

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

Διευθυντής ΠΜΣ Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΕ IVF
ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ**

**ΑΓΟΣ ΧΡΥΣΟΒΑΛΑΝΤΗΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ Μ/Γ**

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης**

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2018

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής
Επιτροπής:**

**Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας (Επιβλέπων)**

**Αντώνιος Γκαράς, Επίκουρος Καθηγητής
Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)**

**Σωτήριος Σωτηρίου, Επίκουρος Καθηγητής
Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας (Μέλος)**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

***Προς όλο το επιστημονικό και
διοικητικό προσωπικό της
Μαιευτικής και Γυναικολογικής
κλινικής του Π.Γ.Ν.Λ.***

Άγος Χρυσοβαλάντης
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Γεννήθηκα στον Βόλο στις 16/11/1988

2006-2013: Ιατρική σχολή Σόφιας

2013: 30ημερη υποχρεωτική εκπαίδευση σε χειρουργικό και παθολογικό τομέα στο Γ.Ν. Σύρου.

Κάλυψη αναγκών Π.Ι. Σικίνου για έναν μήνα

Υποχρεωτική εκπαίδευση Κ.Υ. Μυκόνου (11 μήνες).

2014-2015: ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στο Γ.Ν. Βόλου

2016-2017: συνέχιση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Κ.Υ. Βελεστίνου (6μήνες).

2017-2018: ειδικευόμενος Μαιευτικής-Γυναικολογίας στο Γ.Ν. Βόλου

2018 έως και σήμερα: ειδικευόμενος
Μαιευτικής-Γυναικολογίας στο Γ.Ν. Βόλου

Λοιπά: ενεργή συμμετοχή με
παρουσιάσεις και εργασίες σε συνέδρια,
ημερίδες, εκπαιδευτικά-μετεκπαιδευτικά
προγράμματα, συγγραφή κεφαλαίων σε
αγγλόφωνο επιστημονικό περιοδικό,
bsscouse, alsoinstructor, ιατρική κάλυψη
ποδοσφαιρικών αγώνων και χειμερινών
αθλημάτων, διδασκαλία σε μονάδες
δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης.

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΣΕ IVF ΚΑΙ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ**

ΧΡΥΣΟΒΑΛΑΝΤΗΣ ΑΓΟΣ

**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Τμήμα Ιατρικής, 2018**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Δαπόντε

**Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

**Σύμβουλος :Αντώνιος Γκαράς, Επίκουρος Καθηγητής
Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

**Μέλος :Σωτήριος Σωτηρίου, Επίκουρος Καθηγητής
Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται ανασκόπηση-μελέτη της παθολογίας που αναπτύσσεται στον πλακούντα κατά τις φυσιολογικές ή ίνφκυσίες. Περιγράφεται ο πλακούντας μεμονωμένα σαν όργανο, η ανάπτυξη του, το αμνιακό υγρό, το χόριο, ο ομφάλιος λώρος με την συνοδό λειτουργία και την παθοφυσιολογία. Περιγράφονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την μητριαία αιματική ροή, η πλακουντιακή μεταφορά καθώς και οι διαταραχές πήξης του αίματος. Γίνεται ανασκόπηση των πιο κοινών προβλημάτων και του ορμονολογικού προφίλ του πλακούντα. Τέλος, γίνεται επεξεργασία μελετών σχετικά με γενετικές ανωμαλίες και γονίδια που ευθύνονται για χαμηλή πρόσφυση ή προδρομικά αγγεία όπως και διερεύνηση σχετικά με την μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων.

Summary

At the present bachelor project a review study is held considering the pathology of the development of the placenta during the normal pregnancies and ivf. Furthermore, the placenta as an organ and his development are described, as well as the pathophysiology and the functions of the amniotic fluid, the chorion and the umbilical cord. In addition, the factors that influence the uterine blood flow, the placental transfusion and the pigmentantion blood flow are depicted. In conclusion, a review of studies that regard genetic abnormalities and genes that are responsible for low lying placenta or vasa previa is conducted followed by an and about transport of the cryopreserved fetus.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Ο πλακούντας σαν δομή-όργανο

1.1 Ανάπτυξη του πλακούντα

1.2 Η χοριακή λάχνη

1.3 Ο ομφάλιος λώρος

1.4 Το αμνιακό υγρό και το χόριο

Κεφάλαιο 2 Παθοφυσιολογία πλακούντα

2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την μητριάια αιματική ροή

2.2 Πλακουντιακή μεταφορά

2.3 Διαταραχές πήξης του αίματος

Κεφάλαιο 3 Παθολογία πλακούντα

3.1 Τα πιο κοινά προβλήματα στον πλακούντα

3.2 Τα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να οδηγήσουν σε προβλήματα του πλακούντα

3.3 Οι τέσσερις κύριες λειτουργίες του πλακούντα

Κεφάλαιο 4 Ορμονολογικό προφίλ πλακούντα

4.1 Ενδοκρινική λειτουργία του πλακούντα

4.2 Ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο (HPL)

4.3 Στεροειδείς ορμόνες

Κεφάλαιο 5 Ανασκόπηση μελετών

5.1 Η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προδρομικό πλακούντα(placentaacreta)

5.2 Διερεύνηση του περιορισμένου μωσαικισμού του πλακούντα με “συγκριτική γενωμική υβριδοποίηση” (CGH) σε IVF και ICSI κυήσεις.

5.3 Νηματοειδής παθολογία προδρομικού πλακούντα σε IVF κυήσεις

5.4 Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με τα μαιευτικά συμπεράσματα μετά από σύγκριση μεταφοράς “φρέσκων” έναντι κατεψυγμένων εμβρύων

5.5 Διαφορές στο μέγεθος του πλακούντα και του ομφαλίου λώρου σε γυναίκες με IVF έναντι των φυσιολογικών

Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα

Κεφάλαιο 7 Βιβλιογραφία

Εισαγωγή

Ο πλακούντας είναι μια δομή-όργανο που αναπτύσσεται στη μήτρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρέχει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη του εμβρύου και απομακρύνει τα προϊόντα του μεταβολισμού από το αίμα του. Συνδέεται με το τοίχωμα της μήτρας, με μια πολύ μεγάλη επιφάνεια και με τον ομφάλιο λώρο. Στις περισσότερες εγκυμοσύνες, ο πλακούντας βρίσκεται στην κορυφή ή πλευρικά της μήτρας.

