



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ»

ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΔΟΝΟΥΔΗΣ
ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ/ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΓΝΑ

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

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2020

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΔΟΝΟΥΔΗΣ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1^{ος} Εξεταστής** **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Σωτήριος Σωτηρίου**
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από τη θέση αυτή, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά

Τον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αλέξανδρο Δαπόντε για την ανάθεση του θέματος της διπλωματικής αυτής εργασίας και τη συμβολή του στην ολοκλήρωσή της, καθώς επίσης και για την πολύτιμη καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Εμβρυολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Σωτήριο Σωτηρίου για την τιμή να δεχθεί να συμμετάσχει στην τριμελή επιτροπή, καθώς επίσης και για την πολύτιμη καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αντώνιο Γκαρά για την τιμή να δεχθεί να συμμετάσχει στην τριμελή επιτροπή και τη συμβολή του στην περάτωση της διπλωματικής εργασίας, καθώς επίσης και για την πολύτιμη καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου.

ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΔΟΝΟΥΔΗΣ

«Βαρέα μέταλλα, συσχέτιση με υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου και ανασκόπηση βιβλιογραφίας»

ΧΡΗΣΤΟΣ Κ. ΔΟΝΟΥΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

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 :** **Σωτήριος Σωτηρίου**
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Αντώνιος Γκαράς**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Ο ορισμός της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR) περιλαμβάνει τις περιπτώσεις στις οποίες το εκτιμώμενο βάρος γέννησης του νεογνού αντιστοιχεί κάτωθεν της 10^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης για την ηλικία κύησής του. Πληθώρα προδιαθεσικών παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί, αν και σε αρκετές περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται κανένας γνωστός. Η παρακολούθηση των κυήσεων που επιπλέκονται με IUGR πρέπει να είναι ενδελεχής και να εξατομικεύεται. Η γέννηση αυτών των νεογνών έχει συσχετισθεί με αυξημένα ποσοστά βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ η αντιμετώπιση τους και ο τοκετός θα πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένο Μαιευτικό Κέντρο, με διαθέσιμες όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες και μέσα, ιδανικά στο Περιγεννητικό Κέντρο του ΠΓΝ Λάρισας.

Τα βαρέα μέταλλα αποδεικνύονται βλαπτικά για τον ανθρώπινο οργανισμό ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις. Τα περισσότερο μελετημένα βαρέα μέταλλα είναι ο μόλυβδος (Pb), το κάδμιο (Cd), το αρσενικό (As) και ο υδράργυρος (Hg). Η έκθεση σε αυτά διακρίνεται σε οικιακή και επαγγελματική, ενώ η τοξικότητα τους σε οξεία και χρόνια.

Ο παθογενετικός μηχανισμός δράσης των βαρέων μετάλλων έγκειται στην επίδραση τους στη λειτουργία σημαντικών ενζύμων και μεταβολικών μονοπατιών. Ειδικότερα, φαίνεται πως επηρεάζουν σημαντικά τη διαδικασία της πλακουντιακής απόπτωσης. Η πλακουντιακή απόπτωση αποτελεί ένα φυσιολογικό φαινόμενο στην κύηση και στηρίζεται στην ισορροπημένη δράση μεταξύ προαπτοτικών και αντιαπτοτικών παραγόντων. Στην πρώτη κατηγορία, περισσότερο μελετημένος παράγοντας είναι η caspase 3 (apoptotic cysteine – dependent aspartate-specific proteases3), η οποία προάγει την απόπτωση, ενώ στη δεύτερη κατηγορία, στους αντιαπτοτικούς παράγοντες, οι περισσότερες μελέτες αφορούν τη Bcl2 (B-cell lymphoma 2). Η διαταραχή της ισορροπίας αυτής δυνατόν να επηρεάσει σημαντικά την ανάπτυξη του εμβρύου και να προκαλέσει ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό ή/και εμβρυικό θάνατο.

Λέξεις κλειδιά: «βαρέα μέταλλα», «κάδμιο», «μόλυβδος», «αρσενικό», «υδράργυρος», «απόπτωση», «ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης».

Summary

Definition of intrauterine growth retardation (IUGR) includes cases in which the estimated birth weight of the newborn corresponds below the 10th Percent Position for gestational age. Numerous predisposing factors have been implicated, although in several cases no known factor can be recognized. Monitoring of pregnancies complicated by IUGR should be thorough and individualized. The birth of these newborns has been associated with increased rates of short-term and long-term morbidity and mortality, while their follow-up, treatment and delivery should be performed in a specialized Obstetrics Center, with all the specialties and means available, ideally at the Perinatal Center of University Hospital of Larissa.

Heavy metals tend to be harmful to the human beings even in small concentrations. The most studied heavy metals are lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As) and mercury (Hg). Exposure to these metals is can be either domestic or professional, while their toxicity can be acute and chronic.

The pathogenetic mechanism of action of heavy metals lies in their effect on the function of important enzymes and metabolic pathways. More significantly, they seem to significantly affect the process of placental apoptosis. Placental apoptosis is a normal phenomenon in pregnancy and is based on the balanced action between pro-apoptotic and anti-apoptotic factors. In the first category, the most studied factor is caspase 3 (apoptotic cysteine - dependent aspartate-specific proteases³), which promotes apoptosis, while in the second category, in anti-apoptotic agents, most studies are focused to Bcl2 (B-cell lymphoma 2). This imbalance can significantly affect the development of the fetus and cause intrauterine growth retardation, premature birth and / or fetal death.

Keywords: 'heavy metals', 'cadmium', 'lead', 'arsenic', 'mercury', 'apoptosis', 'intrauterine growth retardation'.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
Κεφάλαιο 2 ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ	13
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
2.2 ΜΟΛΥΒΔΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ	16
2.2.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ	
2.2.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	
2.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
2.2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
2.2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
2.3 ΚΑΔΜΙΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ	24
2.3.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ	
2.3.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	
2.3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
2.3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
2.3.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
2.4 ΑΡΣΕΝΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ	27
2.4.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ	
2.4.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	
2.4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
2.4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
2.4.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
2.5 ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ	31
2.5.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ	
2.5.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	
2.5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
2.5.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	35
Κεφάλαιο 3 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	36
3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ	36
3.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	37

3.2.1 ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
3.2.2 ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
3.3 ΠΡΟΛΗΨΗ.....	42
3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	44
3.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	46
3.6 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	47
3.7 ΤΟΚΕΤΟΣ.....	52
3.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ	55
4.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ.....	55
4.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ	56
4.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ.....	58
4.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ.....	60
4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΣΥΝΟΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΤΡΕΠΤΑ ΟΡΙΑ ΜΟΛΥΒΔΟΥ, ΚΑΔΜΙΟΥ ΚΑΙ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια του προηγούμενου αιώνα, μια σειρά σημαντικών εξελίξεων συνέβαλαν στη βελτίωση της ποιότητας των παρεχομένων μαιευτικών υπηρεσιών, καθώς επίσης και στη βελτίωση των ποσοστών εμβρυϊκής, νεογνικής και μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι εξελίξεις αυτές περιλαμβάνουν τη βελτίωση του υλικοτεχνικού εξοπλισμού (υπερηχογραφικός έλεγχος), την αναβάθμιση των συστημάτων υγείας στις αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες, την ανάπτυξη της εμβρυομητρικής ιατρικής, την εκπαίδευση και εξειδίκευση των ειδικών προγενετιστών, τη διενέργεια σημαντικών πολυκεντρικών μελετών και τη θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών από σημαντικές ιατρικές κοινότητες και εταιρείες. Εντούτοις, ένα ποσοστό κήσεων εξακολουθεί να επιπλέκεται από παθολογικές καταστάσεις, όπως διαταραχές εμβρυϊκής ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία και νεογνικό θάνατο.

Παράλληλα, η βιομηχανική επανάσταση και η εκβιομηχάνιση της παραγωγής, η αστικοποίηση του τρόπου ζωής και ειδικότερα το δυτικό πρότυπο ζωής και διατροφής συνέβαλλαν στη σημαντική αλλαγή του οικοσυστήματος, της τροφικής αλυσίδας και του οικιστικού περιβάλλοντος του σύγχρονου ανθρώπου. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω, η έκθεση του ανθρώπινου οργανισμού σε μια σειρά τοξικών παραγόντων, όπως τα βαρέα μέταλλα. Η βιοδιαθεσιμότητα και η τοξικότητα των βαρέων μετάλλων, αν και περιγράφεται από την αρχαιότητα, έχει σημαντικά μεταβληθεί τα τελευταία έτη κυρίως λόγω ανθρωπογενών παρεμβάσεων. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, πληθαίνουν οι μελέτες επίδρασης της μητρικής έκθεσης σε βαρέα μέταλλα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Σκοπός της παρούσης μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων που συσχετίζουν την επίδραση των βαρέων μετάλλων με την εμβρυϊκή ανάπτυξη και ειδικότερα με την πρόκληση ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR).

Στο κείμενο που ακολουθεί καταγράφεται ο τρόπος έκθεσης (οικιακός και επαγγελματικός) στα πλέον τοξικά βαρέα μέταλλα, όπως είναι ο μόλυβδος, το κάδμιο, το αρσενικό και ο υδράργυρος. Επίσης, αναλύεται η οξεία και η χρόνια τοξική τους δράση στον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπρόσθετα, δίδεται ο ορισμός της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR), αναλύονται οι σημαντικότεροι παθογενετικοί παράγοντες και παρατίθενται οι σπουδαιότερες βραχυπρόθεσμες και

μακροπρόθεσμες επιπλοκές της IUGR. Περιγράφεται η ενδεδειγμένη διαγνωστική προσέγγιση και προτείνεται ένας αλγόριθμος παρακολούθησης και αντιμετώπισης κυήσεων που επιπλέκονται με IUGR. Τέλος, γίνεται προσπάθεια κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών επίδρασης των βαρέων μετάλλων στην ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και επιχειρείται μια ανασκόπηση των διαθέσιμων μελετών.

2. ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως βαρέα μέταλλα ορίζονται τα μέταλλα με πυκνότητα μεγαλύτερη από $>6 \text{ gr/cm}^3$ ή ειδικό βάρος μεγαλύτερο από >5 . Στα βαρέα μέταλλα περιλαμβάνονται το κάδμιο (Cd), ο ψευδάργυρος (Zn), ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος (Pb), το νικέλιο (Ni), το χρώμιο (Cr), ο χαλκός (Cu), το αρσενικό (As) και το βηρύλλιο (Be) (Εικ.1).

The image shows a standard periodic table of elements. The title 'PERIODIC TABLE OF ELEMENTS' is at the top. The table is color-coded by groups. Several elements are circled in red: Arsenic (As), Cadmium (Cd), Mercury (Hg), and Lead (Pb). A legend in the top left shows the format for Hydrogen (H) with its atomic number (1), symbol (H), name (Hydrogen), and chemical group block (Nonmetal). The PubChem logo is visible in the top right.

Εικ.1: Περιοδικός Πίνακας χημικών στοιχείων

Ένα από τα χαρακτηριστικά των βαρέων μετάλλων είναι το γεγονός ότι είναι μη βιοδιασπώμενα, δηλαδή δεν αποδομούνται μέσω φυσικών διεργασιών με αποτέλεσμα τη συνεχή συσσώρευσή τους στο φυσικό περιβάλλον και κατά συνέπεια σε διάφορα τμήματα της τροφικής αλυσίδας.

Η συσσώρευση βαρέων μετάλλων προέρχεται είτε από φυσικές πηγές (αποσάθρωση και διάβρωση εδάφους, εκρήξεις ηφαιστειών, πυρκαγιές, πυρκαγιές, βιολογικές δραστηριότητες) είτε από ανθρώπινη δραστηριότητα (βιομηχανικά και οικιακά απόβλητα, θέρμανση, εξόρυξη και επεξεργασία μεταλλευμάτων, καυσαέρια).

Το φυσικό νερό περιέχει πληθώρα ανόργανων συστατικών με κυρίαρχα το κάλιο, το νάτριο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, τα διττανθρακικά, τα χλωριούχα και θειϊκά άλατα, ενώ άλλα ανόργανα στοιχεία, μεταξύ των οποίων και βαρέα μέταλλα, απαντούν σε μικρότερες συγκεντρώσεις. Τα ανώτατα επιτρεπτά όρια των ανωτέρων στοιχείων στο πόσιμο νερό έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και παρατίθενται στον **Πίνακα 1** [1].

Συνεπώς, η έκθεση του ανθρώπου στα βαρέα μέταλλα γίνεται:

- με την κατανάλωση προϊόντων αλιείας, την κατανάλωση φυτών και φυτοφάγων και σαρκοφάγων ζώων που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων κυρίως λόγω του κύκλου του νερού και της τροφικής αλυσίδας.
- με την πόση νερού με υψηλές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων.
- με την εισπνοή ατμών.
- διαδερμικά.

Χημικά χαρακτηριστικά του πόσιμου νερού

Στοιχείο	Μέγιστο επιτρεπτό όριο
Na	200 mg 1-1
K	12 mg 1-1
Αμμωνία	0.5 mg 1-1
Χλωριούχα	250 mg 1-1
Φωσφόρος	5.0 mg 1-1
Θειϊκά	250 mg 1-1
Φθόριο	1.5 mg 1-1
Μόλυβδος	10 µg 1-1
Σίδηρος	0.2 mg 1-1
Μαγγάνιο	0.05 mg 1-1
Χαλκός	2 mg 1-1
Αργίλιο	200 µg 1-1
Υδράργυρος	1 µg 1-1

Πιν.1: Χημικά χαρακτηριστικά πόσιμου νερού

(Ανατύπωση από: Υγιεινή, Αρβανιτίδου- Βαγιωνά Μ., 2^η έκδοση, Εκδ. University Studio Press, 2009) [1]

Επιπλέον, μια πηγή έκθεσης σε βαρέα μέταλλα που είχε αρχικά υποεκτιμηθεί αποτελούν τα προϊόντα κοσμετολογίας. Από την αρχαιότητα υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη χρήση ασβεστίου και αρσενικού σε προϊόντα αποτρίχωσης και αντιμονίου σε χρωστικές (βαφές) βλεφάρων. Κατά το παρελθόν, ενώσεις υδραργύρου έχουν χρησιμοποιηθεί σε προϊόντα λεύκανσης δέρματος, βαφές βλεφαρίδων (mascara), ακόμη και σε οδοντόκρεμες, ενώ το κάδμιο έχει ανιχνευτεί σε κραγιόν, πούδρες προσώπου, προϊόντα καθαρισμού και αφρό ξυρίσματος. Τέλος, βαρέα μέταλλα (αρσενικό, υδράργυρος, μόλυβδος, κάδμιο) χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φυτικών καλλυντικών σε χώρες της Ανατολής, αλλά και παραδοσιακών φαρμάκων της κινεζικής ιατρικής.

Η τοξικότητα των βαρέων μετάλλων έγκειται στην ικανότητά τους να προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις στα έμβια όντα, ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις. Το κάδμιο, το αρσενικό, ο μόλυβδος και ο υδράργυρος συγκαταλέγονται στις δέκα πιο τοξικές ουσίες σύμφωνα με την Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [2].

Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα (ιδίως σε μόλυβδο, υδράργυρο, κάδμιο και αρσενικό) είναι ιδιαίτερα βλαπτική για τον ανθρώπινο οργανισμό και διακρίνεται σε οξεία, υποξεία και χρόνια. Οξεία τοξίκωση προκαλείται από την εισαγωγή μεγάλων συγκεντρώσεων της βλαπτικής ουσίας σε μικρό χρονικό διάστημα στον οργανισμό, με αποτέλεσμα την οξεία εμφάνιση σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων και ενδεχομένως την πρόκληση θανάτου. Στην υποξεία/ χρόνια τοξίκωση ο ασθενής εκτίθεται συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μικρές ποσότητες της βλαπτικής ουσίας και εμφανίζει αρχικά πιο αμβληγρά συμπτώματα που σταδιακά εξελίσσονται σε σοβαρές νοσολογικές οντότητες.

Ιδιαίτερα όσον αφορά την επαγγελματική έκθεση σε βαρέα μέταλλα, μπορεί να οδηγήσει είτε σε οξεία τοξίκωση σε περίπτωση ατυχηματικής έκθεσης σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις (πχ. εργατικό ατύχημα), είτε σε χρόνια τοξίκωση λόγω καθημερινής, μακροχρόνιας έκθεσης σε μικρές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων χωρίς τη χρήση των ενδεδειγμένων μέτρων ατομικής προστασίας και κανόνων ασφαλείας του χώρου εργασίας.

Τέλος, η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει ισχυρά την αιτιολογική σχέση μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης σε ορισμένα βαρέα μέταλλα και της εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου (**Πίνακας 2**) [1].

Συνήθη μέταλλα ως καρκινογόνοι παράγοντες στην επαγγελματική έκθεση		
Όνομα	Πηγή	Δράση
Αρσενικό	Μεταλλεία, χυτεία, βρυσσοδεψία, εντομοκτόνα, διϋλιστήρια	Ca δέρματος, πνεύμονα, αγγειοσάρκωμα ήπατος
Χρώμιο	Βιομηχανίες χρωμίου, ακετυλενίου, ανιλίνης, γυαλιού, κεραμικών	Ca ρινικής κοιλότητας, λάρυγγα, πνεύμονα
Κάδμιο	Βιομηχανίες καδμίου, συσσωρευτών, εντομοκτόνων	Ca προστάτη, νεφρών, πνεύμονα
Νικέλιο	Ηλεκτρολύσεις, χυτεία νικελίου	Ca πνεύμονα, παραρρινικών κόλπων
Οξείδιο σιδήρου	Μεταλλεία αιματίτη, επεξεργασία ασημιού και άλλων μετάλλων	Ca λάρυγγα, πνεύμονα
Βηρύλλιο	Επεξεργασία βηρυλλίου, αεροναυπηγική	Ca πνεύμονα

Πιν.2: Συνήθη μέταλλα ως καρκινογόνοι παράγοντες στην επαγγελματική έκθεση

(Ανατύπωση από: Υγιεινή, Αρβανιτίδου- Βαγιωνά Μ., 2^η έκδοση, Εκδ. University Studio Press, 2009) [1]

2.2 ΜΟΛΥΒΔΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ

2.2.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ

Η πρώτη αναφορά σε δηλητηρίαση από μόλυβδο αποδίδεται στον Ιπποκράτη το 2^ο π.Χ αιώνα, ο οποίος περιέγραψε την περίπτωση επαγγελματικής δηλητηρίασης από μόλυβδο σε εργάτη μεταλλείου [3].

