dietary iron and zinc, *Anticancer Res.*, 2008; 28(3B): 1955-1963.
17. Guyton A. and Hall J., *Εγχειρίδιο Ιατρικής Φυσιολογίας*, 10^η έκδοση, Παρισιάνου Α.Ε., 2004.
18. Hoffman D.I. et al, Plasma b-endorphin concentrations prior to and during pregnancy, in labor and after delivery, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1984; 150(1): 492-496.
19. Hofmeyr G.J. et al, Labor experience and beta-endorphin levels, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1995; 50: 299-300.
20. Jansen A. et al, Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the fight or flight response, *Science*, 1995; 270:644-646.
21. Johansson F. et al, Progression of labor pain in primiparas and multiparas, *Nursing Research*, 1988; 37(2): 86-90.
22. Jouppila R., Maternal and fetal effects of epidural analgesia during labor, *Zentrabl. Gynacol*, 1985; 107 (9):521-531.
23. Jouppila R. et al, The effect of segmental epidural analgesia on maternal ACTH, cortisol and TSH during labor, 1976; 8 (6): 378-384.
24. Mastorakos G. and Ilias I., Maternal Hypothalamic- Pituitary-Adrenal Axis in pregnancy and the postpartum period, Postpartum-related disorders, *Ann NY Acad Sci*, 2000; 900: 95-106.
25. Mastorakos G. and Ilias I., Maternal and fetal Hypothalamic- Pituitary-Adrenal axes during pregnancy and postpartum, *Ann NY Acad. Sci*, 2003; 997: 136-149.
26. Mauri A. et al, Correlation between amniotic levels of a-MSH, ACTH and b-endorphin in late gestation and labour in normal and complicated pregnancies, *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 1990; 123: 637-642.
27. Mendoza J.E. and Foundas A.L., *The somatosensory systems in: Clinical Neuroanatomy, A neurobehavioral approach*, Springer, 2008.

28. Murakami M. and Hirano T., Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling, *Cancer Sci.*, 2008; 99(8): 1515-1522.
29. Ochedalski T. et al, Corticotrophin-releasing hormone and ACTH levels in maternal and fetal blood during spontaneous and oxytocin-induced labour, *European Journal of Endocrinology*, 2001; 144: 117-121.
30. Ohel I. et al, A rise in pain threshold during labor: A prospective clinical trial, *Pain*, 2007; 132: S104-S108.
31. Ohno H. et al, Effect of acute cold exposure on ACTH and Zinc concentrations in human plasma, *Japanese Journal of Physiology*, 1987; 37: 749-755.
32. Pancheri P. et al, ACTH, Beta-endorphin and Met-enkephalin: peripheral modifications during the stress of human labor, *Psychoneuroendocrinology*, 1985; 10(3): 289-301.
33. Raisanen I. et al, Pain and plasma b-endorphin level during labor, *Obstetrics and Gynecology*, 1984, 64(6): 783-786.
34. Rowlands S. and Permezel M., Physiology of pain in labour, *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1998; 12(3): 347-362.
35. Saisto T. et al, Norepinephrine, adrenocorticotropin, cortisol and beta-endorphin in women suffering from fear of labor: responses to the cold pressor test during and after pregnancy, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2004;83: 19-26.
36. Simon E., Opioid receptors and endogenous opioid peptides, *Medicinal Research Reviews*, 1991; 11(4): 357-374.
37. Smith R. et al, Mood changes, obstetric experience and alterations in plasma cortisol, beta-endorphin and corticotrophin releasing hormone during pregnancy and the puerperium, *Journal of Psychosomatic Research*, 1990; 34(1): 53-69.
38. Tortora G. and Derrickson B., Nervous Tissue in: *Principles of Anatomy and Physiology* (11th edition), Wiley International Edition, 2006.
39. Vadalouca A. and Kalfakakou V., Zinc and opioid catabolism: a promising new approach to analgesia, *IMRAPT*, 1999; 11(2): 3-8.
40. Vallee B. and Falchuk K., The biochemical basis of zinc physiology, *Physiological Reviews*, 1993; 73(1): 79-105.
41. Weiss G., Endocrinology of Parturition, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 85 (12): 4421-4425.
42. Westgren M. et al, Maternal and fetal endocrine stress response at vaginal delivery with and without an epidural block, *J Perinat Med*, 1986; 14(4): 235-241.