1.1 Ανάπτυξη του πλακούντα

Την 6η εβδομάδα από την ωορρηξία η τροφοβλάστη έχει εισβάλλει σε 40-60 σπειροειδή αρτηριόλια. Αίμα από το μητρικό αγγειακό δίκτυο ωθεί τα σχετικά εύπλαστα δευτερογενή και τριτογενή τριχοειδή σε μία σκηνοειδή «μητρική κοτυληδόνα». Το αίμα από τα μητρικά αρτηριόλια διοχετεύεται προς τον χοριονικό δίσκο και κατόπιν επιστρέφει για να παροχετευθεί από τα μητρικά φλεβίδια πίσω στην μητρική κυκλοφορία. Δημιουργούνται τελικά 12 μεγάλες μητρικές κοτυληδόνες και περίπου 40-50 μικρότερες. Στο τέλος της κύησης ο πλακούντας μπορεί να παρουσιάζει αυξημένες εναποθέσεις ινικής, περιοχές μικροεμφράκτων, ενδολαχνιακές θρομβώσεις και επασβεστώσεις.

Τα στοιχεία αυτά αποτελούν περιγραφικά χαρακτηριστικά και δεν υποδηλώνουν κάποια παθολογία ή την ανάγκη άμεσης επέμβασης.

1.2 Η χοριακή λάχνη

Η λειτουργική μονάδα του πλακούντα είναι η κύρια λάχνη. Υπάρχουν αρχικά περίπου 200 κύριες λάχνες που ξεκινούν από το λαχνωτό χόριο. Περίπου 150 από αυτές συμπιέζονται στην περιφέρεια των κυρίωνμητρικών αγγειακών μονάδων και μετατρέπονται σε σχετικά αδρανείς δομές, αφήνοντας περίπου 12 μεγάλες κοτυληδόνες και περίπου 40-50 μικρότερες. Η λάχνη αποτελείται κεντρικά από ένα στρώμα πυκνών ατρακτοειδών ινοβλαστών και διακλαδιζομένων τριχοειδών.

Στο στρώμα ευρίσκονται επίσης φαγοκύτταρα, γνωστά ως κύτταρα του Hofbauer. Αρχικά, οι λάχνες καλύπτονται από ένα εξωτερικό στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης και ένα εσωτερικό στρώμα κυτταροτροφοβλάστης. Κατά την εξέλιξη της κύησης το στρώμα εξαφανίζεται, ώσπου τελικά παραμένει μόνο ένα λεπτό στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης. Ο σχηματισμός συσσωρεύσεων συγκυτιακών κυττάρων (συγκυτιακοί κόμβοι) και η επανεμφάνιση κυτταροτροφοβλάστης στην προχωρημένη κύηση, είναι πιθανόν αποτέλεσμα υποξίας.

1.3 Ο ομφάλιος λώρος

Ο ομφάλιος λώρος έχει μήκος 10-100 cm (συνήθως 50 cm), διάμετρο 1-2 cm και περιέχει δύο αρτηρίες και μία φλέβα. Οι δύο αρτηρίες μεταφέρουν αποξυγονωμένο αίμα από το έμβρυο στον πλακούντα, ενώ οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στο έμβρυο μέσω της ομφαλικής φλέβας. Τα αγγεία περιβάλλονται από μία υδρόφιλη βλεννοπολυσακχαριδική ουσία, γνωστή ως ουσία ή πηκτή του Warton και ο όλος σχηματισμός καλύπτεται από αμνιακό επιθήλιο. Τα αγγεία του λώρου έχουν μία χαρακτηριστική ελικοειδή πορεία, η οποία τα προστατεύει από απόφραξη, απορροφώντας οποιαδήποτε τάση συστροφής.

Οι πιέσεις στις αρτηρίες είναι 70 mm Hg η συστολική και 60 mmHg η διαστολική, ενώ η πίεση στην φλέβα είναι αρκετά υψηλή (25 mmHg). Η υψηλή αυτή πίεση προφυλάσσει την ακεραιότητα της αιματικής ροής του ομφαλίου λώρου και δείχνει ότι η πίεση στα τριχοειδή των λαχνών πρέπει να είναι ακόμη μεγαλύτερη. Τα αγγεία συχνά εμφανίζουν ψευδή κόμβο που στην πραγματικότητα είναι επιπλέον περιστροφή του λώρου. Σπανίως, υπάρχουν και αληθείς κόμβοι οι οποίοι μπορεί να παραβιάσουν την αιματική παροχή.

1.4 Το άμνιο και το χόριο

Ο αμνιακός σάκος αποτελείται από δύο στοιβάδες, το άμνιο και το χόριο. Το άμνιο προέρχεται από στρώμα επιθηλιακών κυττάρων μεταξύ εξωδέρματος και τροφοβλάστης. Το χόριο προέρχεται από την τροφοβλάστη, που αρχικά ήταν ένα απλό στρώμα κυττάρων που περιέβαλε την βλαστοκύστη.

2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την μητριάια αιματική ροή:

- Η ρύθμιση της μητριάιας αιματικής ροής είναι ζωτικής σημασίας για την καλή κατάσταση του εμβρύου. Σε κύηση με φυσιολογική πλακουντοποίηση οι αγγειακές αντιστάσεις της αιματικής ροής προς την μήτρα ελαττώνονται κατά 700 φορές.
- Η παρατεταμένη ελάττωση της μητριάιας αιματικής ροής οδηγεί σε επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και σε πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο.

Παράγοντες που αναστρέψιμα επηρεάζουν την μητριάια αιματική ροή είναι η αιμορραγία, οι συσπάσεις της μήτρας, η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη. Η αγγειοτενσίνη-Π, όταν ευρίσκεται σε

φυσιολογικά επίπεδα, αυξάνει τη μητρίαία αιματική ροή, ως αποτέλεσμα άμεσης δράσης στον πλακούντα, γεγονός που προκαλεί τοπικά την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών. Σε υψηλές, ωστόσο, συγκεντρώσεις προκαλεί αγγειοσύσπαση.

Επίσης, η ύπτια θέση ανάπαυσης στην προχωρημένη κύηση μπορεί να ελαττώσει την αιματική παροχή, λόγω πίεσης (από τη μήτρα) της κάτω κοίλης φλέβας.

Η εκτίμηση με Doppler της αιματικής ροής στις μητρίαίες αρτηρίες στην 22η-24η εβδομάδα της κύησης αποτελεί προγνωστική μέθοδο για την εμφάνιση καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου ή υπέρτασης προκαλούμενης από την κύηση και απώτερης προεκλαμψίας.

2.2 Πλακουντιακή μεταφορά

Ο ρόλος του πλακούντα είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και για την ρύθμιση της μητρικής προσαρμογής στην κύηση. Η μεταφορά χρησίμων στοιχείων μέσω του πλακούντα εξαρτάται από διαφόρους παράγοντες, όπως το

μοριακό βάρος, την λιποδιαλυτότητα και την πολικότητα των στοιχείων. Οι μέθοδοι μεταφοράς μέσω του πλακούντα είναι η απλή και η διευκολυνόμενη διάχυση, η ενεργός μεταφορά, η πινοκύτωση και η μεταφορά ολοκλήρων κυττάρων.