Η έκθεση σε μόλυβδο (Pb) επισυμβαίνει μέσω τριών οδών: της στοματικής οδού (κατάποση), της αναπνευστικής οδού (εισπνοή ατμών) και σπανιότερα δια του δέρματος.

Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις μολύβδου είναι συνήθως τροφικής αιτιολογίας και παλαιότερα προερχόταν κυρίως από το νερό λόγω της εκτεταμένης χρήσης του μολύβδου στην κατασκευή σωλήνων ύδρευσης. Η συγκέντρωση μολύβδου στα φυσικά νερά είναι πάρα πολύ χαμηλή, καθώς το μαλακό και ελαφρώς όξινο νερό έχει την ιδιότητα να διαλύει το μόλυβδο. Παλαιότερα, ιδιαίτερα σε άνυδρες περιοχές (πχ νησιωτικά συμπλέγματα), το βρόχινο νερό (υέτιο ή όμβριο ύδωρ) χρησιμοποιούνταν

συστηματικά για πόση και οικιακή χρήση. Η συλλογή του γινόταν με κατάλληλη διαμόρφωση της σκεπής, διοχετευόταν μέσω μολύβδινων σωλήνων και αποθηκευόταν σε επιφανειακές ή υπόγειες δεξαμενές με μολύβδινα τοιχώματα. Λόγω της υψηλής διαβρωτικής του ικανότητας, η μακροχρόνια πόση βρόχινου ύδατος που έχει συλλεχθεί και αποθηκευτεί σε μολύβδινες υδατοδεξαμενές οδηγεί σε χρόνια τοξίκωση από μόλυβδο (μολυβδίαση) [4].

Στα αστικά περιβάλλοντα, στο πόσιμο νερό υψηλές συγκεντρώσεις μολύβδου μπορεί να προκύψουν από τη χρήση σωλήνων ύδρευσης από μόλυβδο, γεγονός που οδηγεί σε δηλητηρίαση από μόλυβδο. Για να αποφευχθεί αυτό το ενδεχόμενο, συνιστάται η αύξηση του pH ή της σκληρότητας του νερού, με την χρήση προστατευτικής επίστρωσης ασβεστίου στο εσωτερικό των σωληνώσεων, ενώ πλέον συνιστάται η κατάργηση της χρήσης μολύβδινων σωλήνων στα δίκτυα ύδρευσης και αντικατάστασή τους από σωλήνες χυτού σιδήρου [1,4].

Επιπλέον, στο παρελθόν άλλη αιτία τροφικής δηλητηρίασης από μόλυβδο αποτελούσε το γεγονός πως ο μόλυβδος χρησιμοποιούταν στην κατασκευή κεραμικών οικιακών σκευών και δοχείων ως επικάλυψη. Η συντήρηση και αποθήκευση τροφίμων εντός αυτών των σκευών και ιδίως τροφίμων με όξινη αντίδραση (ξύδι, φρούτα και λαχανικά) οδηγούσε σε υψηλή συγκέντρωση μολύβδου. Επιπρόσθετα, στο παρελθόν ελλόχευε ο κίνδυνος δηλητηρίασης από μόλυβδο λόγω βρώσης άρτου, αρτοπαρασκευασμάτων και ζυμαρικών στην παρασκευή των οποίων είχε χρησιμοποιηθεί άλευρο που είχε αλεστεί σε μυλόπετρες που περιείχαν μόλυβδο. Επίσης, η χρήση του αρσενικού μολύβδου ως παρασιτοκτόνο είχε σαν αποτέλεσμα υψηλές συγκεντρώσεις σε σταφύλια, λαχανικά και οπωροκηπευτικά, ενώ θαλασσινά όπως τα μύδια έχουν ενοχοποιηθεί για υψηλές συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων και ιδίως μολύβδου. Επιπλέον, η συσκευασία διαφόρων τροφίμων, όπως σοκολάτας, ζυμαρικών, τσαγιού και τυριών, συχνά αποτελείται από φύλλα κασσίτερου που περιέχουν μόλυβδο. Τέλος, ενώσεις μολύβδου περιέχονται σε πληθώρα καλλυντικών προϊόντων, όπως κραγιόν, λευκαντικές κρέμες και οδοντόκρεμες, βαφές μαλλιών, βαφές ονύχων (μανό), αντηλιακά κλπ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η παραδοσιακή βαφή ματιών (eyeliner) «kohl» ή «surma» που χρησιμοποιείται εκτεταμένα σε χώρες της Βόρειας Αφρικής και της Ασίας από γυναίκες αλλά και παιδιά [3].

Η συνήθης πηγή πρόσληψης δια της αναπνευστικής οδού είναι τα αλκυλιωμένα παράγωγα μολύβδου (τετρααιθυλιούχος και τετραμεθυλιούχος μόλυβδος) που

προστίθενται στη βενζίνη ως αντικροτικός (anti-knock) παράγοντας. Υπολογίζεται πως 90% του μολύβδου στην ατμόσφαιρα παράγεται από τη χρήση της βενζίνης, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αποδίδεται σε βιομηχανικές δραστηριότητες, όπως η καύση του άνθρακα και τα μεταλλεία μολύβδου [3]. Για το λόγο αυτό, σήμερα έχει επικρατήσει η χρήση καταλυτών, αλλά και αμόλυβδης βενζίνης για τον περιορισμό της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και της εκπομπής μολύβδου στο περιβάλλον. Επιπρόσθετα, το παθητικό και ενεργητικό κάπνισμα αποτελεί σημαντική πηγή έκθεσης στο μολύβδο.

Συγκεντρωτικά, οι κύριες πηγές μη επαγγελματικής έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις μολύβδου απεικονίζονται στους Πίνακες 3 και 4.

Τέλος, διαδερμικά απορροφώνται μόνο λιποδιαλυτές οργανικές ενώσεις του μολύβδου (τετρααιθυλιούχος και τετραμεθυλιούχος μολύβδος) σε αντίθεση με τις ανόργανες ενώσεις του μολύβδου.

Δηλητηριάσεις τροφικής αιτιολογίας	
<i>Αρτος</i>	Παρασκευασμένος από αλεύρο που περιέχει μολύβδο προερχόμενο από μυλόπετρες τις οποίες λειαίνουν, χύνοντας εντός των σπών ή των αξόνων τους τετηγμένο μεταλλικό μολύβδο, όταν αυτοί παρουσιάζουν φθορές.
<i>Βούτυρο</i>	Ψημένο σε κλίβανο που θερμαίνεται με ξύλα παλαιών οικοδομών βαμμένων με ανθρακικό μολύβδο. Νοθεμένο με ανθρακικό μολύβδο για την εξουδετέρωση τυχόν κακής γεύσης ή με χρωμικό μολύβδο προς απόδοση καλύτερου χρώματος.
<i>Ζάχαρη</i>	Παρασκευασμένη με τη μέθοδο του Scoffert ή εντός χώρων βαμμένων με ανθρακικό μολύβδο.
<i>Ζυμαρικά, σοκολάτα, τσάι, τυρί, κλπ.</i>	Διατηρούμενα μέσα σε φύλλα κασιτέρου που περιέχουν μολύβδο.
<i>Σακχαρόδηκτα δισκία</i>	Βαμμένα με ερυθρό οξειδίο του μολύβδου ή χρωμικό μολύβδο ή διατηρούμενα σε μολυβδόχα φύλλα.
<i>Σιτία</i>	Παρασκευασμένα μέσα σε πήλινα δοχεία επικαλυμμένα με ενώσεις μολύβδου. Συντηρημένα μέσα σε δοχεία από λευκοσίδηρο ή ψευδάργυρο, με συγκολλητικά από κράματα μολύβδου και από τα σιτία αυτά, ιδιαίτερα τα λιπαρά και τα ψάρια. Περιεχόμενα μέσα σε μολύβδινα δοχεία (ροφήματα κλπ.).
<i>Υδωρ</i>	Περιεχόμενα μέσα σε δοχεία από κεραμίτιδα γη που έχουν εσωτερικά μολυβδόχο επίχρισμα. Όταν παραμένει μέσα σε υδαταποθήκες από μολύβδο και έρχεται σε επαφή με τον αέρα ή σε δοχεία πήλινο επικαλυμμένο με μολυβδόχο μίγμα. Ομβριο ύδωρ προερχόμενο από μολυβδόχες στέγες ή εκρέει από μολυβδοσωλήνες. Όταν παραμένει μέσα σε συσκευές επικαλυμμένες με κασσίτερο που περιέχει μολύβδο.
<i>Οίνοι, ξύδι, ξύδι, κονιάκ, ρούμι, κ.λπ.</i>	Διατηρούμενα με την προσθήκη λιθαργύρου. Παραμείναντα μέσα σε σωλήνες ή δοχεία από μολύβδο ή δοχεία κρυστάλλινα ή φαγεντιανά ή από κεραμίτιδα γη επικαλυμμένα με μολυβδόχα γανώματα.
<i>Θηράματα</i>	Που φέρουν ακόμη τους κυνηγετικούς χόνδρους και συντηρούνται μέσα σε ξύδι ή κρασί.

Πιν. 3: Δηλητηριάσεις τροφικής αιτιολογίας

(Ανατύπωση από: Κουτσελίνης Αντ., Τοξικολογία, τόμος Α', Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», 1997) [3]

- Σπίτια με εκτεταμένες επιφάνειες βαμμένες με χρώματα μολύβδου.
- Καλύμματα τραπεζών βαμμένα με μίγμα χρωμάτων μολύβδου (μουσαμάδες), δάπεδα.
- Παιδικά αθλήματα, σημαντρίδες για τη σφράγιση των επιστολών
- Κεραμικά, φαγεντιανά σκεύη κλπ., επικαλυμμένα με μόλυβδο
- Φύλαξη ή καύση συσσωρευτών αυτοκινήτων
- Κατακράτηση χόνδρων (σκαγιών) στους ιστούς ή τραύματα από πυροβόλα όπλα
- Κάψιμο εφημερίδων στο τζάκι
- Φύλαξη ή παρασκευή τροφίμων σε πήλινα σκεύη, με επικάλυψη μολύβδου
- Ηλεκτρικοί βραστήρες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή γάλακτος με θερμαινόμενο σπείραμα κολλημένο με μόλυβδο
- Οινοπνευματώδη ποτά οικιακής ή παράνομης παρασκευής
- Κοσμήματα βαμμένα με μόλυβδο για να μοιάζουν με πέτρες
- Καλλυντικά
- Εκτρωτικά φάρμακα οικιακής παρασκευής
- Λαϊκά φάρμακα φυτικής προέλευσης

Πιν. 4: Μη επαγγελματικής προέλευσης πηγές έκθεσης στο μόλυβδο

(Ανατύπωση από: Κουτσελίνης Αντ., Τοξικολογία, τόμος Α', Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», 1997) [3]

Όσον αφορά την επαγγελματική έκθεση, υψηλό κίνδυνο παρουσιάζουν οι εργαζόμενοι στην παραγωγή μπαταριών μολύβδου, στην παραγωγή χρωμάτων και βαφών, στη συγκόλληση και κοπή μετάλλων, στο φύσημα υαλομάζας, στην κεραμική και κατά τη διάρκεια βαφής με σπρέι. Επίσης, ο μόλυβδος χρησιμοποιείται στην παραγωγή τυπογραφικών στοιχείων και στην παραγωγή βλημάτων πυροβόλων όπλων [3]. Ως μέτρα πρόληψης και αποφυγής της έκθεσης σε μόλυβδο δια της εισπνευστικής οδού προτείνεται η χρήση ειδικών φίλτρων και ο επαρκής εξαερισμός του χώρου εργασίας. Τέλος, γενικότερη τάση είναι ο περιορισμός και η αντικατάσταση της χρήσης μολύβδου στη βιομηχανία κεραμικών, βαφών και αντικροτικών [1,5].

2.2.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

α) Τοξική δράση κατά συστήματα [3,6]

Αιμοποιητικό σύστημα: 1. Αναστολή σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης και ειδικότερα της αίμης (μέσω αναστολής της δράσης σημαντικών ενζύμων, όπως της αφυδρογονάσης του δ-αμινοβουλενικού οξέος και της συνθετάσης της αίμης) με κλινικό επακόλουθο την εμφάνιση αναιμίας. 2. Βράχυνση του χρόνου ζωής κυκλοφορούντων ερυθρών

Νευρικό σύστημα: Ο μόλυβδος έχει την ικανότητά να διέρχεται τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό και να συσσωρεύεται στη φαιά ουσία. Η εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται με

σπασμούς και κόμα, λόγω εγκεφαλικού οιδήματος και υποξίας και είναι συχνότερη σε παιδιά. Επιπλέον, η περιφερική νευροπάθεια είναι περισσότερο σπάνια και οφείλεται σε εκφύλιση κυττάρων Schwann, τμηματική απομυελίνωση και αξονική εκφύλιση. Συνήθως αφορά τα άνω άκρα σε σχέση με τα κάτω άκρα.

Ουροποιητικό σύστημα: 1. Αναστρέψιμη βλάβη νεφρικών σωληναρίων μετά από οξεία έκθεση παιδιών σε μόλυβδο 2. Μη αναστρέψιμη διάμεση νεφρίτιδα σε χρόνια έκθεση.

Γαστρεντερικό σύστημα: Χαρακτηριστική εκδήλωση οι κολικοί που οφείλονται σε σύσπαση λείων μυϊκών ινών του εντέρου και μπορεί να μιμηθούν οξεία κοιλία.

Καρδιαγγειακό σύστημα: Η αρτηριακή υπέρταση πιθανώς να είναι απότοκος της νεφροπάθειας ή διαταραχής του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης.

Αναπαραγωγικό σύστημα: Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η χρόνια έκθεση συνδέεται με διαταραχές εμμήνου ρύσεως, στειρότητα, αυτόματες αποβολές και αυξημένο ποσοστό θνησιγενών νεογνών. Σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας, προκαλεί διαταραχές λειτουργίας όρχεων (ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία).

Εμβρυοτοξική /τερατογόνος δράση: Σε εγκυμονούσες, ο μόλυβδος διέρχεται τον πλακούντα και επιδρά σημαντικά στο έμβρυο ειδικά εάν η έκθεση επισυμβεί κατά το πρώτο τρίμηνο. Έχει συσχετιστεί με προωρότητα, πρόωρη ρήξη υμένων και συγγενείς ανωμαλίες [3].

β) Καρκινογένεση

Σύμφωνα με τη διεθνή κατάταξη της International Agency for Research on Cancer (IARC) ο μόλυβδος κατατάσσεται στην κατηγορία A3 ως ουσία αποδεδειγμένα καρκινογόνα στα ζώα, με πιθανή καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο σε πολύ υψηλές δόσεις ή κάτω από ειδικές συνθήκες έκθεσης. Ειδικότερα, μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν πιθανή συσχέτιση της έκθεσης σε μόλυβδο με καρκίνο του πνεύμονα, παχέος εντέρου, στομάχου, ουροδόχου κύστεως και νεφρού [5].

2.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

α) Οξεία τοξικότητα

Τα συμπτώματα της οξείας δηλητηρίασης εμφανίζονται άμεσα με τη λήψη, η δε ταχύτητα επιδείνωσης της κλινικής εικόνας εξαρτάται από την ποσότητα του μολύβδου που ελήφθη.

Πρόδρομα συμπτώματα αποτελούν οι διαταραχές της γεύσης (μεταλλική, στυφή γεύση), η ξηροστομία, η σιελόρροια και η έντονη δίψα.

Ακολουθούν γαστρεντερικές διαταραχές, όπως αίσθημα καύσους στο στόμα, στο φάρυγγα και στον οισοφάγο, ναυτία και έμετοι. Ο έμετος είναι συνεχής, κολλώδης, αρχικά λευκωπός και εν συνεχεία πρασινωπός, ενώ μπορεί να περιέχει πρόσμιξη αίματος. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι το οξύ κολικοειδές κοιλιακό άλγος, που μπορεί να μιμηθεί οξεία κοιλία. Οι διαταραχές των κενώσεων περιλαμβάνουν διάρροιες μαύρου χρώματος (θειούχος μόλυβδος) με πρόσμιξη αίματος και σπανιότερα δυσκοιλιότητα.

Οι νευρολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αιμωδίες άκρων (ιδίως των κάτω άκρων), σύγχυση, απώλεια αισθήσεων, σπασμούς, εγκεφαλοπάθεια και κώμα.

Στη βαριά τοξίκωση, εγκαθίσταται εικόνα κυκλοφορικής κατάρριψης, με αδύνατο σφυγμό, ωχρότητα, ταχυκαρδία, ολιγουρία, περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται μεταξύ 2^{ης} και 5^{ης} ημέρας [3,5].

β)Χρόνια τοξικότητα

Η χρόνια τοξικότητα εκδηλώνεται με πιο αμβλεία συμπτώματα και εξελίσσεται συνήθως σε τρία στάδια.

Στο πρώτο στάδιο (προμολυβδίαση) εμφανίζονται ήπια γενικά συμπτώματα, όπως κόπωση, καταβολή και ανορεξία, ενώ χαρακτηριστικό σημείο είναι η εμφάνιση της παρυφής του μολύβδου (γραμμή του Burton) (**Εικ. 2**). Η γραμμή Burton οφείλεται στην εναπόθεση θειούχου μολύβδου και εμφανίζεται στο ελεύθερο χείλος των ούλων ιδιαίτερα στους τομείς και στους κυνόδοντες. Σπανιότερα εμφανίζεται εναπόθεση θειούχου μολύβδου στην έσω επιφάνεια της παρειάς και υπερτροφία σιελογόνων αδένων και παρωτίδας.

Το δεύτερο στάδιο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση «παροξυσμικών συμβαμάτων». Προεξάρχουν τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως οξύ κολικοειδές κοιλιακό άλγος, αυτόματοι έμετοι, έντονη και επίμονη δυσκοιλιότητα έως και πλήρης επίσχεση αερίων. Όψιμη εκδήλωση αποτελούν η περιφερική νευροπάθεια και η εγκεφαλοπάθεια. Η περιφερική νευροπάθεια αφορά προοδευτική, συμμετρική παράλυση του κερκιδικού νεύρου, με χαρακτηριστικό σημείο το «σημείο κεράτων» (αδυναμία ανύψωσης 3^{ου} και 4^{ου} δακτύλου) και την πτώση καρπού. Οι κλινικές εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθειας ποικίλλουν σε βαρύτητα από έντονη κεφαλαλγία και διανοητική σύγχυση, έως σπασμούς και κώμα.

Τέλος, στο τρίτο στάδιο της χρόνιας δηλητηρίασης προεξάρχει η αρτηριακή υπέρταση και η μη αναστρέψιμη νεφροπάθεια [3,5].



Εικ.2: Παρυφή του μολύβδου (γραμμή του Burton)

(Ανατύπωση από: Camuglia J, Grigoriadis G, Gilfillan GP, Lead poisoning and Burton's line, Med J Aust 2008; 189 (6): 339) [7]

2.2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό έκθεσης σε μόλυβδο, στην κλινική εικόνα (**Εικ.3**) και στην εργαστηριακή διερεύνηση.

Η εργαστηριακή διερεύνηση περιλαμβάνει αιματολογικό (υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, βασεόφιλη στίξη ερυθρών αιμοσφαιρίων) και βιοχημικό έλεγχο (μέτρηση κρεατινίνης ορού, τρανσαμινάσες), κυρίως όμως μια σειρά εξειδικευμένων εξετάσεων, όπως ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών (FEP), προσδιορισμό μολύβδου στο αίμα (εκδήλωση συμπτωμάτων σε 40-60 $\mu\text{g}/\text{dl}$), αναστολή δραστηριότητας του δ-αμινολεβουλινικού οξέος (ALA-D), προσδιορισμός συγκέντρωσης μολύβδου στα ούρα (εκδήλωση συμπτωμάτων σε 80 $\mu\text{g}/\text{lt}$ σε δείγμα ούρων 24ωρου), μέτρηση δ-ALA ούρων και έλεγχο ευκίνητου κλάσματος μολύβδου με χηλικά σύμπλοκα [3].

Τα ακτινολογικά ευρήματα της χρόνιας δηλητηρίασης με μόλυβδο είναι εμφανή στα παιδιά μετά από τουλάχιστον 1-3 μήνες έκθεσης και αφορούν αυξημένη οστική πυκνότητα στο όριο των συζευκτικών χόνδρων των μακρικών οστών (ιδιαίτερα στα μηριαία) με τη μορφή μαύρων διαχωριστικών γραμμών («γραμμές μολύβδου»).

<p><i>Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια</i></p> <p><i>A. Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα</i> Ενα ή περισσότερα συμπτώματα από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανορεξία • Διαλείποντες έμετοι • Κοιλιακά άλγη • Δυσκοιλιότητα <p><i>B. Εκδηλώσεις από το ΚΝΣ</i> Ενα ή περισσότερα συμπτώματα από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ευερεθιστότητα • Υπνηλία • Επίμονοι έμετοι • Ασυνέργεια των κινήσεων • Σπασμοί • Κώμα • Αδυναμία ή παράλυση. Η περιφερική νευροπάθεια είναι σπάνια στα παιδιά. • Πτώση του άκρου ποδός και γενικευμένη καταβολή των δυνάμεων είναι μεν χαρακτηριστικά σημεία, εφόσον υπάρχουν, αλλά στους ενήλικες η περισσότερη κοινή εκδήλωση είναι η πτώση του καρπού. • Υπέρταση • Οίδημα της οπτικής θηλής, οπτική ατροφία • Χρώση αμφιβληστροειδούς (στίξη) • Παράλυση ενός ή περισσότερων εγκεφαλικών νεύρων • Αύξηση του λευκάματος στο ΕΝΥ • Αύξηση των κυττάρων του ΕΝΥ • Αύξηση της πίεσεως του ΕΝΥ

Εικ.3: Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια δηλητηρίασης από μόλυβδο, όπως έχουν οριστεί από το Κέντρο Ελέγχου Δηλητηριάσεων των ΗΠΑ.

(Ανατύπωση από: Κουτσελίνης Αντ., Τοξικολογία, τόμος Α', Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», 1997) [3]

2.2.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της δηλητηρίασης με μόλυβδο περιλαμβάνει γενικά και ειδικά θεραπευτικά μέτρα. Στα γενικά μέτρα περιλαμβάνονται η άμεση απομάκρυνση του ατόμου από το χώρο έκθεσης, η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, η υποστήριξη της κυκλοφορίας και της νεφρικής λειτουργίας και η πλύση στομάχου για ταχεία απομάκρυνση του μολύβδου σε περιπτώσεις λήψης από του στόματος. Τα ειδικά θεραπευτικά μέτρα περιλαμβάνουν την υπό προϋποθέσεις χορήγηση αντιδότη. Αξίζει να σημειωθεί πως η θεραπεία με χηλικούς παράγοντες ως αντίδοτα

χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις δηλητηρίασης με ανόργανο μόλυβδο και όχι σε δηλητηρίαση με οργανικές ενώσεις του μολύβδου[3].

2.3 ΚΑΔΜΙΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ

Στη φύση απαντούν τρία ισότοπα του καδμίου (Cd), ενώ όπου υπάρχει ψευδάργυρος ή μόλυβδος ανευρίσκεται πάντα και κάδμιο. Οι κύριες ενώσεις του καδμίου που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία είναι το οξειδίο του καδμίου (CdO), το θειούχο κάδμιο (CdS), το χλωριούχο κάδμιο(CdCl₂), το βρωμιούχο κάδμιο (CdBr₂) και το θειϊκό κάδμιο (CdSO₄) [3].

2.3.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ

Συνήθεις τρόποι έκθεσης σε κάδμιο είναι η εισπνοή ατμών, η βρώση τροφίμων και η πόση νερού με υψηλές συγκεντρώσεις του μετάλλου.

Το κάδμιο έχει την ιδιότητα να αναδύει ιδιαίτερα τοξικούς ατμούς όταν θερμαίνεται. Το κάπνισμα θεωρείται η σημαντικότερη μη επαγγελματική πηγή έκθεσης σε κάδμιο, καθώς υπολογίζεται ότι η περιεκτικότητα ενός τσιγάρου σε κάδμιο ανέρχεται σε 0,5-2 μg. Η απορρόφηση από την αναπνευστική οδό είναι υψηλή, έως και 40%, σε αντίθεση με την απορρόφηση από το γαστρεντερικό που είναι σχετικά χαμηλή (5%). Όσον αφορά τα τρόφιμα, συνήθη πηγή καδμίου αποτελούν τα οστρακοειδή, καθώς επίσης και τα φυλλώδη λαχανικά και τα σιτηρά που καλλιεργούνται σε εδάφη με υψηλή συγκέντρωση καδμίου [1, 3].

Οι μεταλλικοί ψύκτες νερού ενοχοποιήθηκαν στο παρελθόν ως πηγή έκθεσης σε κάδμιο λόγω των ασημοκολλήσεων καδμίου που περιέχουν. Στα πλαίσια διερεύνησης, ο Ενιαίος Φορέας Ελέγχου Τροφίμων (ΕΦΕΤ) το 2004 διενήργησε έλεγχο ποιότητας νερού σε 100.000 μεταλλικούς ψύκτες. Από την έρευνα αυτή προέκυψε ότι το 6% του συνόλου των μεταλλικών ψυκτών που ελέγχθησαν περιείχαν συγκεντρώσεις καδμίου άνω των επιτρεπτών ορίων [1].

Οι δηλητηριάσεις με κάδμιο είναι σπάνιες και οι ελάχιστες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί αφορούν επαγγελματική έκθεση. Η επαγγελματική έκθεση επισυμβαίνει κατά την κατασκευή αλκαλικών μπαταριών, φωτοηλεκτρικών κυττάρων και πλαστικών (χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητής), στη χρυσοχοΐα και στην κατασκευή κοσμημάτων, κατά τη χύτευση και επεξεργασία ψευδαργύρου, μολύβδου και χαλκού, καθώς επίσης και κατά τις εργασίες επιμετάλλωσης. Τέλος, άλατα καδμίου

χρησιμοποιούνται στην εκτύπωση φωτογραφιών και λιθογραφιών, στην υαλουργία και στην παρασκευή χρωμάτων [5].

2.3.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Το κάδμιο έχει τη μεγαλύτερη τάση συσσώρευσης και άθροισης στον ανθρώπινο οργανισμό σε σχέση με τα υπόλοιπα βαρέα μέταλλα. Εκτιμάται ότι στο ήπαρ και στους νεφρούς αθροίζεται το 50% της συνολικής ποσότητας καδμίου του οργανισμού. Άλλα όργανα συσσώρευσης καδμίου αποτελούν οι πνεύμονες, το πάγκρεας, ο θυρεοειδής αδένας, οι όρχεις και τα οστά. Στην κυκλοφορία το μεγαλύτερο μέρος του καδμίου βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη και τη μεταλλοθειονίνη. Όταν η μεταλλοθειονίνη δεν επαρκεί για τη δέσμευση του συνολικού φορτίου καδμίου, το ποσοστό του μη συνδεδεμένου (με μεταλλοθειονίνη) καδμίου αυξάνεται, θεωρείται δε ότι η τοξικότητα του καδμίου είναι ανάλογη του ποσοστού αυτού [3].

Η τοξική δράση του καδμίου οφείλεται στην ικανότητά του να παρεμβαίνει σε διάφορες μεταβολικές οδούς του οργανισμού, ενεργοποιώντας ή αναστέλλοντας τη δράση ορισμένων ενζύμων, όπως της ATPάσης, της καρβονικής ανυδράσης διαφόρων αφυδρογονασών κλπ. Τέλος, επηρεάζει σημαντικά την ομοιόσταση της γλυκόζης, ελαττώνοντας την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και αυξάνοντας τη σύνθεση γλυκόζης στο ήπαρ [3].

Όσον αφορά την καρκινογόνο δράση, σύμφωνα με τη διεθνή κατάταξη της International Agency for Research on Cancer (IARC) το κάδμιο κατατάσσεται στην κατηγορία A2 ως ουσία πιθανά καρκινογόνα στον άνθρωπο, καθώς στη βιβλιογραφία αναφέρεται πιθανή συσχέτιση της έκθεσης σε κάδμιο και της εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και ενδεχομένως καρκίνου του προστάτη και νεφρού [1,5].

2.3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

α) Οξεία δηλητηρίαση

Η συχνότερη μορφή έκθεσης αφορά την εισπνοή ατμών οξειδίου του καδμίου και προκαλεί αρχικά φαρυγγοδυνία, μεταλλική γεύση, ναυτία, κεφαλαλγία, μυαλγίες και εν συνεχεία δύσπνοια, βήχα, πυρετό, θωρακαλγία. Σε βαριά μορφή, εξελίσσεται σε χημική πνευμονίτιδα, πνευμονικό οίδημα και ενδεχόμενο θάνατο. Τέλος, συχνά εμφανίζεται ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία [5].

Η οξεία δηλητηρίαση μετά από του στόματος λήψη καδμίου είναι σπάνια λόγω της έντονα εμετογόνου δράσης του. Τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός δυο ωρών από τη λήψη και περιλαμβάνουν αρχικά σιελόρροια, επιγαστραλγία, ναυτία, εμέτους, διάρροια, μυαλγίες και κεφαλαλγία. Σε βαριά τοξίκωση, εγκαθίσταται ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία και ολιγαυμική καταπληξία. Ο θάνατος επέρχεται άμεσα εντός 24ωρών λόγω καταπληξίας ή σε χρονικό διάστημα 1-2 εβδομάδων από ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων [3,5].

Σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από εισπνοή ατμών καδμίου, προεξάρχουν τα συμπτώματα ερεθισμού του ρινοφάρυγγα και ο βήχας με αφρώδη/αιματηρά πτύελα. Με την πάροδο των ωρών εμφανίζεται δύσπνοια, ναυτία, θωρακικό και επιγαστρικό άλγος, αδυναμία και γενικευμένη κακουχία. Σε βαριές περιπτώσεις, η κατάληξη μπορεί να είναι ο θάνατος είτε λόγω μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος είτε λόγω πνευμονικών επιπλοκών, όπως περιβρογχική και περιαγγειακή ίνωση [3].

β) Χρόνια δηλητηρίαση

Η χρόνια έκθεση σε κάδμιο (μέσω εισπνοής και σπανιότερα κατάποσης) αρχικά εκδηλώνεται με αμβλεία μη ειδικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, χρόνια κόπωση, βήχας, κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους.

Οι κύριες εκδηλώσεις οφείλονται στη διαταραχή της νεφρικής και της αναπνευστικής λειτουργίας [5].

Η νεφροτοξική δράση του καδμίου αφορά στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και εκδηλώνεται ως πρωτεϊνουρία (πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους), γλυκοζουρία, αμινοξουρία, και μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης ούρων. Τέλος, η μειωμένη επαναρρόφηση φωσφορικών και η υπερασβεστιουρία οδηγούν σε νεφρολιθίαση. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας εξελίσσεται σε διάμεση νεφρίτιδα, εντούτοις δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας [3, 8].

Η χρόνια έκθεση σε κάδμιο προκαλεί χρόνια βρογχίτιδα, πνευμονική ίνωση και κυψελιδική βλάβη με αποτέλεσμα την εγκατάσταση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η βαρύτητας της πνευμονοπάθειας αποτελεί συνάρτηση του βαθμού και της χρονικής διάρκειας της έκθεσης [3].

Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί κίτρινη δακτυλοειδής χρώση του σμάλτου των οδόντων, καθώς επίσης και αναιμία λόγω διαταραχής στο μεταβολισμό του σιδήρου.

Οστικές επιπλοκές εμφανίζονται μετά από αρκετά έτη έκθεσης σε κάδμιο (5-15 έτη) και περιλαμβάνουν οστεομαλάκυνση και οστεοπόρωση. Σπάνια εκδήλωση αποτελεί η νόσος «Itai-itai byo» (ouch-ouch disease). Η ασθένεια αυτή περιγράφηκε σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της περιοχής Toyoma της Ιαπωνίας και αποδόθηκε σε ρύπανση του ποταμού, του πόσιμου νερού και των ορυζώνων από βιομηχανικά απόβλητα υψηλής συγκέντρωσης καδμίου. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει οστεομαλάκυνση, σκελετική παραμόρφωση, μυαλγίες, οσφυαλγία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία) [3].

Τέλος, έχει αναφερθεί βλαπτική επίδραση του καδμίου στην ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα.

2.3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε οξεία δηλητηρίαση, σημαντικός είναι ο ακτινολογικός έλεγχος για την αξιολόγηση της πνευμονικής βλάβης.

Σε χρόνια έκθεση, ο εργαστηριακός έλεγχος καταδεικνύει μικροκυτταρική σιδηροπενική αναιμία, διαταραχές ηπατικής βιοχημείας και νεφρικής λειτουργίας, αιματουρία, πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία, υπερασβεστιουρία και υπερουριχαιμία [3].

2.3.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε οξεία δηλητηρίαση από εισπνοή, απαιτείται αρχικά άμεση απομάκρυνση του ατόμου από το χώρο έκθεσης, η μεταφορά του σε χώρο με φυσικό ή επαρκή αερισμό, ο περιορισμός της σωματικής του δραστηριότητας και η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής ως επί μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος [3].

Σε περιπτώσεις από του στόματος δηλητηρίασης, συνιστάται αρχικά η χορήγηση γάλακτος και η πρόκληση εμέτου, καθώς επίσης και η χορήγηση καθαρτικού για ταχεία απέκκριση του μη απορροφούμενου καδμίου. Σημαντική είναι η υποστήριξη της κυκλοφορίας και αντιμετώπιση της αναπνευστικής, ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας [3].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η θεραπεία με χηλικούς παράγοντες αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τη νεφρική απέκκριση καδμίου και την νεφροτοξική του δράση λόγω τοπικής απελευθέρωσης από το χηλικό σύμπλοκο [3].

2.4 ΑΡΣΕΝΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ

Το αρσενικό (As) και η τοξική του δράση είναι γνωστή από την αρχαιότητα όπως μαρτυρούν οι αναφορές του Διοσκουρίδη και του Γαληνού.

2.4.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ

Η οικιακή έκθεση μπορεί να προκύψει από τον ατμοσφαιρικό αέρα λόγω της ρύπανσης του από την καύση λιθάνθρακα στη βιομηχανική παραγωγή και τη χρήση παρασιτοκτόνων. Το πόσιμο ύδωρ περιέχει συνήθως πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, της τάξης των μερικών μικρογραμμαρίων ανά λίτρο. Εντούτοις, ορισμένοι θαλάσσιοι οργανισμοί, όπως τα καβούρια και οι αστακοί, δυνατόν να συσσωρεύουν μεγάλες συγκεντρώσεις οργανικών ενώσεων αρσενικού (έως 100 mg/kg) και να τις μεταφέρουν στον άνθρωπο με την τροφική αλυσίδα. Τέλος, πηγή έκθεσης στο αρσενικό αποτελεί το κάπνισμα, καθώς στις φυτείες καπνού είθισται ψεκάσμος με αρσενικούχα παρασιτοκτόνα [3].

Στη σύγχρονη εποχή, οι δηλητηριάσεις με αρσενικό είναι ατυχηματικές, ενώ στο παρελθόν ήταν πολύ συχνά αποτέλεσμα εγκληματικών ενεργειών ή απόπειρας αυτοκτονίας.

Η επαγγελματική έκθεση επισυμβαίνει συχνότερα κατά την παραγωγή και χρήση εντομοκτόνων και παρασιτοκτόνων που περιέχουν αρσενικό μόλυβδο $Pb_3(AsO_4)_2$, αρσενικό ασβέστιο $Ca_3(AsO_4)_2$, αρσενικό νάτριο Na_3AsO_3 και αρσενικό χαλκό («Πράσινο του Παρισιού») $Cu_3(AsO_3)_2$ και μεθυλιωμένα παράγωγα του αρσενικού.

Επιπλέον, αφορά εργαζόμενους στη βιομηχανία χρωμάτων, στην παρασκευή τεχνητών ανθέων, στη φαρμακοβιομηχανία, στην κατασκευή ηλεκτρονικών ημιαγωγών, στη βιομηχανία παραγωγής ειδικών γυαλιών, χημικών καταλυτών και συντηρητικών ξύλου. Τέλος, έκθεση σε αρσενικό επισυμβαίνει κατά την εξόρυξη χρυσού και μόλυβδου, κατά την έγχυση χαλκού και σε μονάδες παραγωγής ενέργειας λόγω καύσης λιθάνθρακα [3,5].

Ο αρσενικός μόλυβδος χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα ως παρασιτοκτόνο.