Με την μέθοδο της απλής διάχυσης διέρχονται τα πλέον μικρά μόρια, αν και υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις. Με την μέθοδο αυτή διέρχονται επίσης τα αέρια. Με την μέθοδο της διευκολυνόμενης διάχυσης διέρχεται η γλυκόζη, ενώ με την μέθοδο της ενεργούς μεταφοράς, που απαιτείται κατανάλωση ενέργειας, μεταφέρονται τα απαραίτητα αμινοξέα και οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Ουσίες με πολύ μεγάλο μοριακό βάρος, όπως σφαιρίνες, φωσφολιπίδια και λιποπρωτεΐνες, διέρχονται με πινοκύτωση.

Τέλος, παρατηρείται και μεταφορά μέσω του πλακούντα ολοκλήρων κυττάρων. Εμβρυϊκά κύτταρα μπορεί να βρεθούν στην μητρική κυκλοφορία. Επίσης, μητρικά ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να ανιχνευθούν και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, αν και αυτό είναι λιγότερο συχνό λόγω των μη ευνοϊκών συνθηκών από τις διαφορές της πίεσης στις δύο κυκλοφορίες. Η ανίχνευση εμβρυϊκών κυττάρων στην μητρική κυκλοφορία είναι στοιχείο ιδιαίτερα σημαντικό, διότι στις ημέρες μας αποτελεί καινούργια μέθοδο για προγεννητικό έλεγχο.

Ο ανθρώπινος πλακούντας είναι δισκοειδούς και αιμοχοριακού τύπου. Αποτελεί όργανο μείζονος σημασίας αφού είναι πλέον βέβαιο ότι διαταραχές της ανάπτυξης και της λειτουργίας του οδηγούν σε προβλήματα στην ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και μπορεί να επηρεάσουν την υγεία του και στην μετέπειτα ζωή του.

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κάποιες αλλάζοντας την λειτουργία του και κάποιες όχι. Για παράδειγμα:

- Την ηλικία της μητέρας. Ορισμένα προβλήματα στον πλακούντα είναι πιο κοινά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 40.
- Η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το έμβρυο είναι περιτριγυρισμένο από μια μεμβράνη που λέγεται αμνιακός σάκος και περικλείει το αμνιακό υγρό. Αν για κάποιο λόγο, υπάρξει ρήξη των υμένων και διαρροή υγρού από τον σάκο, ο κίνδυνος ορισμένων προβλημάτων του πλακούντα αυξάνει, όπως η πιθανότητα φλεγμονής .

- Η υψηλή αρτηριακή πίεση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επηρεάσει τόσο τη δομή όσο και την λειτουργία πλακούντα.
- Η πολύδυμη κύηση. Έγκυος με περισσότερα από ένα μωρό, ίσως να βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων προβλημάτων στον πλακούντα.

2.3 Διαταραχές πήξης του αίματος:

- Κάθε κατάσταση η οποία μειώνει την ικανότητα του αίματος να πήξει ή αυξάνει την πιθανότητα της πήξης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για ορισμένα προβλήματα στον πλακούντα.
- Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση μήτρας.
- Προηγούμενη προβλήματα στον πλακούντα.
- Η κατάχρηση ουσιών. Ορισμένα προβλήματα στον πλακούντα είναι πιο κοινά σε γυναίκες που καπνίζουν ή χρησιμοποιούν ναρκωτικά, όπως η κοκαΐνη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Κοιλιακό τραύμα. Τραύμα στην κοιλιά - όπως από μια πτώση ή άλλου είδους πλήγμα στην

κοιλιακή χώρα - αυξάνει τον κίνδυνο για ορισμένα προβλήματα στον πλακούντα.

•

3.1 Ποια είναι τα πιο κοινά προβλήματα στον πλακούντα;

- Αποκόλληση του πλακούντα
- Προδρομικός πλακούντας

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα πιο κοινά προβλήματα στον πλακούντα περιλαμβάνουν αποκόλληση του πλακούντα, προδρομικό πλακούντα και διεισδυτικού τύπου πλακούντα. Κάθε μία από αυτές τις συνθήκες μπορεί να προκαλέσει δυνητικά βαριά κολπική αιμορραγία.

- Αποκόλληση του πλακούντα. Εάν αποκολληθεί ο πλακούντας και αποσπασθεί τμήμα του η ολικά από το εσωτερικό τοίχωμα της μήτρας πριν από τον τοκετό - είτε εν μέρει ή πλήρως - είναι γνωστή ως αποκόλληση του πλακούντα.

Αποκόλληση του πλακούντα μπορεί να προκαλέσει διαφορετικούς βαθμούς κολπικής αιμορραγίας και να στερήσουν από το έμβρυο το οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες, είτε ακαριαία σε μια εκτεταμένη αποκόλληση,

είτε σταδιακά σε μιας μικρότερης έκτασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένας επείγον τοκετός μπορεί να είναι απολύτως απαραίτητος!

- Προδρομικός πλακούντας. Αυτή η κατάσταση παρουσιάζεται όταν ο πλακούντας μερικώς ή ολικά καλύπτει τον τράχηλο και την έξοδο του εμβρύου από τη μήτρα. Προδρομικός πλακούντας μπορεί να προκαλέσει σοβαρή κολπική αιμορραγία πριν ή κατά τον τοκετό. Σχεδόν απαραίτητη στην περίπτωση του επιπωματικού πλακούντα η καισαρική τομή!
- Στιφρός πλακούντας. Αυτή η κατάσταση εμφανίζεται όταν τα αιμοφόρα αγγεία του πλακούντα αυξηθούν και εισχωρούν πάρα πολύ βαθιά μέσα στο τοίχωμα της μήτρας. Η εμφάνιση στιφρού πλακούντα μπορεί να προκαλέσει κολπική αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης και σοβαρή απώλεια αίματος μετά τον τοκετό. Στην αντιμετώπιση μπορεί να απαιτηθεί η καισαρική τομή, η σε ανεξέλεγκτη αιμορραγία, η θεραπεία να απαιτήσει χειρουργική αφαίρεση της μήτρας (κοιλιακή υστερεκτομή).

- Στέρηση πρόσφυση πλακούντα. Εάν ο πλακούντας δεν αποκολληθεί εντός 30 έως 60 λεπτά μετά τον τοκετό, είναι γνωστή ως στέρηση πρόσφυση πλακούντα.

Τέτοιος πλακούντας μπορεί να συμβεί επειδή ο πλακούντας γίνεται παγιδευμένος πίσω από ένα εν μέρει κλειστό τράχηλο ή επειδή ο πλακούντας βρίσκεται ακόμα πάνω στο τοίχωμα της μήτρας - είτε χαλαρά (προσκολλημένος πλακούντας) ή βαθιά (στιφρού πλακούντα). Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μια διατήρηση υπολειμμάτων πλακούντα μέσα στη μήτρα μετά τον τοκετό, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή λοίμωξη ή απειλητική για τη ζωή απώλεια αίματος στη μητέρα.