Στο παρελθόν, ενώσεις του αρσενικού χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπευτική αντιμετώπιση νοσημάτων από πρωτόζωα, έλμινθες, σπειροχαίτες και τρυπανόσωμα, λόγω της ικανότητας του να διέρχεται τον αιμοατοεγκεφαλικό φραγμό.

2.4.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η τοξική δράση του αρσενικού προκαλείται λόγω επίδρασης στην κυτταρική διαίρεση και στη μετάφραση της μίτωσης των κυττάρων. Επίσης, δρα τοξικά στο κυτταρόπλασμα αναστέλλοντας τη δράση σημαντικών ενζύμων, όπως οι φωσφατάσες. Κύριος μηχανισμός δράσης του αρσενικού είναι η δέσμευση των σουλφυδρυλομάδων (-SH) των πρωτεϊνών και των ενζυμικών συστημάτων, με

αποτέλεσμα την αναστολή λειτουργίας μιτοχονδριακών συστημάτων και διαταραχή της κυτταρικής αναπνοής. Προκαλεί διαταραχές του ενδιάμεσου μεταβολισμού των λιπιδίων (λόγω αναστολής της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης) και της γλυκόζης, ενώ δεν επιδρά στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών [3].

Εμποδίζει τις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, παρεμποδίζει την ανταλλαγή αερίων μεταξύ αίματος και ιστών και επιδρά στη λειτουργία των λείων μυϊκών ινών.

Το αρσενικό έχει την ικανότητα να διαπερνά τον πλακούντα και σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχει ισχυρή τερατογόνο δράση και προκαλεί ποικίλες συγγενείς διαμαρτίες αναλόγως με την ηλικία κύησης και την οδό χορήγησης. Εντούτοις, τα δεδομένα για τερατογόνο δράση στον άνθρωπο είναι ελλιπή [3,9]. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν πως έκθεση της εγκύου σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού στο πόσιμο νερό (>50 µg/dl) επάγει 2-3 φορές υψηλότερο κίνδυνο αυτόματης αποβολής και ενδομήτριου θανάτου. Ο μηχανισμός τοξικής δράσης κατά τη διάρκεια της κύησης και πρόκλησης αυτόματης αποβολής δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ενώ οι επικρατέστερες θεωρίες αφορούν βλαπτική επίδραση του αρσενικού στη διαίρεση του ζυγώτη κατά την προεμφυτευτική περίοδο, καθώς επίσης και στην εμφύτευση. Επίσης, σε ζωικά μοντέλα, ο ενδομήτριος θάνατος αποδίδεται σε παθολογική πλακουντιακή αγγειογένεση που οδηγεί σε πλακουντιακή ανεπάρκεια [9].

Σύμφωνα με τη διεθνή κατάταξη της International Agency for Research on Cancer (IARC) το αρσενικό κατατάσσεται στην κατηγορία A1 ως ουσία αποδεδειγμένα καρκινογόνα στον άνθρωπο. Ειδικότερα, συσχετίζεται με την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα καθώς μια σειρά μελετών επιβεβαιώνουν την ύπαρξη σχέσης δόσης-απάντησης (dose- response relationship). Τέλος, έχει συσχετιστεί ισχυρά με την εμφάνιση καρκίνου δέρματος και αγγειοσαρκώματος ήπατος [1, 3, 5].

2.4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

α) Οξεία τοξικότητα

Αφορά κατά κύριο λόγο την τοξίκωση μετά από κατάποση αρσενικού και είναι δυνητικά θανατηφόρα.

Στην υπεροξεία μορφή προεξάρχουν τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό και το νευρικό σύστημα. Χαρακτηριστική η εμφάνιση «χολεροειδούς» συνδρόμου, με επώδυνους και επίμονους εμέτους, αιματηρές διάρροιες, ολιγουρία, τρόμο και επώδυνες μυϊκές συσπάσεις. Ο θάνατος επέρχεται εντός ολίγων ωρών, συνεπεία κυκλοφορικής κατάρριψης.

Στην κυρίως οξεία μορφή συνήθεις εκδηλώσεις είναι η αιμορραγική γαστρίτιδα με πολλαπλούς εμέτους και ορυζοειδείς διάρροιες, αφυδάτωση και ενδεχόμενο θάνατο, η αιμόλυση, οι διαταραχές κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, η έκθυση οστρακιώδους εξανθήματος και η καταστροφική διάβρωση ιστών στομάχου και λοιπών σπλάγχων. Κατά την 2^η με 3^η ημέρα εγκαθίσταται τοξική ηπατονεφρική ανεπάρκεια, με ολιγουρία, πρωτεϊνουρία, υπίκτηρο, αυτόματες αιμορραγίες, ουραιμία και ηπατοσπληνομεγαλία. Ο θάνατος επέρχεται στις πρώτες δέκα ημέρες [3,5]. Επιπλέον, η εισπνοή μεγάλων δόσεων αρσενικού σε μικρό χρονικό διάστημα προκαλεί καταστροφικές βλάβες σε τραχεία και πνεύμονες, που εκδηλώνονται με βήχα, δύσπνοια και οπισθοστερνικό άλγος [3,5].

β) Υποξεία τοξικότητα

Οφείλεται σε κατάποση μικρότερων δόσεων αρσενικού και η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ηπατονεφρικό σύνδρομο, γαστρεντερικές διαταραχές και έκθυση εξανθήματος.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετο, διάρροιες) είναι ηπιότερες σε βαρύτητα και χρονιότερες σε διάρκεια σε σχέση με την οξεία τοξίκωση.

Τα εξανθήματα είναι αρκετά συνηθισμένα και συνήθως έχουν τη μορφή διάχυτου ή εντοπισμένου οστρακιώδους εξανθήματος με συνοδό οίδημα. Τέλος, άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι η αιμολυτική αναιμία, διαταραχές καρδιακού ρυθμού, αγγειακές διαταραχές και αιμωδίες άνω και κάτω άκρων [3,5].

γ) Χρόνια τοξικότητα

Η χρόνια τοξικότητα είναι απότοκος μακροχρόνιας πρόσληψης μικρών δόσεων αρσενικού, κυρίως μέσω επαγγελματικής έκθεσης.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν γαστρεντερικές διαταραχές, αναιμία, διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος (πολυνευρίτιδα με αισθητικές και κινητικές διαταραχές), ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία. Χαρακτηριστικές είναι και οι δερματικές αλλοιώσεις που περιλαμβάνουν αμαύρωση δέρματος (μελανοδερμία), υπερκεράτωση και εμφάνιση πανάδων παλαμών, πελμάτων και θωρακικού τοιχώματος, καθώς επίσης και ο ερεθισμός των βλεννογόνων με εμφάνιση επιπεφυκίτιδας, φαρυγγίτιδας, ρινίτιδας και έντονων καταρροϊκών συμπτωμάτων. Τα γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κακουχία, καταβολή, απίσχναση. Οι εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό σύστημα αφορούν αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, ενώ από το καρδιαγγειακό έκτακτες συστολές, φλεβικές θρομβώσεις, διαταραχές ρυθμού και σύνδρομο Adams- Stokes [3,5].

2.4.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση βασίζεται στην τοξικολογική ανάλυση.

Σε οξεία δηλητηρίαση, οι συγκεντρώσεις του αρσενικού στο αίμα δεν είναι αξιόπιστος δείκτης λόγω της ταχείας απομάκρυνσης του μετάλλου από την κυκλοφορία, γι' αυτό και προτιμάται ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης στα ούρα ως δείκτης πρόσφατης έκθεσης του ατόμου (1-2 ημέρες) [3].

Σε χρόνια δηλητηρίαση, απέκκριση αρσενικού από τους νεφρούς με ρυθμό μεγαλύτερο των 100 μg/ml/24ωρο είναι απολύτως ενδεικτική έκθεσης στο μέταλλο. Στον εργαστηριακό έλεγχο μη ειδικά ευρήματα αποτελούν η αιμολυτική αναιμία, η πανκυτταροπενία, η θρομβοκυτταροπενία, η υπερχολερυθριναιμία, η υπεργλυκαιμία και η ελάττωση προθρομβίνης και ινωδογόνου.

Τέλος, η ανίχνευση αρσενικού στις τρίχες υποδηλώνει χρόνια έκθεση, χωρίς όμως να μπορεί να προσδιοριστεί ακριβώς ο χρόνος της έκθεσης [3].

2.4.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε οξεία δηλητηρίαση από κατάποση συνιστάται ταχεία απομάκρυνση του αρσενικού που δεν έχει απορροφηθεί από το γαστρεντερικό με πρόκληση εμέτου, πλύση στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Παράλληλα, απαιτείται υποστήριξη της κυκλοφορίας και των ζωτικών λειτουργιών και άμεση έναρξη θεραπείας με χηλικούς παράγοντες, όπως BAL, πενικιλλαμίνη και διμερκαπτοπροπανοσουλφονικό οξύ (DMPS).

Σε χρόνια δηλητηρίαση συνιστάται απομάκρυνση από το τοξικό περιβάλλον, γεγονός που οδηγεί σε εξάλειψη των συμπτωμάτων με αργό ρυθμό, ενώ η θεραπεία με χηλικούς παράγοντες είναι αναποτελεσματική [3].

2.5 ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ

Οι πρώτες αναφορές για το μέταλλο αυτό ανάγονται στην αρχαιότητα. Αναφέρεται από τον Αριστοτέλη και το Θεόφραστο ως «υγρός άργυρος», ενώ από τον Διοσκουρίδη ως «ύδωρ του αργύρου» ή «υδράργυρος». Στο Μεσαίωνα χρησιμοποιήθηκε από τους Αλχημιστές για την παραγωγή χρυσού. Οι πρώτες αναφορές για δηλητηρίαση από υδράργυρο αιώνες πριν αφορούσαν εργαζόμενους στην πιλοποιία (βιοτεχνίες κατασκευής καπέλων) [3].

2.5.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ

Ο υδράργυρος (Hg) αποτελεί ένα ιδιαίτερα τοξικό μέταλλο, που ανευρίσκεται σε υγρή μορφή στις συνήθεις θερμοκρασίες αλλά εξατμίζεται εύκολα. Είναι σχετικά σπάνιο στο φυσικό περιβάλλον και συνήθως απαντάται μαζί με άλλα μέταλλα, όπως χαλκός και ψευδάργυρος με τη μορφή αμαλαμάτων [1].

Η τοξική μορφή του υδραργύρου στο υδάτινο περιβάλλον είναι ο μεθυλικός υδράργυρος και προέρχεται από νοσοκομειακά απόβλητα και απόβλητα βιομηχανιών κατασκευής μπαταριών και ιατρικού εξοπλισμού. Στο παρελθόν, τα άλατα υδραργύρου χρησιμοποιούνταν συστηματικά ως μυκητοκτόνα και ζιζανιοκτόνα, καθώς επίσης και στη θεραπεία της σύφιλης.

Η επικινδυνότητα της ρύπανσης των υδάτων από τοξικές συγκεντρώσεις υδραργύρου αναγνωρίστηκε και μελετήθηκε το 1953 εξαιτίας της μόλυνσης του κόλπου Minamata της Ιαπωνίας από βιομηχανικά απόβλητα επεξεργασίας ακεταλδεϋδης που περιείχαν υψηλές ποσότητες υδραργύρου. Ο υδράργυρος στο υδάτινο οικοσύστημα μετατρέπεται σε μεθυλικό υδράργυρο και συσσωρευόταν μέσω της τροφικής αλυσίδας αρχικά στους θαλάσσιους οργανισμούς και εν συνεχεία σε βρώσιμα ψάρια (ιδιαίτερα στο λιπώδη ιστό) και στον ανθρώπινο οργανισμό. Με δεδομένη την υψηλή κατανάλωση προϊόντων αλιείας που χαρακτηρίζει την ασιατική διατροφή, σημεία τοξικότητας από υδράργυρο παρουσιάστηκαν σε μεγάλο αριθμό παιδιών και ενηλίκων, κυρίως με τη μορφή νευρολογικών διαταραχών, καθώς επίσης και αύξηση του ποσοστού νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες, σωματική και διανοητική καθυστέρηση της ανάπτυξης. Επίσης, το 1971 στο Ιράκ 600 περίπου άνθρωποι νόσησαν (εκ των οποίων 500 κατέληξαν) από βρώση αρτοποιημάτων για την παρασκευή των οποίων χρησιμοποιήθηκαν σιτηρά που είχαν ψεκαστεί με μυκητοκτόνα περιέχοντα αλκυλδραργυρικά παράγωγα [1,3,4].

Η επαγγελματική έκθεση αφορά εργαζόμενους στη βιομηχανία κατασκευής ιατρικών και επιστημονικών οργάνων, όπως θερμομέτρων, πιεσόμετρων, βηματοδοτών, βαρομέτρων, θερμοστατών. Επίσης, αφορά οδοντιάτρους, οδοντοτεχνίτες και τεχνικούς εργαστηρίων. Τέλος, κίνδυνος έκθεσης ελλοχεύει κατά τη συντήρηση φούρνων, ηλεκτρικών μετρητών, στη βιομηχανία παραγωγής χλωρίου και στην επεξεργασία αμαλαμάτων χρυσού, αργύρου, ψευδαργύρου και χαλκού [5].

2.5.2 ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την καρκινογόνο δράση του υδραργύρου είναι ελλιπή. Εντούτοις, λόγω της καρκινογόνου δράση των ενώσεων μεθυλικού υδραργύρου και χλωριδίου του υδραργύρου σε ποντίκια, οι ενώσεις αυτές κατατάσσονται στην κατηγορία Α2 ως πιθανά καρκινογόνες ουσίες [5].

2.5.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

α) Οξεία δηλητηρίαση

Συνήθως προκαλείται από εισπνοή ατμού ή σκόνης υδραργύρου. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος, διάρροια), το καρδιαγγειακό (ταχυκαρδία), τους νεφρούς, το δέρμα (έκζεμα) και το αναπνευστικό (βήχας). Στη βαριά μορφή προκαλεί σοβαρές επιπλοκές από το αναπνευστικό με κύανωση, ταχύπνοια, χημική πνευμονίτιδα και πνευμονικό οίδημα [5].

Η κλινική πορεία διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις:

Η πρώτη φάση (αρχική ή περίοδος προσβολής) διαρκεί 24-48 ώρες. Προεξάρχουν τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, εμφανίζονται μικρά εγκαύματα σε βλεννογόνο παρειών, φάρυγγα, γλώσσας, ούλων και εγκαθίσταται ανουρία.

Στη δεύτερη φάση (περίοδος ακμής) υποχωρούν οι διάρροιες και οι έμετοι και προεξάρχουν τα συμπτώματα της στοματίτιδας και της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Η τρίτη φάση (περίοδος διούρησης) επέρχεται μετά τη 12^η ημέρα και διαρκεί 3-4 ημέρες και χαρακτηρίζεται από τη βαθμιαία βελτίωση της στοματίτιδας και της ολιγουρίας.

Τέλος, στην τέταρτη φάση (τελική περίοδος) προεξάρχει η πολουρία και η απίσχναση [3,5].

Επιπλέον, η οξεία έκθεση στις ενώσεις του υδραργύρου (μεθυλικός υδράργυρος, αλκυλιούχος υδράργυρος) προκαλεί σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως αιμωδίες, αταξία, τρόμο και διαταραχή λεπτών κινήσεων, λόγω της ικανότητάς του να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [3,5].

β) Υποξεία δηλητηρίαση

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει στοματίτιδα, κολίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία.

γ) Χρόνια δηλητηρίαση

Οφείλεται σχεδόν πάντα σε επαγγελματική έκθεση. Κλινικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό αποτελούν η στοματίτιδα και οι κρίσεις διαρροϊκής εντερίτιδας, οι

οποίες είναι ιδιαίτερα έκδηλες κατά την επιστροφή στη συνήθη εργασία μετά από πολυήμερη απουσία.

Σημαντικότερες θεωρούνται οι εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα. Το νευροψυχιατρικό σύνδρομο (erethism) που παρατηρείται χαρακτηρίζεται από ευσυγκινησία, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, ίλιγγο έως και ψύχωση ή σχιζοειδές σύνδρομο. Ο υδραργυρικός τρόμος (Hatter shakes) παρατηρείται κατά την ανάπαυση, αλλά επιδεινώνεται από τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου, καθώς επίσης και στην προσπάθεια εκούσιας κίνησης. Επίσης, εμφανίζονται παρεγκεφαλιδικά σημεία (βραδεία διακεκομμένη ομιλία, αδιαδοχοκινησία) και εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις (στατικός τρόμος, μυϊκή δυσκαμψία, σημείο οδοντωτού τροχού κλπ) [3].

Η χρόνια έκθεση σε μικρότερες δόσεις υδραργύρου σχετίζεται με την εμφάνιση χρόνιας κόπωσης και νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως τρόμο, αταξία, διαταραχές κινητικότητας, διαταραχές προσανατολισμού, διαταραχές προσωπικότητας, κατάθλιψη, φοβίες κλπ.[5].

Τα δεδομένα για την επίδραση του υδράργυρου κατά την ενδομήτρια ζωή είναι περιορισμένα, ενώ αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν την τερατογόνα δράση του αλκυλιωμένου υδραργύρου. Ειδικότερα, χάρη στην ικανότητα να περνά δια του πλακούντα, η συγκέντρωση του στο έμβρυο είναι έως και 20 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη στη μητρική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα διανοητική και σωματική καθυστέρηση, καθώς επίσης και κινητικά προβλήματα, νευρομυϊκή παράλυση και σπασμούς [3,5].

Τέλος, σε άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας η χρόνια δηλητηρίαση από υδράργυρο σχετίζεται με ανικανότητα και απώλεια της libido [5].

2.5.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε οξεία δηλητηρίαση από κατάποση απαιτείται απομάκρυνση της ποσότητας του μετάλλου που δεν έχει απορροφηθεί με πρόκληση εμέτου ή πλύση στομάχου και χορήγηση καθαρτικών. Σε κάθε περίπτωση, προέχει η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών με αντιμετώπιση της ολιγουρίας και του shock, ενώ συνιστάται η άμεση χορήγηση αντιδότων, όπως διμερκαπρόλης (BAL) και πενικιλλαμίνης. Η πρόγνωση σε περιπτώσεις μη χορήγησης της ενδεδειγμένης θεραπείας είναι εξαιρετικά δυσμενής.

Σε χρόνια δηλητηρίαση, συνιστάται απομάκρυνση του ατόμου από την πηγή έκθεσης και χορήγηση αντιδότων (διμερκαπρόλη).