3.2 Ποια είναι τα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να οδηγήσουν σε προβλήματα του πλακούντα;

- Κολπική αιμορραγία
- Κοιλιακό άλγος
- Σοβαρός πόνος στην πλάτη
- Ταχείες και πολύ έντονες συσπάσεις της μήτρας

3.3 Ο πλακούντας έχει τέσσερις κύριες λειτουργίες:

- Ανταλλαγή αερίων, ύδατος και ηλεκτρολυτών

Η μεταφορά των αερίων από την μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία γίνεται με απλή διάχυση. Το O₂ μεταφέρεται κυρίως με την μορφή της οξυαιμοσφαιρίνης. Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που οδηγούν στην μεταφορά του οξυγόνου από την μητρική προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Ο βασικότερος είναι το γεγονός ότι η διαφορά των πιέσεων του O₂ στις δύο πλευρές της πλακουντιακής μεμβράνης είναι 20 mmHg. Ακόμη, η εμβρυϊκή Hb έχει υψηλότερη χημική συγγένεια με το O₂ από ότι η Hb του ενήλικα και, τέλος, το έμβρυο έχει πολύ υψηλές συγκεντρώσεις Hb. Αυτοί οι τρεις παράγοντες κατ' αρχήν οδηγούν στην ταχεία πρόσληψη του O₂ από το έμβρυο σε σχετικά χαμηλές μερικές πιέσεις. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα κορεσμού της Hb εξαρτώνται από το pH, το pCO₂ και την θερμοκρασία. Όταν αυξηθεί η pCO₂ στο εμβρυϊκό αίμα τότε αυξάνεται η χημική συγγένεια της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης προς το O₂, ενώ ελαττώνεται η χημική συγγένεια της μητρικής αιμοσφαιρίνης προς το O₂.

Το CO₂ είναι εύκολα διαλυτό στο αίμα και μεταφέρεται γρήγορα μέσω του πλακούντα. Η διαφορά των μερικών πιέσεων είναι περίπου 5 mmHg. Η μεταφορά του CO₂ μπορεί να γίνει ως διττανθρακικό

οξύ, ως καρβονικό οξύ, ή ως καρβαμινο-αιμοσφαιρίνη. Η σύνδεση του CO₂ με την Hb για τον σχηματισμό καρβαμινο-αιμοσφαιρίνης επηρεάζεται από παράγοντες που επηρεάζουν και την απελευθέρωση του O₂. Έτσι, η αύξηση της καρβαμινοαιμοσφαιρίνης οδηγεί σε απελευθέρωση O₂.

Το ύδωρ διέρχεται εύκολα μέσω του πλακουντιακού φραγμού και δημιουργεί ισορροπία συγκέντρωσης. Η οδηγός δύναμη για την μετακίνηση αυτή είναι η υδροστατική, η κολλοειδωσμοτική και η ωσμωτική πίεση των διαλυτών.

- Ο πλακούντας ρυθμίζει ενεργητικά την μεταφορά του Na με το ένζυμο Na/K ATPάση, που ευρίσκεται στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα. Ως αποτέλεσμα της ενεργητικής αυτής μεταφοράς δημιουργείται υψηλότερη συγκέντρωση Na στο πλάσμα του εμβρύου από εκείνη της μητέρας.

Η μεταφορά του K επιτυγχάνεται με μηχανισμό που δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Υπάρχουν ενδείξεις ύπαρξης ενός μεταφορέα K στην μητρική επιφάνεια του πλακούντα, ενώ ακόμη φαίνεται να συμμετέχει και το ενδοκυττάριο Ca⁺⁺.

Η συγκέντρωση του Κ είναι υψηλότερη στο πλάσμα του εμβρύου από εκείνη της μητέρας. Σε περίπτωση εμβρυϊκής οξέωσης τα επίπεδα του Κ αυξάνονται σημαντικά στο έμβρυο, ενώ στην μητέρα παραμένουν σταθερά.

Το Ca μεταφέρεται *ενεργητικά διαμέσου του* πλακούντα με αποτέλεσμα η συγκέντρωση του να είναι υψηλότερη στο πλάσμα του εμβρύου από εκείνη της μητέρας.

- Μεταφορά χρησίμων ουσιών προς το έμβρυο και απομάκρυνση από αυτό των αχρήστων

Η γλυκόζη, η οποία μεταφέρεται από την μητρική κυκλοφορία, αποτελεί την κύρια ουσία στην οποία βασίζεται ο οξειδωτικός μεταβολισμός του πλακούντα. Από τα σάκχαρα μόνον η γλυκόζη και οι μονοσακχαρίτες διέρχονται εύκολα τον πλακούντα, σε αντίθεση με τους δισακχαρίτες, που δεν μπορούν να διαβούν τον πλακουντιακό φραγμό. Αδιαπέραστος είναι ακόμη ο πλακούντας και για άλλες αλκοόλες όπως η σορβιτόλη και η μανιτόλη. Σε φάση νηστείας, η υγιής έγκυος έχει συγκέντρωση γλυκόζης φλεβικού αίματος 4 mmol/l ενώ 3,3 mmol/l είναι η αντίστοιχη συγκέντρωση στην ομφαλική φλέβα.

Έγχυση γλυκόζης στην μητρική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την παράλληλη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο μητρικό και εμβρυϊκό αίμα. Αυτό συμβαίνει μέχρι την τιμή των 10,6 mmol/l στο εμβρυϊκό αίμα, από την οποία και πέρα, καμία απολύτως αύξηση δεν συμβαίνει, ανεξαρτήτως τιμής της γλυκόζης στην μητρική κυκλοφορία. Δεδομένου ότι οι ορμόνες που παίζουν ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης δεν υπάρχουν στον πλακούντα, η γλυκόζη διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό με τον μηχανισμό της διευκολυνόμενης διάχυσης. Ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας των επιπέδων της εμβρυϊκής γλυκόζης είναι τα επίπεδα της γλυκόζης στο μητρικό αίμα.

Ο πλακούντας ο ίδιος χρησιμοποιεί γλυκόζη και μάλιστα μπορεί και κατακρατά μέχρι και την μισή ποσότητα από την γλυκόζη που διέρχεται από αυτόν. Στο μέσο της κύησης, περίπου 70% της γλυκόζης μεταβολίζεται με γλυκόλυση, 10% με τον κύκλο των πεντοζών και το υπόλοιπο αποθηκεύεται ως γλυκογόνο ή λίπος. Στο τέλος της κύησης, ο ρυθμός της χρήσης της γλυκόζης πέφτει στο 30%. Η αποθήκευση γλυκογόνου γίνεται στο εμβρυϊκό ήπαρ, στους μύες και στην καρδιά καθώς επίσης και στον πλακούντα. Τα επίπεδα γλυκογόνου στο εμβρυϊκό ήπαρ αυξάνονται σταθερά κατά την διάρκεια της κύησης και στο τέλος της κύησης είναι διπλάσια από αυτά ενός ενήλικα. Τις πρώτες ώρες

της ζωής τα επίπεδα πέφτουν και φτάνουν αυτά του ενήλικα.

Τα λίπη είναι αδιάλυτα στο ύδωρ και επομένως μεταφέρονται μέσα στο αίμα είτε ως ελεύθερα λιπαρά οξέα συνδεδεμένα με αλβουμίνη είτε ως λιποπρωτεΐνες. Το έμβρυο χρειάζεται τα λιπαρά οξέα για την κατασκευή των κυτταρικών μεμβρανών αλλά και για αποθήκευση στον λιπώδη ιστό. Αυτό είναι πολύ σημαντικό στην άμεση νεογνική περίοδο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διαπερνούν τον πλακούντα και ότι η μεταφορά αυτή δεν είναι εκλεκτική. Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι ο ίδιος ο πλακούντας έχει την δυνατότητα να παράγει λιπαρά οξέα, όπως το αραχιδονικό οξύ.

Οι εμβρυϊκές πρωτεΐνες συντίθενται από ελεύθερα αμινοξέα, τα οποία μεταφέρονται διάμεσου του πλακούντα με ενεργό μεταφορά, αλλά και από ορισμένα αμινοξέα, όπως η γλυκίνη και η γλουταμίνη, τα οποία ο ίδιος συνθέτει. Η συγκέντρωση των ελευθέρων αμινοξέων είναι μεγαλύτερη στην εμβρυϊκή παρά στην μητρική κυκλοφορία. Ο πλακούντας δεν συμμετέχει στην εμβρυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση. Ωστόσο, συνθέτει δικές του πρωτεϊνικές ορμόνες, οι οποίες μεταφέρονται στην μητρική κυκλοφορία. Τέτοιες είναι η χοριακή Συνθετική Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (HCG) και το πλακουντιακό γαλακτογόνο (HPL). Οι

ανοσοσφαιρίνες επίσης συντίθενται από τον εμβρυϊκό λεμφικό ιστό.

Η IgM εμφανίζεται πρώτη στην εμβρυϊκή κυκλοφορία στην 20ή εβδομάδα της κύησης. Ακολουθεί η IgA και τελευταία η IgG. Η IgG είναι η μόνη ανοσοσφαιρίνη που διαπερνά τον πλακούντα.

Η συγκέντρωση της ουρίας είναι μεγαλύτερη στο έμβρυο από ότι στη μητέρα κατά περίπου 0,5 mmol/l και ο ρυθμός κάθαρσης δια μέσου του πλακούντα είναι περίπου 0,54 ml/min/kg εμβρύου στο τέλος της κύησης. Πιστεύεται ότι το 25% των ενεργειακών αναγκών του εμβρύου καλύπτεται από πρωτεϊνικές πηγές. Η αμμωνία διαπερνά εύκολα τον πλακούντα και η μητρική αμμωνία μπορεί να είναι η πηγή εμβρυϊκών νιτρωδών.

4.1 Ενδοκρινική λειτουργία του πλακούντα

Ο πλακούντας μπορεί να θεωρηθεί, μεταξύ των άλλων, και ως ένας ενδοκρινής αδένας, όντας υπεύθυνος για την παραγωγή πρωτεϊνικών και στεροειδών ορμονών. Αλλά και το ίδιο το έμβρυο εμπλέκεται σε αρκετές διαδικασίες ορμονικής παραγωγής και με αυτή την έννοια το κύημα λειτουργεί συνολικά ως εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Ακόμη, ο

πλακούντας παράγει διάφορα ένζυμα και ειδικές πρωτεΐνες.

- Πρωτεϊνικές ορμόνες

Ανθρώπινη Χοριακή Συνθετική
Γοναδοτροπίνηορμόνη (HCG)

Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη διπλής αλυσίδας, MB 38400, αποτελούμενη από δύο ανόμοιες υποομάδες. Η α-υποομάδα είναι ίδια για όλες τις γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες όπως η LH, η FSH και η TSH, αλλά η β-υποομάδα είναι διαφορετική. Παράγεται από τα τροφοβλαστικά κύτταρα. Η β-υποομάδα της χοριακής Συνθετικής Γοναδοτροπίνης μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό πλάσμα από την 7η ημέρα μετά την σύλληψη. Φθάνει στα υψηλότερα επίπεδα στο μητρικό αίμα περί την 8η έως 10η εβδομάδα.

Η μόνη γνωστή λειτουργία αυτής της ορμόνης είναι η διατήρηση του ωχρού σωματίου της κύησης. Επίσης, πιθανόν να παίζει κάποιον ρόλο στον μηχανισμό της διαφοροποίησης των γονάδων του άρρενος εμβρύου. Προσδιορίζεται με τεχνικές αναστολής της συγκόλλησης. Αυτό είναι το κοινό τεστ κύησης, το οποίο καθίσταται θετικό στα ούρα 14 ημέρες μετά την σύλληψη. Η ποσοτική μέτρηση της χρησιμοποιείται κλινικά στην παρακολούθηση προβληματικών κυήσεων του πρώτου τριμήνου.

4.2 Ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο (HPL)

Το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο ή χοριακήσωματοτροπίνη, είναι μία πεπτιδική ορμόνη με μοριακό βάρος 21600 με μία απλή πεπτιδική αλυσίδα 191 αμινοξέων και δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Είναι χημικά συγγενής με την αυξητική ορμόνη και την προλακτίνη. Παράγεται από την συγκυτιοτροφοβλάστη από την 8η εβδομάδα και τα επίπεδα του στο πλάσμα αυξάνονται κατά την διάρκεια της κύησης σταθερά. Τα επίπεδα του έχουν σχέση με την πλακουντιακή μάζα. Τις τελευταίες δύο εβδομάδες της κύησης τα επίπεδα στον ορό πέφτουν.

Ο ρόλος της ορμόνης παραμένει αδιευκρίνιστος, παρά το γεγονός ότι δείχνει να μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος και να αυξάνει τα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων και της ινσουλίνης. Στην προεκλαμψία η συγκέντρωση του HPL είναι ελαττωμένη. Τα επίπεδα του ανθρώπινου πλακουντιακού γαλακτογόνου έχουν χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της πλακουντιακής λειτουργίας. Η μέτρηση της ορμόνης γίνεται με ραδιοανοσολογική μέθοδο.