2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στις ανεπτυγμένες χώρες, η αυξημένη επαγρύπνηση, η θέσπιση κανόνων ασφαλείας και η εντατικοποίηση των ποιοτικών ελέγχων στους εργασιακούς χώρους, έχουν περιορίσει σημαντικά τις περιπτώσεις ατυχηματικής οξείας δηλητηρίασης ή βαριάς επαγγελματικής δηλητηρίασης από βαρέα μέταλλα. Αντίθετα, η οικιακή (μη επαγγελματική έκθεση) σε βαρέα μέταλλα εμφανίζει αυξητική τάση, ως συνέπεια της ρύπανσης του υδάτινου περιβάλλοντος, του ατμοσφαιρικού αέρα και της τροφικής αλυσίδας.

Οι κύριοι τρόποι έκθεσης αφορούν τη βρώση τροφίμων και την πόση νερού με υψηλές συγκέντρωσης μετάλλων, την κατάποση κόνεως, την εισπνοή κόνεως και ατμών και τη διαδερμική έκθεση.

Κύριος μηχανισμός δράσης των βαρέων μετάλλων είναι η βλαπτική επίδραση σε ενζυμικά συστήματα, καταλύοντας έτσι σημαντικές λειτουργίες όπως η κυτταρική αναπνοή και ο κυτταρικός μεταβολισμός με ενδεχόμενο αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο.

Η κλινική εικόνα της δηλητηρίασης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα, ενώ σε κάθε περίπτωση απαιτούνται ειδικές τοξικολογικές εξετάσεις για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Τέλος, όσον αφορά τη θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης, βασικές αρχές αποτελούν η άμεση απομάκρυνση του ατόμου από την πηγή έκθεσης, η υποστήριξη των βασικών ζωτικών λειτουργιών, η προσπάθεια απομάκρυνσης της μη απορροφούμενης ποσότητας μετάλλου και κατά περίπτωση η χορήγηση αντιδότων και χηλικών παραγόντων.

3. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Ανάπτυξης (IUGR-Intra Uterine Growth Restriction) χρησιμοποιείται για έμβρυα με Εκτιμώμενο Βάρος κάτωθεν της 10^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης για την ηλικία κύησης (**Πίνακας 5**) [10- 12].

Περιγραφή της ανάπτυξης	
Χαμηλό βάρος γέννησης	<2.500gr
Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη	<10%
Μακροσωμία	>4.500gr
Μεγάλο για την ηλικία κύησης	>90%

Πιν.5: Συνήθεις ορισμοί για την περιγραφή της εμβρυικής ανάπτυξης

(Ανατύπωση από: Beckman Charles, Ling Frank, Herbert William, Laube Douglas, Smith Roger, Casanova Robert, Chuang Alice, Goepfert Alice, Hueppchen Nancy, Weiss Patrice, Μαιευτική και Γυναικολογία, 7^η αγγλική έκδοση, 1^η ελληνική έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας) [12]

Η Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Ανάπτυξης (IUGR) διακρίνεται σε συμμετρική και ασύμμετρη. Στη συμμετρική, οι παράμετροι που εκτιμώνται υπερηχογραφικά, όπως η περίμετρος κεφαλής και η περίμετρος της κοιλιάς, είναι αναλογικά μικρότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες εμβρύων φυσιολογικής ανάπτυξης. Στην περίπτωση ασύμμετρης IUGR, η περίμετρος κοιλιάς «υστερεί» περισσότερο σε σχέση με την περίμετρο κεφαλής. Θεωρείται ότι η συμμετρική IUGR οφείλεται στην επίδραση παθογενετικού αιτίου στα αρχικά στάδια της κύησης, ενώ η ασύμμετρη IUGR στην επίδραση παραγόντων που δρουν σε πιο προχωρημένη ηλικία κύησης, όπως για παράδειγμα σε πλακουντιακή ανεπάρκεια συνεπεία υπέρτασης [11].

Ο όρος «μικρό για την ηλικία κύησης» (SGA) χρησιμοποιείται για την περιγραφή βρεφών με βάρος γέννησης στο κατώτερο άκρο της πρότυπης κατανομής βάρους γέννησης. Για την αποφυγή σύγχυσης και την υιοθέτηση κοινής ορολογίας, προτείνεται ο όρος SGA να αναφέρεται μόνο σε βρέφος και ο όρος IUGR σε νεογνό [12].

3.2 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πληθώρα παραγόντων έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία ως προδιαθεσικοί παράγοντες πρόκλησης IUGR. Εντούτοις, σε έως και 50% των κυήσεων που επιπλέκονται με IUGR δεν δύναται να προσδιοριστεί σαφής αιτιολογικός παράγοντας. Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί σε άλλοτε άλλο βαθμό για την εμφάνιση IUGR διακρίνονται σε μητρικούς, εμβρυϊκούς και πλακουντιακούς. **(Πίνακας 6)** [12].

ΠΛΑΙΣΙΟ 14.1 Παράγοντες Κινδύνου που Σχετίζονται με την Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Ανάπτυξη

- Ιατρικά προβλήματα της μητέρας
- Υπέρταση
- Νεφρική νόσος
- Περιοριστική πνευμονοπάθεια
- Σακχαρώδης διαβήτης (με μικροαγγειακή νόσο)
- Κυανωτική καρδιοπάθεια
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Νοσήματα κολλαγόνου
- Αιμοσφαιρινοπάθειες
- Κάπνισμα, Χρήση και κατάχρηση ουσιών
- Σοβαρός υποσιτισμός
- Πρωτοπαθής νόσος του πλακούντα
- Πολύδυμη κύηση
- Λοιμώξεις (από ιούς και πρωτόζωα)
- Γενετικές διαταραχές
- Έκθεση σε τερατογόνους παράγοντες

American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000:2.

Πιν.6: Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης

(Ανατύπωση από: Beckman Charles, Ling Frank, Herbert William, Laube Douglas, Smith Roger, Casanova Robert, Chuang Alice, Goepfert Alice, Hueppchen Nancy,

Weiss Patrice, Μαιευτική και Γυναικολογία, 7^η αγγλική έκδοση, 1^η ελληνική έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας) [12]

3.2.1 ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πληθώρα μητρικών παραγόντων επιδρούν αρνητικά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Επιγραμματικά οι καλύτερα τεκμηριωμένοι μητρικοί παράγοντες είναι οι ιογενείς λοιμώξεις, η αρτηριακή υπέρταση, η χρήση ουσιών, η κακή διατροφή, η κακή θρέψη, ο σωματότυπος της μητέρας, διάφορες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με δυσασπορρόφηση, η αναιμία, η νεφρική δυσλειτουργία και οι αγγειακές παθήσεις.

Οι συγγενείς λοιμώξεις αποτελούν την περισσότερο ίσως μελετημένη υποκατηγορία προδιαθεσικών παραγόντων. Η χρόνια ενδομήτρια λοίμωξη είναι υπεύθυνη για το 5-10% των IUGR κυήσεων. Ο συχνότερος παθογόνος παράγοντας είναι ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV). Αξίζει να σημειωθεί πως αν και ο CMV μπορεί να ανιχνευθεί στο 0,5-2% των κυήσεων, κλινικά εμφανής λοίμωξη διαγιγνώσκεται σε ποσοστό 0,2-2/ 1000 γεννήσεις. Ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει κυτταρόλυση, δευτερογενή φλεγμονή, ινωδόλυση και επασβεστώσεις, ενώ τα κλινικά ευρήματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν ανωμαλίες ΚΝΣ (μικροκεφαλία), χοριοαμφιβληστροπάθεια, ενδοκράνιες περικοιλιακές επασβεστώσεις, πνευμονίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία και θρομβοκυττοπενία. Η λοίμωξη από ερυθρά (Rubella) ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, αυξάνει την πιθανότητα IUGR, καθώς προκαλεί βλάβες στο ενδοθήλιο και στη μικροκυκλοφορία, δομικές βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα και ελλείμματα του ΚΝΣ όπως μικροκεφαλία, κώφωση, γλαύκωμα και καταρράκτη. Άλλες ιογενείς λοιμώξεις που έχουν συσχετιστεί με IUGR είναι η λοίμωξη από ερπητοϊό, ανεμευλογιά-ζωστήρα, γρίπη και πολιομυελίτιδα [10-11]. Από τα πρωτόζωα, έχει ενοχοποιηθεί κυρίως το *Toxoplasma gondii*. Εκτιμάται πως 20% των εμβρύων με συγγενή τοξοπλάσμωση θα εμφανίσουν IUGR. Επίσης, στις χώρες όπου ενδημεί ακόμη, η ελονοσία αναφέρεται ως πιθανή αιτία IUGR [10-11].

Αν και βακτηριακές λοιμώξεις συχνά επιπλέκουν κυήσεις και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Μόνη εξαίρεση ίσως αποτελεί η χρόνια λοίμωξη από *Listeria monocytogenes*, η οποία προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στα νεογνά, με την εμφάνιση εγκεφαλίτιδας, πνευμονίτιδας, μυοκαρδίτιδας, ηπατοσπληνομεγαλίας, λεμφαδενοπάθειας και πετεχειώδους εξανθήματος [10].

Η ενδεδειγμένη λήψη ιστορικού είναι ουσιώδης και στοχεύει στην ανίχνευση προηγούμενων μαιευτικών επιπλοκών. Το ιστορικό μιας κύησης εμβρύου με IUGR σχετίζεται με διπλάσια πιθανότητα IUGR σε επόμενη κύηση, ενώ σε περίπτωση ιστορικού δυο κυήσεων η πιθανότητα αυτή τετραπλασιάζεται [10].

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα IUGR. Ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει μειωμένη αιματική ροή στις σπαιοειδείς αρτηρίες, με συνέπεια μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στον πλακούντα και επομένως στο έμβρυο, καθώς επίσης και αυξημένο κίνδυνο πλακουντιακής απόφραξης. Επίσης, νοσήματα που διαταράσσουν τη μικροαγγειακή κυκλοφορία, όπως αγγειακές παθήσεις, νοσήματα του κολλαγόνου, ο ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης έχουν συσχετιστεί με προεκλαμψία και IUGR. Τέλος, προϋπάρχοντα νοσήματα της μητέρας που προκαλούν διαταραχές της οξυγόνωσης, όπως πνευμονική νόσος ή κυανωτική καρδιοπάθεια αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση IUGR [10,11, 13].

Η εμβρυϊκή ανάπτυξη μπορεί να επηρεαστεί τόσο από χρήση παράνομων ουσιών, καπνού ή αλκοόλ, όσο και από τη χορήγηση ορισμένων συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η χρήση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέεται με την εμφάνιση «εμβρυϊκού αλκοολικού συνδρόμου» και αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Το κάπνισμα αποτελεί συχνότερη έξη στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε σχέση με τη χρήση αλκοόλ και ως εκ τούτου ευθύνεται για το 1/3 περίπου των κυήσεων που επιπλέκονται με IUGR. Μάλιστα έχει βρεθεί πως η μείωση του εκτιμώμενου βάρους των νεογνών είναι ανάλογη του αριθμού των σιγαρέττων που καταναλώνονται, ενώ η περίοδος διακοπής του καπνίσματος φαίνεται να επιδρά στο τελικό αποτέλεσμα. Ειδικότερα, φαίνεται πως γυναίκες που σταματούν το κάπνισμα στον 7^ο μήνα κύησης γεννούν παιδιά με μεγαλύτερο βάρος γέννησης σε σχέση με αυτές που συνεχίζουν το κάπνισμα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, ενώ γυναίκες που διακόπτουν το κάπνισμα έως τη 16^η εβδομάδα κύησης δεν παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό κινδύνου για IUGR. Η χρήση ηρωίνης και κοκαΐνης έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση IUGR, ενώ τα δεδομένα για τη χρήση μεθαδόνης είναι αντικρουόμενα [10,12]. Αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα σχετίζονται με IUGR κυρίως λόγω της τερατογόνου δράσης τους. Πληθώρα αναφορών αφορούν την επιβαρυντική δράση της βαρφαρίνης λόγω του κινδύνου ενδομήτριας αιμορραγίας, ενώ οι ανταγωνιστές του φυλικού οξέος αυξάνουν την πιθανότητα αυτόματης αποβολής, ενδομήτριου

θανάτου, γενετικών ανωμαλιών και IUGR. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη και τα κορτικοστεροειδή σχετίζονται με IUGR, ωστόσο οι συνήθεις μικρές χορηγούμενες δοσολογίες για υποκείμενα νοσήματα συνήθως δεν επηρεάζουν την εμβρυική ανάπτυξη. Τέλος, η χρήση β-αποκλειστών έχει συσχετιστεί με IUGR [10-11].

Όσον αφορά τη θρέψη της μητέρας, καταστάσεις που σχετίζονται με δυσαπορρόφηση ή η κακή διατροφή μπορεί να αποτελούν το πιθανό αίτιο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Μελέτες νεογνών που γεννήθηκαν στο Λένινγκραντ κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου επιβεβαίωσαν σημαντική μείωση στα μετρούμενα βάρη νεογνών όταν η καθημερινή θερμιδική πρόσληψη των εγκύων ήταν μικρότερη των 1500 Kcal. Το σωματικό βάρος της εγκύου προ κύησης, η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια αυτής καθώς και το βάρος της κατά το τοκετό αποτελούν παραμέτρους που μπορούν να συσχετίζονται με έως και 10% των περιπτώσεων IUGR και ειδικότερα με τη γέννηση νεογνών με βάρος <2500 γρ. Επιβαρυντική είναι και η επίδραση νοσημάτων που προκαλούν δυσαπορρόφηση, όπως οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (ελκώδης κολίτις, νόσος Crohn), η παγκρεατίτιδα και οι εντερικές παρασιτώσεις. Τέλος, διατροφικές διαταραχές όπως βουλιμία ή νευρογενής ανορεξία μπορεί να οδηγήσουν στη γέννηση νεογνών που υπολείπονται σε ανάπτυξη αναλογικά με την ηλικία κύησης [10, 13].

Οι ακραίες ηλικίες της μητέρας (<16 ετών και >35 ετών) σχετίζονται με διαταραχές της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ενώ τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας επηρεάζουν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του εμβρύου [10,12].

Γυναίκες με βάρος χαμηλό για την ηλικία κύησης στη γέννησή τους (SGA) παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση IUGR σε ενδεχόμενη κύηση τους. Ο δείκτης PI (Ponderal Index) υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο και χρησιμοποιείται για τη διάκριση υγιούς μικρόσωμου νεογνού από νεογνό με IUGR, $PI = (BAPOΣ \text{ σε } \gamma\rho. \chi 100 / Y\Psi OΣ \text{ σε } εκ)^3$. Νεογνά μικρού μεγέθους έχουν PI εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ νεογνά με IUGR εμφανίζουν χαμηλό PI [10].

Ο αριθμός κυήσεων φαίνεται πως επηρεάζει το βάρος γέννησης. Τα πρωτότοκα νεογνά τείνουν να εμφανίζουν χαμηλότερο βάρος γέννησης και πολλές φορές κατηγοριοποιούνται ως IUGR, ενώ το εύρημα αυτό παύει να παρατηρείται μετά τον τρίτο τοκετό. Τέλος, το φύλο του εμβρύου φαίνεται να συσχετίζεται με το βάρος γέννησης, καθώς θήλεα νεογνά εμφανίζουν κατά μέσο όρο 5% (150γρ.) μικρότερο βάρος και 2% (1 εκ.) μικρότερο μήκος γέννησης σε σχέση με αντίστοιχα άρρενα

νεογνά. Για το λόγο αυτό, οι καμπύλες βιομετρίας που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση θήλων και αρρένων νεογνών και την ανίχνευση IUGR είναι διαφορετικές [10].

3.2.2 EMBRYOΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι εμβρυοπλακουντιακοί παράγοντες περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες, ανωμαλίες του πλακούντα και την ύπαρξη πολύδυμης κύησης.

Οι γενετικές ανωμαλίες ενοχοποιούνται σε ποσοστό 30-35% των IUGR κυήσεων. Έμβρυα με αυτονομική τρισάγια είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Περισσότερο μελετημένη είναι η τρισάγια 21 (σύνδρομο Down), που επισυμβαίνει σε ποσοστό 1,6: 1000 γεννήσεις και σχετίζεται με τετραπλάσια πιθανότητα για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αναφέρεται πως σε τρισάγια 21 το μέσο βάρος γέννησης είναι περίπου 350 ρ. χαμηλότερο από το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης. Η τρισάγια 18 (σύνδρομο Edwards) με επίπτωση 1:6000-8000 γεννήσεις, αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα τρισάγια και σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο εκτιμώμενο βάρος γέννησης (περίπου κατά 1000 ρ.) σε σχέση με νεογνά φυσιολογικού βάρους για την ηλικία κύησης. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν πως το βάρος του πλακούντα σε κυήσεις με τρισάγια 18 είναι αρκετά μειωμένο σε σχέση με το βάρος του πλακούντα σε κυήσεις με τρισάγια 21. Κυήσεις με τρισάγια 13 (επίπτωση 1:5000-10000 γεννήσεις) επιπλώνονται με IUGR σε ποσοστό άνω του 50%, με εκτιμώμενο βάρος γέννησης που υπολείπεται κατά 700-800 ρ. σε σχέση με το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης. Τέλος, σπανιότερες αυτονομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως χρωμοσωμικές ελλείψεις ή τμηματικές τρισωμίες ενοχοποιούνται για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης [10,11,13].

Αντίστοιχα, διαταραχές φυλετικών χρωμοσωμάτων και ειδικότερα η ύπαρξη περισσοτέρων X χρωμοσωμάτων (>2) σχετίζονται με βάρος γέννησης μικρότερο κατά 200-300 γρ. ανά πλεονάζων χρωμόσωμα X. Στην περίπτωση του συνδρόμου Turner, το αναμενόμενο βάρος γέννησης είναι μικρότερο κατά 400 περίπου γραμμάρια [10].

Όσον αφορά τις ανωμαλίες διάπλασης, ελλείμματα του νευρικού σωλήνα σχετίζονται με εκτιμώμενο βάρος μικρότερο κατά 250 γρ. περίπου, ενώ η ανεγκεφαλία με μείωση του αναμενόμενου βάρους κατά 1000 γρ. Η αχονδροπλασία σχετίζεται με IUGR μόνο στην περίπτωση γονέα φορέα και όχι στην περίπτωση σποραδικής μετάλλαξης.