4.3 Στεροειδείς ορμόνες

Προγεστερόνη

Έχει χαρακτηριστεί ως η ορμόνη της κύησης, εμπλεκόμενη στην δεκτικότητα του ενδομητρίου προς το κύημα, στην ελάττωση της δραστηριότητας και ερεθιστότητας της μήτρας, στην ανοσοκαταστολή και, τέλος, στο σύνολο των μητρικών μεταβολών που σκοπό έχουν την προσαρμογή του μητρικού οργανισμού στην κύηση. Ως την 8η εβδομάδα η κύρια πηγή παραγωγής προγεστερόνης είναι το ωχρό σωματίο της κύησης. Στην συνέχεια, κύρια πηγή καθίσταται ο πλακούντας. Η σύνθεση της εξαρτάται κυρίως από την μητρική παροχή σε χοληστερόλη και την επάρκεια του ενζυμικού συστήματος του κυττοχρώματος p450.

Η μεγαλύτερη ποσότητα της παραγόμενης ορμόνης διοχετεύεται στην μητρική κυκλοφορία. Στο μητρικό πλάσμα το 90% της προγεστερόνης ευρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και μεταβολίζεται στο ήπαρ και στους νεφρούς. Η μέτρηση της προγεστερόνης του πλάσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αρχή της κύησης ως προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της. Η μέτρηση έχει χρησιμοποιηθεί επίσης ως μέθοδος εκτίμησης της πλακουντιακής λειτουργίας, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής και χρήσιμη λόγω του ότι η κατανομή των φυσιολογικών τιμών είναι ιδιαίτερα ευρεία.

Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην διαδικασία της εμφύτευσης και στο σύνολο των φυσιολογικών μεταβολών, που σκοπό έχουν την προσαρμογή του μητρικού οργανισμού στην κύηση. Περισσότερα από 20 διαφορετικά είδη οιστρογόνων έχουν ανιχνευθεί στα ούρα εγκύων γυναικών, αλλά τα κύρια οιστρογόνα της κύησης είναι η οιστρόνη (E1) η 17β-οιστραδιόλη (E2), η οιστριόλη (E3) και η οιστετρόλη (E4). Από αυτά, την μεγαλύτερη αύξηση έκκρισης παρουσιάζει η οιστριόλη. Η ωοθήκη έχει ελάχιστη συνεισφορά σε αυτήν την αύξηση, καθώς ο πλακούντας είναι η κύρια πηγή οιστρογόνων στην κύηση. Οι E3 και E4 συντίθενται από τον πλακούντα με πρώτες ύλες εμβρυϊκές, ενώ οι E1 και E2 από πρόδρομες ουσίες, κυρίως μητρικές.

Τα επίπεδα της οιστριόλης του πλάσματος και των ούρων αυξάνουν προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης έως την 38η εβδομάδα. Η έκκριση της οιστριόλης μπορεί να μειωθεί ως αποτέλεσμα της καταστολής των εμβρυϊκών επινεφριδίων. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις χορήγησης κορτικοστεροειδών στην μητέρα ή και σε περίπτωση ανεγκεφαλίας του εμβρύου. Μείωση της οιστριόλης μπορεί επίσης να εμφανισθεί σε πλακουντιακή ανεπάρκεια και ως εκ τούτου η μέτρηση της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μία καλή δοκιμασία ελέγχου της πλακουντιακής λειτουργίας.

Κορτικοστεροειδή

Υπάρχουν λίγες ενδείξεις ότι ο πλακούντας παράγει κορτικοστεροειδή. Σε παρουσία νόσου του Addison ή μετά από επινεφριδιεκτομή τα 17-υδροξυκορ-τικοστεροειδή και η αλδοστερόνη εξαφανίζονται από τα μητρικά ούρα, απόδειξη ότι ο πλακούντας δεν πρέπει να παράγει κορτικοστεροειδή.

Ένζυμα

Έχει ανιχνευθεί πλήθος ενζύμων, όπως η αλκαλική φωσφατάση ανθεκτική στην θερμότητα, ω-κυτοκινάση, ισταμινάση, κ.ά.

Πρωτεΐνες

Έχουν απομονωθεί τουλάχιστον 12 πλακουντιακές πρωτεΐνες, ο ακριβής ρόλος των οποίων δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Αυτές είναι η ειδική της κύησης β1-γλυκοπρωτεΐνη ή Schwangerschaftsprotein (P8β2 ή SP-1), οι σχετιζόμενες με κύηση πλακουντιακές πρωτεΐνες A και B (PAPP-A, PAPP-B), οι πλακουντιακές πρωτεΐνες 1, 5, 14,19 και 21 (PP-1, PP-5, PP-14, PP-19, PP-21), η ρελαξίνη, η ενδοθηλίνη-1, η ινχιμπίνη κ.ά.

Προστασία του εμβρύου από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα

Η μητέρα αναγνωρίζει το έμβρυο ως ημιετερομόσχευμα. Ωστόσο, υπάρχει προστασία δεδομένου ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, αυτό δεν αποβάλλεται. Φαίνεται ότι η ίδια η τροφοβλάστη είναι - με ειδικούς μηχανισμούς- ικανή να ελαττώνει την αποτελεσματικότητα του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος τόσο ως προς την αναγνώριση όσο και ως προς την ανοσολογική επίθεση εναντίον του κυήματος. Οι μηχανισμοί της προστασίας αυτής είναι:

Η μήτρα είναι, όπως και το πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού, μία ανοσολογικά προνομιούχος περιοχή.

Εμβρυϊκά κυτταρικά αντιγόνα διαφεύγουν της προσοχής του μητρικού οργανισμού καλυπτόμενα από μη ειδικές ουσίες, όπως το ινωδογόνο και κοινές βλεννοπρωτεΐνες.

Το στρώμα του φθαρτού περιέχει μεγάλο αριθμό ενός μοναδικού είδους κοκκωδών λευκοκυττάρων, τα οποία θεωρείται ότι επιτελούν ανοσοκατασταλτικό έργο.

Παραγωγή ουσιών με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Τέτοιες ουσίες είναι η προγεστερόνη, τα οιστρογόνα, το πλακουντιακό γαλακτογόνο, πολλές

κυτοκίνες και, τέλος, οι σχετιζόμενες με κύηση πρωτεΐνες (PP-14 και SP-1).

Τα τροφοβλαστικά κύτταρα δεν φέρουν μόρια του μεγίστου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC I-II) στην εξωτερική τους επιφάνεια. Έτσι, το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα αδυνατεί να αναγνωρίσει την τροφοβλάστη ως ξένο σώμα. Ωστόσο, η εξωλάχνιατροφοβλάστη παράγει ένα μη κλασικό μόριο MHC, το HLA-G το οποίο παρουσιάζει ελάχιστο πολυμορφισμό. Το HLA-G επηρεάζει τα κύτταρα φονείς του ανοσοποιητικού (naturalkillercells) και έτσι αναστέλλει την καταστροφή των κυττάρων της εξωλάχνιαστροφοβλάστης. Πιθανολογείται ακόμη ότι το ίδιο μόριο μπορεί να αδρανοποιεί και τα μητρικά T-λεμφοκύτταρα στην περιοχή του πλακούντα.

5.1Η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προδρομικό πλακούντα(placentaaccrete)

Αντικείμενο μελέτης: να διερευνηθεί η συσχέτιση της πιθανότητας για προδρομικό πλακούντα στις ICSI και IVF μεθόδους.

Υλικό: ασθενείς με δωρεά ή δικά τους ωάρια οι οποίες κατέληξαν σε τοκετό ζώντος εμβρύου > ή =24w.

Παρεμβάσεις: οι περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα (50 στον αριθμό), συσχετίστηκαν με την ηλικία και το ποσοστό καισαρικής τομής. Συσχετίστηκαν επίσης η ηλικία κύησης, το πάχος του ενδομητρίου καθώς και τα επίπεδα της E2.

Συνοπτικά: Η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων είναι ένας ισχυρά ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για προδρομικό πλακούντα ανάμεσα στις ασθενείς που χρησιμοποιούν ICSI ή IVF.

Η οριοθέτηση στο πάχος του ενδομητρίου καθώς και των επιπέδων της οιστραδιόλης(E2) στο αίμα προτείνονται σαν ένα “ασφαλές παράθυρο” για εξωτερική επικύρωση.

5.2Διερεύνηση του περιορισμένου μωσαικισμού του πλακούντα με “συγκριτική γενωμική υβριδοποίηση” (CGH) σε IVF και ICSI κυήσεις.

Εισαγωγή: Στις υποβοηθούμενες τεχνικές αναπαραγωγής έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό ανευλοειδιών.

Παρόλο που οι περισσότερες των κυήσεων από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι φυσιολογικές, υπάρχει η υποψία πως τα ανευλοειδικά έμβρυα μπορεί να οδηγηθούν σε περιορισμένο πλακουντιακό μωσαικισμό (confined placental mosaicism-CPM).

Εξαιτίας του μεγαλύτερου ρίσκου ανευπλοειδιών στο σπέρμα υπογόνιμων ανδρών το CPM μπορεί να είναι πιο επικρατές στις IVF και ICSI μεθόδους, το οποίο εξετάστηκε στην τρέχουσα μελέτη.

Μέθοδοι: συλλέχθηκε ποσότητα αίματος από τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο. Για να προσδιοριστεί η παρουσία του CPM συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα του καρυότυπου από την λήψη αίματος του πλακούντα και του ομφάλιου λώρου. Διερευνήθηκε για κάθε πλακούντα η δομή της αλυσίδας του DNA. Οι διαπιστωθείσες ανωμαλίες επιβεβαιώθηκαν αργότερα με την μέθοδο FISH.

Αποτελέσματα: συνολικά μελετήθηκαν 134 IVF/ICSI περιπτώσεις. Η CPM ανιχνεύθηκε στις 5 από τις 134 περιπτώσεις (1 στην IVF και 4 στην ICSI αντίστοιχα). Η επικράτηση της CPM δεν είναι μεγαλύτερη στην ICSI από την IVF.

Επιπρόσθετα, η συνολική επικράτηση της CPM σε όλες τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι παρόμοια με τον γενικό πλυθισμό κάτι που αποδεικνύεται από την τρέχουσα μελέτη.

5.3 Μεμβρανώδης έκφυση του ομφαλίου σε IVF κυήσεις

Χαρακτηρίζεται σαν μια πολύ σπάνια κατάσταση που απειλεί σοβαρά την ζωή της μητέρας-νεογνού, για την οποία οι επιστήμονες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί σε κυήσεις μετά από υποβοηθούμενες τεχνικές αναπαραγωγής.

Εισαγωγή: Η Μεμβρανώδης έκφυση του ομφαλίου λώρου-velamentous cord insertion είναι η έκφυση του ομφαλίου λώρου από τις μεμβράνες και όχι από το σώμα του πλακούντα και συμβαίνει στο 1,5% στις μονήρεις κυήσεις. Παρόλα αυτά στις ARTs το ποσοστό φαίνεται να αυξάνεται στο 3.65%.

Σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης, ελλειποβαρή έμβρυα, συγγενείς καρδιοπάθειες, χαμηλό argarscore στο 1^ο και 5^ο λεπτό και εμβρυική θνητότητα. Χαρακτηρίζεται σαν τον διαχωρισμό των εμβρυικών αγγείων στην πρόσφυσή τους στον πλακούντα. Σχετίζεται με την αύξηση της αιμορραγίας κατά την υστεροτοκία. Ο στιφρός πλακούντας -placenta accreta είναι η διείσδυση του πλακούντα στο μυομήτριο.

Οι παθολογίες accreta, percreta και increta παρατηρούνται στο 1,7% από τις 10000 κυήσεις και 4 περίπου στις 10000 στις IVF.

Παρουσίαση περιστατικού: 39χρονη υπογόνιμη γυναίκα η οποία πέτυχε εγκυμοσύνη στην 4^η της ivf προσπάθεια με μονόκερη μήτρα type A2. Η αμνιοπαρακέντηση στις 16 εβδομάδες ήταν φυσιολογική. Στο β' επιπέδου φάνηκε επίσης ένα φυσιολογικό έμβρυο. Η κύηση κύλησε ομαλά έως τις 34w+5d όπου συνέβη πρόωρη ρήξη υμένων. Λόγω μη καθησυχαστικού NST, πραγματοποιήθηκε καισαρική τομή. Εκμαιεύθηκε θήλυ με APGARscore 8 στα 10. Δεν ακολούθησε αυτόματη υστεροτοκία για αυτό και ο πλακούντας αποκολλήθηκε δακτυλικά, ωστόσο με ένα μικρό μέρος του να μην μπορεί να διαχωριστεί, το οποίο χαρακτηρίστηκε σαν παραπλακούντας. Πλακούντας και ομφάλιος λώρος εστάλησαν προς παθολογοανατομική εξέταση. Για να αποφευχθεί η αιμορραγία έγινε συρραφή b-lymph καθώς και έγινε δόση μεθροτρεξάτης με αντιβιοτική αγωγή. Πήρε εξιτήριο την 3^η μετχ χωρίς σημάδια αιμορραγίας ή μόλυνσης. Η ιστολογική εξέταση έδειξε μεμβρανώδη έκφυση του ομφαλίου λώρου. Ένα χρόνο μετά η ασθενής δεν εμφάνισε παθολογία, είχε σταθερό εμμηνορυσιακό κύκλο και προγραμματίστηκε για δεύτερη εγκυμοσύνη αφού της έγινε συμβουλευτική σχετικά με τους κινδύνους.

Συζήτηση: έγινε αναφορά σε ένα ιδιαίτερα σπάνια περιστατικό που αφορούσε διεισδυτικό πλακούντα και μεμβρανώδη έκφυση του ομφαλίου λώρου, τα οποία είναι παθολογίες που μπορούν να οδηγήσουν σε ρήξη υμένων, αιμορραγία και μητρικό θάνατο. Παρόλο που

υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία δεν είναι πάντα εύκολα να διαγνωστούν.