Τέλος, άλλες διαμαρτίες ανάπτυξης, όπως η ατελής οστεογένεση, τα ελλείμματα κοιλιακού τοιχώματος (ιδίως η γαστροσχιση), σπάνια σύνδρομα (όπως σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz, σύνδρομο Meckel, σύνδρομο Robert, σύνδρομο Donohue, σύνδρομο Seckel), η νεφρική αγενεσία (σύνδρομο Potter), η ατρησία δωδεκαδακτύλου και η παγκρεατική αγενεσία αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αιτιολογικοί παράγοντες IUGR [10,12].

Οι πλακουντιακές ανωμαλίες προκαλούν διαταραχές της ενδομήτριας ανάπτυξης λόγω διαταραχών του μεγέθους και του βάρους του πλακούντα. Επίσης, μη ευνοϊκές θέσεις εμφύτευσης, όπως ο προδρομικός πλακούντας αλλά και καταστάσεις που προκαλούν μειωμένη εμβρυοπλακουντιακή αιματική ροή έχουν ενοχοποιηθεί. Πρόωρος διαχωρισμός τμήματος πλακούντα και η αποκόλληση αυτού μπορούν ανάλογα με την έκταση τους να οδηγήσουν σε αυξημένη πιθανότητα IUGR, ακόμη και σε πρόωρο τοκετό ή εμβρυικό θάνατο. Επιπλέον, ανατομικές και δομικές ανωμαλίες του πλακούντα ή του ομφαλίου λώρου, όπως μονήρης ομφαλική αρτηρία, περιφερική έκφυση ομφαλίου λώρου, ύπαρξη πλακουντιακού αιμαγγειώματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο IUGR. Συχνό ιστολογικό εύρημα σε πλακούντες κήσεων με IUGR αποτελεί η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής στις πλακουντιακές λάχνες. Τέλος, ανωμαλίες σχετιζόμενες με τη μήτρα μπορούν να συσχετισθούν με δυσανάλογη εμβρυική ανάπτυξη, κυρίως λόγω της μειωμένης αιματικής ροής [10-12].

Οι πολύδυμες κήσεις αποτελούν επιβεβαιωμένο παράγοντα πρόωρου τοκετού, ενώ σε 20-30% σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για IUGR, κυρίως συνεπεία πλακουντιακής ανεπάρκειας, συνδρόμου εμβryo- εμβρυικής μετάγγισης (TTS), προεκλαμψίας και άλλων διαταραχών. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο αριθμός των εμβρύων, καθώς και ο τύπος της χοριονικότητας επηρεάζουν άμεσα την εμβρυική ανάπτυξη [10-11].

3.3 ΠΡΟΛΗΨΗ

Πολλοί από τους προαναφερθέντες προδιαθεσικούς παράγοντες για IUGR δεν είναι προβλέψιμοι ή/ και αποτρέψιμοι. Ως εκ τούτου, μικρός αριθμός παρεμβάσεων αποδεικνύονται αποτελεσματικές όσον αφορά την πρόληψη. Από αυτές κυριότερες είναι η διακοπή του καπνίσματος, η ισορροπημένη διατροφή και πρόσληψη

πρωτεϊνών και θερμίδων, η τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής κατά περίσταση, καθώς και η βέλτιστη αντιμετώπιση των συνοδών νοσημάτων της μητέρας.

Το κάπνισμα αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που έχει συσχετισθεί με IUGR και δύναται να προληφθεί. Όπως προαναφέρθηκε, σε διακοπή καπνίσματος προ της 16^{ης} εβδομάδας κύησης, ο κίνδυνος εμφάνισης IUGR παραμένει ο ίδιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η διακοπή καπνίσματος ακόμη και σε μεταγενέστερο στάδιο, όπως ο 7^{ος} μήνας κύησης, έχει ευεργετική επίδραση, καθώς σχετίζεται με υψηλότερα μέση βάρη νεογνών σε σχέση με νεογνά των οποίων οι μητέρες καπνίζουν καθ' όλη την κύηση [10].

Μικρός σχετικά αριθμός δεδομένων αφορά στην ισορροπημένη πρόσληψη διατροφικών παραγόντων σε σχέση με την πρόληψη IUGR. Εντούτοις, η κατάσταση της θρέψης της μητέρας και η βελτίωση της σαφώς αποτελούν έναν παράγοντα που δυνητικά μπορεί να τροποποιηθεί με απλές σχετικά παρεμβάσεις.

Όσον αφορά την αποφυγή συγγενών λοιμώξεων, οι εγκυμονούσες θα πρέπει να αποφεύγουν στενή επαφή με άτομα που διαπιστωμένα νοσούν από ερυθρά (Rubella) ή κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα ερυθράς και εφόσον διαπιστωθεί αρνητικός τίτλος θα πρέπει να πραγματοποιείται συμβουλευτική καθοδήγηση ιδανικά πριν την επίτευξη κύησης. Αντίστοιχη καθοδήγηση δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί για τον CMV, με δεδομένη την απουσία εμβολίου. Επίσης, επί κλινικής υποψίας, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ελέγχονται για τοξόπλασμα (T.gondi) και την ύπαρξη αντισωμάτων. Τα μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν την αποφυγή επαφής με περιττώματα γάτας και κατανάλωσης ωμού κρέατος [10].

Σε περιπτώσεις ανάγκης χορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης ή συνέχισης χορήγησης αγωγής για χρόνια συνοδά νοσήματα της μητέρας θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση κόστους- οφέλους και να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποίησης της αγωγής ή η χορήγηση μη επιζήμιων σκευασμάτων εναλλακτικά. Επιπλέον, σε κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας που πρόκειται να εκτεθεί σε ακτινοβολία για διαγνωστικό ή θεραπευτικό σκοπό, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα κύησης, καθώς επίσης και η σχέση κόστους- οφέλους.

Η πρόληψη των πλακουντιακών παραγόντων είναι δύσκολη έως και ανέφικτη τις περισσότερες φορές. Ωστόσο, βιβλιογραφικά υποστηρίζεται η χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης για την πρόληψη της ιδιοπαθούς μορφής μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας.

Η βέλτιστη ρύθμιση και αντιμετώπιση των συνοδών νοσημάτων της μητέρας προ της επίτευξης κύησης και κατά τη διάρκεια αυτής αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης της εμφάνισης IUGR. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ευεργετική επίδραση της σωστής ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης στην τελική έκβαση. Η διόρθωση της μητρικής αναιμίας, ανεξαρτήτου αιτίας, αν και βελτιώνει την εμβρυική οξυγόνωση δεν επιδρά άμεσα στην εμβρυική ανάπτυξη. Σε περιπτώσεις σημαντικής δυσαπορρόφησης, όπως σε ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, η προσπάθεια βελτίωσης της θρέψης θα πρέπει να προηγείται και η κύηση να επιδιώκεται εφόσον η θρέψη έχει αποκατασταθεί στο βαθμό που είναι δυνατόν. Τέλος, οι εντερικές παρασιτώσεις πρέπει να θεραπεύονται και αρνητικές καλλιέργειες να επιβεβαιώνουν την ίαση προ της κύησης [10].

3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της IUGR τίθεται όταν το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου (EFW), όπως αυτό προκύπτει από τις υπερηχογραφικά εκτιμώμενες βιοφυσικές παραμέτρους, αντιστοιχεί σε θέση κάτωθεν της 10^{ης} Εκατοστιαίας Θέσης βάσει της ηλικίας κύησης. Σε κάθε κύηση αυξημένου κινδύνου για IUGR, η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει διαδοχικά υπερηχογραφήματα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στον ακριβή καθορισμό της ηλικίας κύησης, όπως αυτή εκτιμάται με βάση την ΤΕΡ, τις βιοχημικές εξετάσεις (βhCG) και τα υπερηχογραφικά ευρήματα. Σε έως και 50% των κύσεων που επιπλέκονται με IUGR δεν ανιχνεύεται απαραίτητα κάποιος γνωστός παράγοντας [10,12].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, το πρώτο αναγνωρίσιμο σημείο μπορεί να είναι η μείωση του μεγέθους της μήτρας σε σχέση με το αναμενόμενο μέγεθος κατά την κλινική εξέταση (απόσταση ηβικής σύμφυσης – πυθμένα μήτρας). Αν αυτή η απόσταση υπολείπεται κατά < 2εκ., ενδείκνυται άμεσος υπερηχογραφικός έλεγχος για εκτίμηση βάρους νεογνού και αμνιακού υγρού [10,12]. Αναφέρεται πως η προσεκτική μέτρηση του ύψους του πυθμένα της μήτρας έχει 46-86% ευαισθησία στην ανίχνευση IUGR [10]. Η κλινική εξέταση, ως μέθοδος εκτίμησης της κύησης χωρίς παράλληλο υπερηχογραφικό έλεγχο, δεν είθισται στη χώρα μας. Εντούτοις αποτελεί συνήθη τακτική σε χώρες του Εξωτερικού και σε δομές που δεν διαθέτουν το ιατρικό προσωπικό και τον τεχνικό εξοπλισμό για τη διενέργεια μαιευτικών υπερηχογραφημάτων.

Η διενέργεια υπερηχογραφικού ελέγχου σε πρώιμο στάδιο κύησης είναι αναγκαία για τον καθορισμό της ηλικίας κύησης, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό της Πιθανής Ημερομηνίας Τοκετού (EDC). Επίσης, η διενέργεια διαδοχικών υπερηχογραφικών εξετάσεων βοηθά στην παρακολούθηση και αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου και στον αποκλεισμό συγγενών ανωμαλιών.

Η προγεννητική διάγνωση IUGR δεν είναι απολύτως ακριβής, καθώς το εκτιμώμενο βάρος δε μετράται άμεσα, αλλά υπολογίζεται έμμεσα βάση αλγορίθμων στους οποίους υπεισέρχονται υπερηχογραφικά μετρήσιμες βιοφυσικές παράμετροι. Το ποσοστό λάθους υπολογίζεται σε 15-20%, αν και μια σειρά παραγόντων μπορεί να επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό αυτό, όπως π.χ. η εμπειρία του εξεταστή (“operator dependent examination”), η ποιότητα της υλικοτεχνικής υποδομής κλπ.

Οι βιοφυσικές παράμετροι που εκτιμώνται υπερηχογραφικά έχουν διαφορετική χρησιμότητα ανάλογα με την ηλικία κύησης. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου το κεφαλουραίο μήκος (CRL) αποτελεί τη μέτρηση εκλογής για τον προσδιορισμό της Ηλικίας Κύησης. Αντίστοιχα, στο δεύτερο τρίμηνο πιο αξιόπιστες παράμετροι είναι η αμφιβρεγματική διάμετρος (BPD) και η περίμετρος της κεφαλής (HC) με περιθώριο απόκλισης 7-11 ημέρες για την πρώτη και 3-5 ημέρες για τη δεύτερη. Εντούτοις, στο τρίτο τρίμηνο η αμφιβρεγματική διάμετρος «χάνει» την αξιοπιστία της σε σχέση με την περίμετρο κεφαλής λόγω αλλαγών στο σχήμα της κεφαλής. Για τον αδρό υπολογισμό της ηλικίας κύησης στο τρίτο τρίμηνο συνιστάται η διενέργεια 2 διαδοχικών υπερηχογραφημάτων με διαφορά 2 εβδομάδων μεταξύ τους, με μέτρηση 4 παραμέτρων: της αμφιβρεγματικής διαμέτρου, της περιμέτρου κεφαλής, της περιμέτρου κοιλιάς (AC) και του μήκους του οστεοποιημένου μηριαίου οστού (FL). Η περίμετρος κοιλιάς αποτελεί τον δείκτη εκλογής για τη διαπίστωση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, καθώς αντανακλά το ποσοστό υποδόριου λίπους και το μέγεθος του ήπατος, το οποίο συμβαδίζει με το βαθμό λήψης θρεπτικών παραγόντων από το έμβρυο. Εάν η περίμετρος κοιλιάς υπολείπεται της αναμενόμενης για την ηλικία κύησης, ενώ οι υπόλοιπες παράμετροι είναι εντός φυσιολογικών επιπέδων, η καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης χαρακτηρίζεται ως ασύμμετρη IUGR, ενώ εάν και οι τέσσερις μετρούμενες παράμετροι υπολείπονται σε σχέση με τις αναμενόμενες η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης χαρακτηρίζεται ως συμμετρική IUGR. Το μήκος του μηριαίου οστού αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμη παράμετρο σε περιπτώσεις σκελετικής δυσπλασίας [10,12].

Η υπερηχογραφική εκτίμηση ιδίως στο τρίτο τρίμηνο περιλαμβάνει και άλλες παραμέτρους που σε κύηση με τακτική παρακολούθηση βοηθούν στην εκτίμηση της πορείας της, ενώ σε μία κύηση χωρίς τακτική ή και χωρίς καθόλου παρακολούθηση βοηθούν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ IUGR και SGA. Αυτές οι παράμετροι περιλαμβάνουν την εκτίμηση της ποσότητας αμνιακού υγρού και μετρήσεις doppler μητριάων αγγείων, ομφαλικής αρτηρίας, μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και φλεβώδους πόρου.

Τέλος, σε κάθε περίπτωση υποψίας IUGR, θα πρέπει να αποκλείεται η περίπτωση φυσιολογικής κύησης στην οποία έχει καθοριστεί λανθασμένα η ηλικία κύησης (βάσει TEP κλπ).

3.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης σχετίζεται με σημαντική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα του εμβρύου/ νεογνού. Επίσης, αποτελεί ένδειξη πιθανής υποκείμενης παθολογίας της μητέρας, που ενδεχομένως να οδηγήσει σε προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό και αυξημένη πιθανότητα διενέργειας καισαρικής τομής.

Η περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα παρουσιάζουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το εκτιμώμενο βάρος σώματος. Σε οποιαδήποτε εβδομάδα κύησης τα IUGR νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό θνητότητας σε σχέση με τα νεογνά βάρους ανάλογου της ηλικίας κύησης. Εντούτοις, τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνητότητα αυξάνουν σημαντικά σε περιπτώσεις που το βάρος γέννησης ανευρίσκεται κάτωθεν της 3^{ης} Ε.Θ για την ηλικία κύησης.

Στις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές περιλαμβάνονται μεταβολικές διαταραχές όπως υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία, υποξία, οξέωση και διαταραχές θερμορύθμισης (υποθερμία). Οι μεταβολικές αυτές επιπλοκές μπορεί να συμβούν οποτεδήποτε, κυρίως όμως κατά τη διάρκεια του τοκετού. Σε ποσοστό περίπου έως 50% τα IUGR έμβρυα μπορούν να εκδηλώσουν διαταραχές του καρδιακού τους ρυθμού, με κύρια την εμφάνιση μεταβαλλόμενων επιβραδύνσεων. Τέλος, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών όπως εισρόφηση μηκωνίου, χαμηλό Apgar score, pH ομφαλικής αρτηρίας <7, ανάγκη για διασωλήνωση μετά τον τοκετό λόγω άπνοιας και αναπνευστικής δυσχέρειας, σπασμούς, σήψη, πολυκυτταραιμία, υπερχολερυθριναιμία, συγγενείς ανωμαλίες και αιφνίδιο νεογνικό θάνατο.

Στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές συγκαταλέγονται το χαμηλότερο IQ, μαθησιακές και συμπεριφορικές δυσκολίες και νευρολογικές επιπλοκές (νοητική υστέρηση, επιληπτικές κρίσεις). Επιπλέον, διαταραχές ενδομήτριας ανάπτυξης ενοχοποιούνται για την εμφάνιση σημαντικής νοσηρότητας κατά την ενήλικη ζωή και ειδικότερα παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών παθήσεων (αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμίας.

3.6 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αρχική εκτίμηση του εμβρύου για το οποίο τίθεται η υποψία της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης περιλαμβάνει τα κάτωθι :

1. Εκτίμηση παραμέτρων που υποδηλώνουν εμβρυική δυσχέρεια. Αναλόγως την ηλικία κύησης αυτό περιλαμβάνει τη διενέργεια βιοφυσικού προφίλ ή και μελέτη – καταγραφή doppler εμβρυικών αγγείων όπως της ομφαλικής αρτηρίας.
2. Πλήρη υπερηχογραφική μελέτη ανατομίας του εμβρύου
3. Λήψη πλήρους ιστορικού εγκύου, στο οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται στοιχεία που αφορούν πρόσφατες λοιμώξεις, λήψη φαρμακευτικών ή ναρκωτικών ουσιών, νοσήματα που μπορεί να σχετίζονται με IUGR όπως υπέρταση καθώς και προηγούμενο ιστορικό κύησης επιπλακείσας με IUGR.
4. Κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο προς ανίχνευση σημείων προεκλαμψίας.
5. Εργαστηριακό έλεγχο εγκύου για ιογενείς και παρασιτικές λοιμώξεις.

Κατά περίπτωση, αναλόγως των ευρημάτων, μπορεί να ζητηθεί καρυοτυπικός έλεγχος του εμβρύου, μέσω αμνιοπαρακέντησης, αν η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης διαγιγνώσκεται πρώιμα και είναι σημαντικού βαθμού (<3^η ΕΘ).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της IUGR απαιτεί πρωτίστως την απόλυτη, ακριβή διάγνωσή του. Ακόμη και μετά από τη λήψη πλήρους ιστορικού, τη φυσική εξέταση και τον υπερηχογραφικό έλεγχο, η βέβαιη διάγνωση του IUGR παραμένει δύσκολη, ενώ πολλές κήσεις που επιπλέκονται με IUGR παραμένουν αδιάγνωστες. Επίσης, πολλά νεογνά για τα οποία είχε τεθεί η διάγνωση IUGR, κατά τη γέννηση φέρουν φυσιολογικό βάρος ή γεννούνται ως ιδιοσυστασιακά μικρού βάρους.

Όλες οι γυναίκες που κυφορούν και καπνίζουν, πρέπει να δέχονται συμβουλευτική καθοδήγηση για τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς και για διακοπή χρήσης αλκοόλ

ή άλλων απαγορευμένων ουσιών. Η αύξηση της αιματικής ροής στα μητριάια αγγεία που παρατηρείται όταν η έγκυος παραμένει κλινήρης σε ελαφρώς πλάγια θέση , μπορεί να θεωρηθεί ευνοϊκή σε έμβρυα που εμφανίζουν ασύμμετρη IUGR, ωστόσο η θεωρία αυτή δεν τεκμηριώνεται με ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα.