Άλλη σημαντική επιπλοκή στην περίπτωσή μας είναι ο μερικός διεισδυτικός- στιφρός πλακούντας. Αντί της υστερεκτομής ακολουθήσαμε την συντηρητική αντιμετώπιση και διατήρηση της γονιμότητας με b-lymch και μεθροτρεξάτη. Σαν αποτέλεσμα αυτού του σοβαρού περιστατικού της παθολογίας του πλακούντα και της ομφαλίδος μπορεί να προταθεί πιο προσεκτική αντιμετώπιση για την αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών.

5.4 Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με τα μαιευτικά συμπεράσματα μετά από σύγκριση μεταφοράς “φρέσκων” έναντι κατεψυγμένων εμβρύων.

Αντικείμενο μελέτης: να εκτιμήσουμε τις τυχόν διαφορές στην επικινδυνότητα της εμβρυομεταφοράς φρέσκων και κατεψυγμένων εμβρύων στις ivf και icsi τεχνικές.

Μέθοδοι: έγινε συστηματική μελέτη και ανασκόπηση συμπεριλαμβάνοντας παράγοντες όπως η υπέρταση, η προεκλαμψία, ο προδρομικός και διεισδυτικός πλακούντας.

Αποτελέσματα: εξετάστηκαν 654 papers, εκ των οποίων τα 6 πληρούσαν τα κριτήρια. Φάνηκε να υπάρχει

διαφορά των φρέσκων έναντι FET εμβρύων. Αποδεικνύεται πως η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς, παρά μόνο σε αυτούς που έχουν απόλυτες ενδείξεις για την επιλογή αυτής της ιατρικής πράξης.

5.5 Διαφορές στο μέγεθος του πλακούντα και του ομφαλίου λώρου σε γυναίκες με IVF έναντι των φυσιολογικών.

Στόχος: να συγκριθούν το μέγεθος του πλακούντα και του ομφαλίου λώρου.

Μεθοδολογία: συνολικά 1610 μονήρων ανεπίπλεκτων κυήσεων με διακολλικό τοκετό μετά τις 37w εντάχθηκαν στην μελέτη. Οι ασθενείς χωριστήκαν σε 2 κατηγορίες 1453 (φυσιολογικές) και 157 (ivf-χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η icsi). Τα γκρουπ συγκρίθηκαν σε παραμέτρους όπως ηλικία κύησης, ηλικία της μητέρας, BMI, βάρος νεογνού, περίμετρος κεφαλής νεογνού, βάρος πλακούντα, διατομή πλακούντα και ομφαλίου λώρου και μήκος ομφαλίδος. Χρησιμοποιήθηκαν λογιστικές και στατιστικές προσεγγίσεις για να μελετηθεί η κάθε παράμετρος ξεχωριστά.

Αποτελέσματα-συμπεράσματα: δεν υπήρχε διαφορά στο μέγεθος του πλακούντα και του ομφαλίου λώρου, παρά μόνο ανώμαλη έκφυση της ομφαλίδος κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά τον τοκετό.

6.Συμπεράσματα

Από τις υπάρχουσες μελέτες σχετικά με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων προκύπτει ότι:

- Η επικράτηση της CPM(confined-placentalmosaicism) σε όλες τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι παρόμοια με τον γενικό πληθυσμό
- Στα κατεψυγμένα έμβρυα δεν παρατηρούνται αυξημένοι κίνδυνοι για προδρομικό πλακούντα ανάμεσα στις ICSI ή IVF τεχνικές.
- Οι περισσότερες των ερευνών δείχνουν απειροελάχιστες παραλλαγές σε σχέση με την φυσιολογική σύλληψη.
- Αποδεικνύεται πως η μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς, παρά μόνο σε αυτούς που έχουν απόλυτες ενδείξεις, καθώς παρατηρούνται διαφορές σε σχέση με τα “φρέσκα εμβρυα”.
- δεν υπήρξε διαφορά στο μέγεθος του πλακούντα και του ομφαλίου λώρου, παρά μόνο ανώμαλη έκφυση της ομφαλίδος

Περισσότερες αναδρομικές μελέτες, RCTs καθώς και παρουσιάσεις περιστατικών θα βοηθήσουν την επιστημονική κοινότητα στην κατανόηση και την ανεύρεση καταστάσεων, γονιδίων και

παθοφυσιολογικών ανωμαλιών με στατιστικά σημαντικές επιβεβαιωμένες διαφορές στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

7. Βιβλιογραφία

1. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008;29:639–45.
2. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa/placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:210–4.
3. Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG* 2011; 118:1084–9.
4. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One* 2012;7:e52893.
5. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated

with infertility rather than the type of assisted reproductive technology

procedure used. *FertilSteril* 2012;98:922–8.

6. Ishishara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson G. Impact of

frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal

outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008

to 2010 in Japan. *FertilSteril* 2014;101:128–33.

7. Leibo SP. A one step method for direct nonsurgical transfer of frozenthawed

bovine embryos. *Theriogenology* 1984;21:767–90.

8. Kaser DJ, Ginsburg ES, Missmer SA, Correia KF, Racowsky C. Intramuscular

progesterone versus Crinone 8% vaginal gel for luteal phase support for day

3 cryopreserved embryo transfer. *FertilSteril* 2012;98:1464–9.

9. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am*

J Public Health 1989;79:340–9.

10. Simon C, Dominguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine

receptivity and blastocyst implantation. Trends EndocrinolMetab 2003; 14:197–9.

11. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. FertilSteril 2012;97:1374–9.

12. Albrecht ED, Bonagura TW, BurleighDW, Enders AC, AberdeenGW,Pepe GJ. Suppression of extravilloustrophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. Placenta 2006;27:483–90.

13. Bonagura TW, Pepe GJ, Enders AC, Albrecht ED. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy. Endocrinology 2008;149:5078–87.

14. Hancke K, More S, Kreienberg R, Weiss JM. Patients undergoing frozenthawed embryo transfer have similar live birth rates in spontaneous and artificial cycles. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:403–7.
15. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: Is it necessary? *J ExpClin Assist Reprod* 2008;5:4.
16. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *ProcNatlAcadSci* 2003;100:2963–8.
17. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): Is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod* 2014;29:618–27.
18. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A,

Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozenthawed

embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group.

Hum Reprod 2013;28:2545–53.

19. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E.

Placenta accreta: risk factors,

perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. Am J Obstet

Gynecol 2013;208:219.e1–7.

20. Mercer B, Berghella V, Foley M, Kilpatrick S, Saade G, Grobman W, et al.

Placenta accreta. Am J ObstetGynecol 2010;203:430–9.