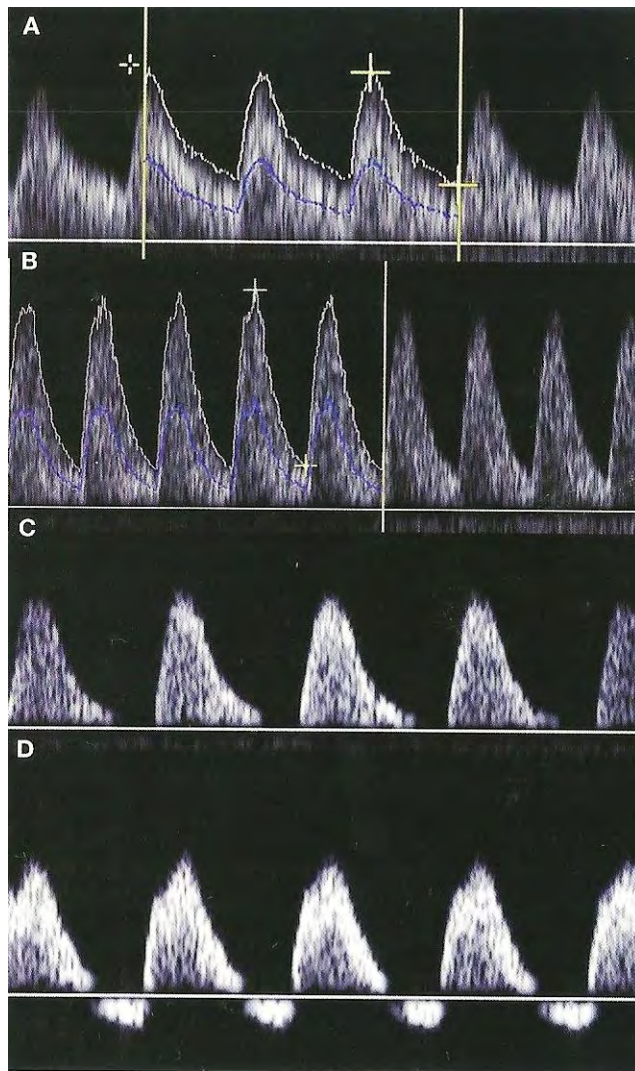
Όπως προαναφέρθηκε, τα έμβρυα με IUGR βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτρια ή νεογνική δυσχέρεια, γι' αυτό και η παρακολούθηση τους οφείλει να είναι ιδιαίτερος ενδελεχής. Ο στόχος πρέπει να είναι η έγκαιρη αναγνώριση των εμβρύων που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου και νεογνικής θνησιμότητας και που ενδεχομένως να ωφεληθούν από ένα πρόωρο τοκετό. Η καλύτερη μέθοδος παρακολούθησης εμβρύου ύποπτου για IUGR συνήθως περιλαμβάνει υπερηχογραφική μελέτη –έλεγχο βιοφυσικού προφίλ και μελέτη doppler ομφαλικής και λοιπών εμβρυικών αγγείων.

Το βιοφυσικό προφίλ (BPP) εκτιμά το «καλώς έχειν» του εμβρύου. Η ύπαρξη φυσιολογικού score στο BPP σχετίζεται με κίνδυνος εμβρυικής ασφυξίας για την επόμενη εβδομάδα περίπου 1:1000. Μια από τις παραμέτρους του BPP είναι η μέτρηση του αμνιακού υγρού. Μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού είναι απότοκος μειωμένης νεφρικής διήθησης και κατ' επέκταση μειωμένης παραγωγής ούρων. Ως ολιγάμνιο ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η μέγιστη μετρούμενη λίμνη αμνιακού υγρού είναι <2εκ ή ο δείκτης αμνιακού υγρού (AFI) <5εκ. Αν και μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού σχετίζεται με IUGR, η ύπαρξη φυσιολογικής ποσότητας αμνιακού υγρού δεν αποκλείει την ύπαρξη IUGR [10].

Το doppler ομφαλικής αρτηρίας χρησιμοποιείται ευρέως για τον έλεγχο της καλής κυκλοφορίας του εμβρύου και οι μετρήσεις του συσχετίζονται άμεσα με το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η πλακουντιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με την ύπαρξη αυξημένων αντιστάσεων στον πλακούντα και μειωμένη παροχή οξυγόνου στο έμβρυο. Η αύξηση αυτή των αντιστάσεων στον πλακούντα καταγράφεται ως μείωση στην προς τα πρόσω ταχύτητα ροής της ομφαλικής αρτηρίας. Στο δεύτερο στάδιο, η διαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία μειώνεται ή εκλείπει. Η αναστροφή του διαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία μπορεί να είναι σημείο σοβαρής υποξίας και οξέωσης. Αν και η μελέτη των doppler της ομφαλικής αρτηρίας στο γενικό πληθυσμό σαν μέθοδος διαλογής δεν εφαρμόζεται ευρέως, στην μελέτη των διαγνωσμένων περιπτώσεων IUGR αποτελεί πρωταρχική μέθοδος παρακολούθησης. Οι μελέτες ροής ,doppler, και συγκεκριμένα ο λόγος συστολής προς διαστολή (S/D ratio), βοηθούν στη μείωση των περιττών παρεμβάσεων (**Εικόνα 4**). Σε τελειόμηνη

κύηση, οι φυσιολογικές τιμές του λόγου S/D κυμαίνονται μεταξύ 1,8- 2,0 [10,12]. Μελέτες έχουν δείξει πως νεογνά με IUGR που είχαν φυσιολογικά doppler ομφαλικής αρτηρίας, δεν παρουσίασαν μεταβολική οξέωση κατά τη γέννηση. Αντίθετα οι μη φυσιολογικές ροές στην ομφαλική αρτηρία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για καισαρική τομή ή επεμβατικό τοκετό [10].

Σε έμβρυα ύποπτα για IUGR, όταν η μελέτη doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) και ο λόγος S/D της ομφαλικής αρτηρίας βρίσκονται εκτός φυσιολογικών ορίων υπάρχει πολύ μεγάλη συσχέτιση με τοκετό σε μικρή ηλικία κύησης, μικρότερο βάρος γέννησης και μικρότερο pH ομφαλικής αρτηρίας. Ειδικότερα, το μέσο βάρος γέννησης, το χρονικό διάστημα μέχρι τον τοκετό, η ανάγκη επείγουσας περάτωσης της κύησης, καθώς και η εμφάνιση εμβρυϊκής δυσφορίας συνδέονται με το βαθμό απόκλισης των μετρούμενων doppler σε σχέση με τα φυσιολογικά. Ο μη φυσιολογικός εγκεφαλοπλακουντιακός λόγος (cerebroplacental ratio = MCA PI/UA PI) έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα. Αντίθετα, επιπλοκές όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και η εγκεφαλική αιμορραγία δεν έχουν συσχετιστεί με την παρουσία παθολογικών μελετών doppler. Οι μελέτες doppler άλλων εμβρυϊκών αγγείων όπως η κατιούσα αορτή, η κάτω κοίλη φλέβα και ο φλεβώδης πόρος έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για εμβρυϊκή οξέωση και θάνατο [10].



Εικ.4: Κυματομορφές ταχύτητας ροής Doppler (Doppler velocity waveforms)

- A. Φυσιολογική κυματομορφή με φυσιολογικό λόγο S/D
- B. Αυξημένη αντίσταση ροής με παθολογικά αυξημένο λόγο S/D
- C. Απουσία τελοδιαστολικού κύματος
- D. Ανάστροφη τελοδιαστολική ροή

(Ανατύπωση από: Cunningham Gary, Leveno Kenneth, Bloom Steven, Dashe Jodi, Hoffman Barbara, Casey Brian, Spong Catherine, Williams Obstetrics, 25th Edition, McGraw Hill Education, 2018) [11]

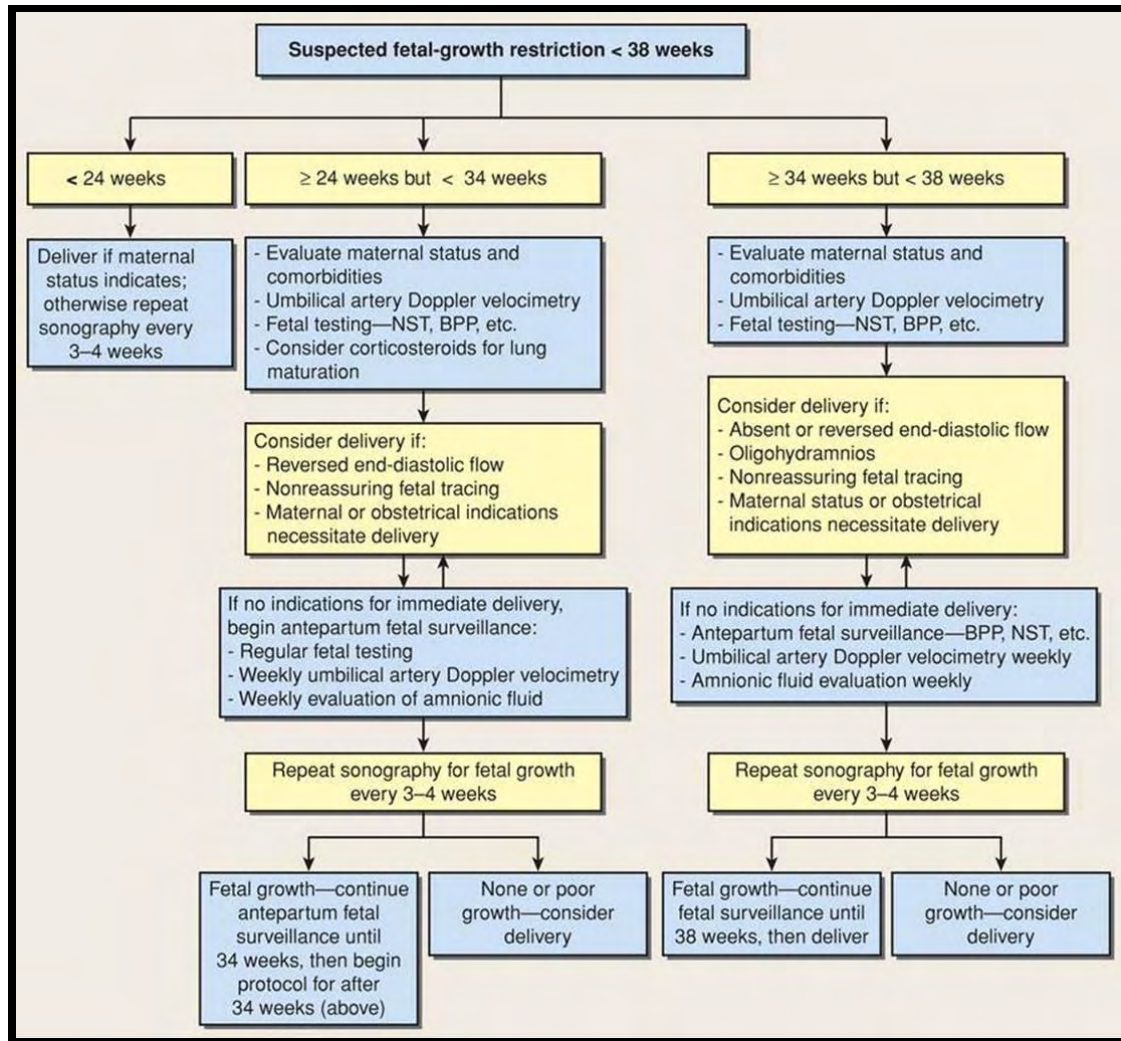
Η καταμέτρηση των εμβρυικών κινήσεων πρέπει να πραγματοποιείται από την έγκυο στα πλαίσια καθημερινού ελέγχου ενώ η μελέτη doppler UA και MCA μία ή δύο φορές εβδομαδιαίως για κάθε κύηση που επιπλέκεται με IUGR. Η σημασία των

παθολογικών doppler UA πρέπει να συναξιολογείται με τις μετρήσεις doppler MCA καθώς και άλλων αγγείων, όπως του φλεβώδους πόρου.

Όπως προαναφέρθηκε, επί υποψίας IUGR, η παρακολούθηση οφείλει να περιλαμβάνει υπερηχογραφικό έλεγχο εμβρυικής ανάπτυξης κάθε 2-4 εβδομάδες τουλάχιστον. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν την αμφιβρεγματική διάμετρο (BPD), την περίμετρο κεφαλής (HD), την περίμετρο κοιλιάς (AC) και το μήκος του μηριαίου οστού (FL). Ο λόγος FL/AC αποτελεί ανεξάρτητο της ηλικίας κύησης δείκτη με φυσιολογικές τιμές 0,20-0,24. Σε περίπτωση ασύμμετρης IUGR, η πιο ευαίσθητη παράμετρος είναι η περίμετρος της κοιλιάς και ο παραπάνω λόγος ανευρίσκεται μεγαλύτερος από 0,24 [10].

Μια σειρά από μελέτες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αντιμετώπιση ή στην καθυστέρηση εξέλιξης της IUGR, κυρίως σε περιπτώσεις αυξημένων αντιστάσεων στις μητριάιες αρτηρίες. Η έναρξη χορήγησης ακετυλοσαλικυλικού οξέος (salospir) προτείνεται μετά το υπερηχογράφημα πρώτου επιπέδου έως και το τρίτο τρίμηνο της κύησης, επί αυξημένου PI Μητριάιων Αρτηριών [10]. Επιπλέον, έχει μελετηθεί ο ρόλος των στατινών στην καθυστέρηση της εξέλιξης IUGR, ωστόσο τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν είναι ισχυρά.

Ο αλγόριθμος διαχείρισης κύησης με IUGR παρουσιάζεται συγκεντρωτικά στην **Εικόνα 5** [11].



Εικ.5: Αλγόριθμος διαχείρισης κύησης με IUGR Νοσοκομείου Parkland

BPP= βιοφυσικό προφίλ, NST= καρδιοτοκογράφημα

(Ανατύπωση από: Cunningham Gary, Leveno Kenneth, Bloom Steven, Dashe Jodi, Hoffman Barbara, Casey Brian, Spong Catherine, Williams Obstetrics, 25th Edition, McGraw Hill Education, 2018) [11]

3.7 ΤΟΚΕΤΟΣ

Κάθε IUGR κύηση πρέπει να εκτιμάται εξατομικευμένα όσον αφορά το χρόνο περάτωσης της και ο χρόνος τοκετού να καθορίζεται με κριτήριο την καλύτερη πορεία του εμβρύου ως νεογνό σε σχέση με την ενδομήτρια παραμονή του. Συνήθως η απόφαση είναι συνιστώσα της εμβρυικής δυσφορίας και της ηλικίας κύησης. Σε

ανεπίπλεκτες IUGR κήσεις θα μπορούσε ο τοκετός να προγραμματισθεί μεταξύ 38^{0/7}–39^{6/7} εβδομάδας. Αντιθέτως, κήσεις με ολιγάμνιο, επηρεασμένα doppler, μητρική νοσηρότητα (όπως χρόνια υπέρταση ή προεκλαμψία), ο τοκετός προγραμματίζεται μεταξύ 34^{0/7}–37^{6/7}. Όσον αφορά την πνευμονική ωρίμανση, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση σχήματος γλυκοκορτικοειδών σε κάθε γυναίκα που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ως είθισται και για τις εγκύους του γενικού πληθυσμού με κίνδυνο πρόωρου τοκετού [10].

Κύηση με υποψία ή επιβεβαιωμένη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης οφείλει να αντιμετωπίζεται ως κύηση υψηλού κινδύνου με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης επιλοκών κατά τον τοκετό. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο κίνδυνος νεογνικής υποξίας, αναπνευστικής δυσχέρειας, εισρόφησης μηκωνίου και ενδεχόμενης διασωλήνωσης είναι αυξημένος, ενώ συχνές είναι και οι μεταβολικές διαταραχές (υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία) και οι διαταραχές θερμορύθμισης (υποθερμία). Για το λόγο αυτό συνιστάται η διενέργεια τοκετού σε εξειδικευμένο Μαιευτικό κέντρο όπου θα υφίσταται η ενδεδειγμένη Μαιευτική, Αναισθησιολογική και Νεογνολογική αντιμετώπιση. Ενδείξεις καισαρικής τομής αποτελούν τα σημεία δυσφορίας στην καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση, η ανώμαλη προβολή ή ο κίνδυνος τραυματικού κολπικού τοκετού [10].

Η συνεχής καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση είναι επιβεβλημένη κατά τη διάρκεια του τοκετού, ακόμη και αν πρόσφατη καταγραφή είναι φυσιολογική. Μετά τον τοκετό αποστέλλεται δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο προς καθορισμό PH, καθώς σε ποσοστό 50% των νεογνών με IUGR ανευρίσκεται κάποιου βαθμού μεταβολική οξέωση. Συστήνεται ακόμη ελαχιστοποίηση των χορηγούμενων αναισθησιολογικών φαρμάκων, με προτεινόμενη μέθοδο αναισθησίας τη ραχιαία. Τέλος, ειδική μέριμνα χρειάζεται για την πρόληψη της μητρικής υπότασης και υποβολαιμίας [10].

3.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κύηση που επιπλέκεται με IUGR αποτελεί κατάσταση υψηλού κινδύνου, της οποίας η παρακολούθηση και αντιμετώπιση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και εξατομίκευση. Αν και πληθώρα προδιαθεσικών παραγόντων έχουν μελετηθεί, σε έως και 50% των περιπτώσεων IUGR δε δύναται να προσδιοριστεί σαφής αιτιολογία. Η έγκαιρη αναγνώριση απαιτεί τη λήψη πλήρους ιστορικού, κλινική εκτίμηση,

καθορισμό ακριβούς ηλικίας κύησης και ενδεδειγμένου υπερηχογραφικού ελέγχου. Απαιτείται καθοδήγηση και συμβουλευτική της εγκύου για την αποφυγή προδιαθεσικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα. Η επισταμένη παρακολούθηση της εξέλιξης της κύησης αποσκοπεί στην αναγνώριση ανατομικών δυσπλασιών ή άλλων ανωμαλιών υπερηχογραφικά, ενώ περαιτέρω διερεύνηση με μεθόδους όπως η εξέταση cfDNA, η αμνιοπαρακέντηση και η λήψη τροφοβλάστης μπορεί να απαιτηθούν. Σε περιπτώσεις διαπιστωμένης IUGR, συνιστάται η μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου με διαδοχικά υπερηχογραφήματα και ο καθορισμός της βαρύτητας. Το χρονικό σημείο περάτωσης της κύησης και η μέθοδος τοκετού εξατομικεύονται με κριτήριο το όφελος του νεογνού. Ωστόσο, λόγω της υψηλής νοσηρότητας και του ποσοστού περιγεννητικών επιπλοκών, ο τοκετός θα πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένο Κέντρο παρουσία ειδικών κάθε εμπλεκόμενης ειδικότητας.

4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ

4.1 ΤΡΟΠΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ

Στις ανεπτυγμένες χώρες, η εφαρμογή κανόνων ασφαλείας και ποιοτικών ελέγχων έχει περιορίσει σημαντικά την έκθεση σε μεγάλες συγκεντρώσεις και τη σοβαρή τοξικότητα των βαρέων μετάλλων. Ωστόσο, η μακροχρόνια έκθεση σε μικρές συγκεντρώσεις συνεχίζει να υφίσταται αποτελώντας ένα από τα κύρια προβλήματα δημόσιας υγείας. Το έμβρυο, αποτελώντας ένα αναπτυσσόμενο οργανισμό με υψηλό ρυθμό αύξησης και διαφοροποίησης, καθίσταται ιδιαίτερα ευάλωτο στους διάφορους τοξικούς παράγοντες στους οποίους εκτίθεται μέσω της εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας. Τα βαρέα μέταλλα αποδεικνύονται ιδιαίτερα βλαπτικά ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις, προκαλώντας μια σειρά επιπλοκών μεταξύ των οποίων και η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.

Διάφορες μελέτες εξετάζουν την παρουσία βαρέων μετάλλων όπως ο Μόλυβδος (Pb), το Κάδμιο (Cd), το Αρσενικό (As) και ο υδράργυρος (Hg) στη μητρική κυκλοφορία, στον πλακούντα και εν τέλει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η τοξική δράση των βαρέων μετάλλων έγκειται στην επίδρασή τους σε σημαντικά ένζυμα και κατ' επέκταση στη μεσολάβησή τους σε σηματοδοτικά μονοπάτια, καθώς επίσης και στην αλληλεπίδραση τους με οξειδωτικούς και αποπτωτικούς μηχανισμούς.

Η μητρική έκθεση σε βαρέα μέταλλα μπορεί να είναι οικιακή ή επαγγελματική. Κυριότερες πηγές έκθεσης αποτελούν η τροφή, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η ρύπανση του πόσιμου ύδατος, τα προϊόντα κοσμετολογίας και το κάπνισμα. Ο Μόλυβδος (Pb) αποτελεί ένα από τα πιο πολυμελετημένα βαρέα μέταλλα. Κοινές πηγές έκθεσης αποτελούν τα χρώματα, τα πετρελαιοειδή, τα φυτοφάρμακα, τα υπόγεια ύδατα, ο καπνός, καθώς και προϊόντα καθημερινής χρήσης όπως οι εφημερίδες. Το Κάδμιο (Cd) ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις σε ηλεκτρονικά απόβλητα, κοσμήματα καθώς επίσης και στα προϊόντα καπνού. Το Αρσενικό (As) ανευρίσκεται σε εντομοκτόνα, φυτοφάρμακα, ζιζανιοκτόνα, καλλυντικά, πρόσθετα τροφίμων και προϊόντα καπνού. Τέλος, η σημαντικότερη πηγή μητρικής έκθεσης στην τοξική μορφή του υδραργύρου (μεθυλικός υδράργυρος) είναι η βρώση ιχθύων και άλλων θαλασσινίων που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις του μετάλλου.

4.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Ο πλακουντιακός φραγμός δρα παρεμποδίζοντας ως ένα βαθμό τη μεταφορά ορισμένων βαρέων μετάλλων από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (όπως το κάδμιο), ενώ άλλα βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, αρσενικό, υδράργυρος) περνούν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, με τον μεθυλικό υδράργυρο να διέρχεται με τη μεγαλύτερη ευκολία [14-15].

Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν προσδιορισμό των συγκεντρώσεων των βαρέων μετάλλων στο ομφαλικό και στο μητρικό αίμα, ενώ σε μικρό αριθμό μελετών προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις των μετάλλων και στον πλακούντα [16]. Μια πιθανή εξήγηση είναι η έλλειψη ευρέως καθιερωμένου πρωτοκόλλου για τη συλλογή, διατήρηση, επεξεργασία και ανάλυση του πλακουντιακού ιστού, με αποτέλεσμα την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας στη μέθοδο και στα αποτελέσματα των μελετών που περιλαμβάνουν μετρήσεις σε πλακούντα [17].

Η μέθοδος προσδιορισμού των συγκεντρώσεων των βαρέων μετάλλων είναι η φασματομετρία. Ειδικότερα, για τον προσδιορισμό των επιπέδων υδραργύρου στις περισσότερες μελέτες εφαρμόζεται η φασματομετρία ατομικής απορρόφησης (cold vapour atomic absorption spectrometry, CVAAS), ενώ για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων αρσενικού, μολύβδου και καδμίου η φασματομετρία μάζας (coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS) [16,18,19].

Παρά την πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών και μελετών για τη βλαπτική επίδραση των βαρέων μετάλλων στην κύηση, διεθνείς οδηγίες για τα ασφαλή επίπεδα βαρέων μετάλλων κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχουν θεσπιστεί. Οι υπάρχουσες συστάσεις επιστημονικών εταιρειών σε ΗΠΑ, Γερμανία και Αυστραλία συνοψίζονται στο Παράρτημα 1 [20].

Σε μελέτη από την Περιφέρεια της Φλάνδρας [21] που δημοσιεύθηκε το 2014, μελετήθηκε η συσχέτιση των συγκεντρώσεων μολύβδου, καδμίου, αρσενικού, χαλκού και θάλλιου στο μητρικό και ομφαλικό αίμα. Επίσης, προσδιορίστηκαν μια σειρά από επιδημιολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις των μετάλλων. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 255 γυναίκες και τα νεογνά τους κατά το διάστημα 2007-2011 και τα επίπεδα των μετάλλων μετρήθηκαν στο μητρικό και ομφαλικό αίμα την 1^η-4^η ημέρα μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα καδμίου στο ομφαλικό αίμα βρέθηκαν 4-5 φορές χαμηλότερα σε σχέση με το μητρικό, ενώ αν και παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα μολύβδου, δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αντίθετα, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε στα επίπεδα αρσενικού μητρικού και ομφαλικού αίματος, καθώς οι ανόργανες ενώσεις περνούν με σχετική ευκολία δια του πλακούντα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Οι επιδημιολογικοί παράγοντες που μελετήθηκαν είναι η ηλικία της μητέρας, το κάπνισμα, το αστικό περιβάλλον διαβίωσης και το επίπεδο εκπαίδευσης. Η ηλικία της μητέρας σχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις μολύβδου και αρσενικού στο μητρικό και ομφαλικό αίμα, ενώ δεν παρατηρείται συσχέτιση με τα επίπεδα καδμίου στο ομφαλικό και μητρικό αίμα (πιθανώς λόγω της φαρμακοκινητικής του μετάλλου και της περιορισμένης διέλευσης μέσω πλακούντα). Το κάπνισμα κατά την κύηση συνδέεται με αυξημένα επίπεδα καδμίου και μολύβδου στο μητρικό αίμα. Αντίθετα, αν και στο ομφαλικό αίμα τα επίπεδα καδμίου και μολύβδου είναι υψηλότερα σε νεογνά με καπνίστριες μητέρες, η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Η διαβίωση σε αστικό περιβάλλον σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα καδμίου και μολύβδου στο μητρικό και ομφαλικό αίμα. Τέλος, το ανώτερο επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα αρσενικού σε μητρικό και ομφαλικό αίμα. Αντιθέτως, η ανώτερη εκπαίδευση της μητέρας σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα καδμίου στο μητρικό αίμα. Πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός πως μητέρες με ανώτερη εκπαίδευση είναι καπνίστριες σε μικρότερο ποσοστό τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στη μελέτη «Tohoku Study of Child Development (TSCD)» [16] από την Ιαπωνία, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα υδραργύρου, μολύβδου, καδμίου και αρσενικού σε 687 εγκυμονούσες, καθώς επίσης και στα νεογνά τους. Ειδικότερα, το πρωτόκολλο περιελάμβανε λήψη μητρικού αίματος στις 28 εβδομάδες κύησης και λήψη δείγματος πλακούντα και ομφαλικού αίματος κατά τον τοκετό. Η μελέτη αυτή έδειξε πως όσον αφορά τον υδράργυρο, οι συγκεντρώσεις ολικού υδραργύρου και μεθυλικού υδραργύρου στο ομφαλικό αίμα είχαν ισχυρή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις στο μητρικό αίμα και μάλιστα παρατηρήθηκαν διπλάσιες συγκεντρώσεις στο ομφαλικό σε σχέση με το μητρικό αίμα. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μέτρια συσχέτιση συγκέντρωσης αρσενικού και μολύβδου στο ομφαλικό και μητρικό αίμα, με σχετικά υψηλότερες τιμές στο μητρικό αίμα σε σχέση με το ομφαλικό. Τέλος, όσον αφορά το κάδμιο παρατηρήθηκε μη σημαντική συσχέτιση συγκέντρωσης ομφαλικού και μητρικού αίματος. Συμπερασματικά, τα επίπεδα υδραργύρου στο μητρικό αίμα είναι ενδεικτικά της εμβρυϊκής έκθεσης. Αντίθετα, για τη μελέτη της εμβρυϊκής έκθεσης σε αρσενικό, μόλυβδο, κάδμιο απαιτείται η μέτρηση συγκεντρώσεων σε ομφαλικό

αίμα, καθώς η συσχέτιση επιπέδων μητρικού και ομφαλικού αίματος δεν είναι ισχυρή. Επιπλέον, φαίνεται πως ο πλακούντας δρα σαν φραγμός για τη μεταφορά καδμίου. Η αυξημένη συσσώρευση καδμίου στον πλακούντα και η μειωμένη μεταφορά στο εμβρυϊκό αίμα δικαιολογεί την απόκλιση συγκεντρώσεων μεταξύ μητρικού και ομφαλικού αίματος. Επίσης, η συσσώρευση καδμίου στον πλακούντα επάγει την έκφραση μεταλλοθειονίνης, η οποία προκαλεί αυξημένη κατακράτηση ψευδαργύρου στον πλακούντα και μειωμένη μεταφορά του ψευδαργύρου στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

4.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Όπως προαναφέρθηκε, η τοξική δράση των βαρέων μετάλλων έγκειται στην επίδρασή τους σε σημαντικά ένζυμα και κατ' επέκταση στη μεσολάβησή τους σε σηματοδοτικά μονοπάτια, καθώς επίσης και στην αλληλεπίδραση τους με οξειδωτικούς και αποπτωτικούς μηχανισμούς.

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης έχει συσχετισθεί με την παρουσία πλακουντιακής δυσλειτουργίας. Ως κύριος μηχανισμός, υπεύθυνος για αυτή τη δυσλειτουργία, έχει προταθεί ο αυξημένος ρυθμός απόπτωσης. Σε φυσιολογικές κήσεις, η απόπτωση της τροφοβλάστης αυξάνει όσο προχωρά η πλακουντιακή ανάπτυξη και η ηλικία κύησης. Σε περιπτώσεις όπως μύλη κύησης, προεκλαμψία και IUGR ο ρυθμός απόπτωσης αυξάνεται ιδιαίτερα σημαντικά. Τα ερεθίσματα που προάγουν αυτή την αύξηση ποικίλουν, περιλαμβάνοντας το περιβάλλον υποξίας και το οξειδωτικό stress.

Με τον όρο απόπτωση ορίζεται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Ανευρίσκεται τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Παρατηρείται συρρίκνωση του κυτταροπλάσματος, των οργανιδίων καθώς και του πυρήνα, οδηγώντας στη θραύση τμημάτων του DNA σε τμήματα έως και 200 βάσεων. Η κυτταρική μεμβράνη παρουσιάζει εκτεταμένες αλλαγές με απώλεια της συμμετρίας της, προάγοντας έτσι την φαγοκυττάρωση.

Η πλακουντιακή απόπτωση στηρίζεται στην ισορροπημένη δράση μεταξύ προαπτοτικών και αντιαποπτωτικών παραγόντων. Στην πρώτη κατηγορία, περισσότερο μελετημένος παράγοντας είναι η caspase 3 (apoptotic cysteine – dependent aspartate-specific proteases3), η οποία προάγει την απόπτωση, ενώ στη

δεύτερη κατηγορία, στους αντιαποπτωτικούς παράγοντες, οι περισσότερες μελέτες αφορούν τη Bcl2 (B-cell lymphoma 2).

Η «πυροδότηση» της απόπτωσης μπορεί να προέλθει τόσο από εξωτερικά, όσο και από εσωτερικά μονοπάτια. Και τα δύο σηματοδοτικά μονοπάτια περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση πρωτεϊνών, με ρυθμιστές της διαδικασίας μία οικογένεια 14 πρωτεασών κυστεΐνης, των κασπασών. Οι κασπάσες είναι υπεύθυνες για τη αποδόμηση δομικών πρωτεϊνών. Επίσης, οι ενεργές κασπάσες ενισχύουν το αποπτωτικό σήμα μέσω της ενεργοποίησης πληθώρας προαποπτωτικών πρωτεϊνών [22,23].

Το εξωγενές σηματοδοτικό μονοπάτι ρυθμίζεται από μια οικογένεια TNF (Tumor Necrosis Factor) υποδοχέων. Η συγκεκριμένη κατηγορία υποδοχέων απαρτίζεται από 8 μέλη, με περισσότερο μελετημένα το Fas, TNF-R1 και TRAIL. Η σύνδεση εξωτερικού συνδέτη με τον υποδοχέα TNF, οδηγεί σε αλληλεπίδραση μεταξύ υποδοχέα και μιας ενδοκυττάριας περιοχής, όπως είναι η FADD (Fas-associated death domain) ή ο TNF-R (TNF-R associated death domain). Η σύνδεση ακολούθως του FADD με τον αντίστοιχο υποδοχέα (death receptor) έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της προκασπάσης 8 ή της προκασπάσης 10 στις ενεργές μορφές τους.

Στην εσωτερική οδό (μονοπάτι) ενεργοποίησης, κύριο ερέθισμα έναρξης αποτελεί το κυτταρικό stress, που επάγεται από καταστροφή DNA, ενεργούς οξειδωτικούς παράγοντες, αποδιατεταγμένες πρωτεΐνες ή λόγω απουσίας αυξητικών παραγόντων. Η ενεργοποίηση του εσωτερικού μονοπατιού οδηγεί σε αλλαγές της διαπερατότητας των μιτοχονδριακών μεμβρανών, ως αποτέλεσμα της έλλειψης ισορροπίας μεταξύ προ- και αντιαποπτωτικών παραγόντων, όπως είναι οι Bcl-2 πρωτεΐνες. Η αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδριακών μεμβρανών οδηγεί σε διαφυγή κυτοχρώματος c στο κυτταρόπλασμα, το οποίο δημιουργεί σύμπλοκο με τον παράγοντα APAF-1 (Apoptose Protease Activate Factor 1), σχηματίζοντας το αποπτωτικό σωματίο. Το σωματίο αυτό μετατρέπει την προκασπάση 9 στην ενεργή της μορφή με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της τελικής οδού απόπτωσης.

Και οι δύο προαναφερθείσες οδοί-μονοπάτια καταλήγουν σε μια κοινή τελική οδό που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των κασπασών 3, 6 και 7. Οι ενεργές μορφές των κασπασών ενεργοποιούν DNAάσες ή απενεργοποιούν επιδιορθωτικά ένζυμα του DNA (όπως το PARP) προκαλώντας έτσι λύση των κυττάρων [22,23].

Η απόπτωση επάγει μια σειρά κυτταρικών μορφολογικών αλλαγών που περιλαμβάνουν αυξημένη πυρρηνο-κυτταροπλασματική αναλογία, συμπύκνωση του

κυτταροπλάσματος και εναπόθεση της ευχρωματίνης πέριξ της περιφέρειας του πυρήνα.

Η ρύθμιση της απόπτωσης φαίνεται να διαφοροποιείται σε περιπτώσεις πλακουντιακής παθολογίας. Σε περιπτώσεις IUGR και πρώιμα εμφανιζόμενης προεκλαμψίας (<32w κύησης) παρατηρούνται μεγάλες μορφολογικές και αναπτυξιακές μεταβολές όσον αφορά τον πλακούντα σε σχέση με τις φυσιολογικές κύσεις. Οι αλλαγές αυτές αφορούν διαταραχές ανάπτυξης λαχνών και μειωμένη ανάπτυξη τριχοειδικών αγγείων. Ιδιαίτερα στις κύσεις που επιπλέκονται με προεκλαμψία, η απόπτωση έχει συσχετισθεί με μείωση και διαταραχή διαμόρφωσης της συγκυτιοβλάστης, εύρημα το οποίο δεν ανευρίσκεται σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς IUGR, καθώς επίσης και με εκτεταμένη συγκυτιακή απώλεια [22,23].

Διακυμάνσεις σε μια ποικιλία προ και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών έχουν παρατηρηθεί στην προεκλαμψία και τα IUGR. Για παράδειγμα, το p53 και η προαποπτωτική ισομορφή Mcl-1 ανευρίσκονται αυξημένα, ενώ οι τιμές των Bcl-2 και της συγκυτίνης είναι ελαττωμένες σε σχέση με τις παρατηρούμενες σε φυσιολογικές κύσεις. Σε άλλες μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα p53 σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας συνδυαζόμενης με σύνδρομο HELLP. Στα IUGR μοντέλα παρατήρησης έχουν βρεθεί αυξημένες τιμές p53, caspase-3 και p21 [22,23].

4.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Ο μόλυβδος διέρχεται ευχερώς τον πλακουντιακό φραγμό και η μεταφορά του στην εμβρυϊκή κυκλοφορία σχετίζεται με πληθώρα δυσμενών επιπτώσεων. Έχει τεκμηριωμένη εμβρυοτοξική /τερατογόνο δράση, ειδικά αν η έκθεση επισυμβεί κατά το πρώτο τρίμηνο, και έχει συσχετιστεί με αυτόματη αποβολή, προωρότητα, πρόωρη ρήξη υμένων, χαμηλό βάρος γέννησης, υπέρταση κύησης και συγγενείς ανωμαλίες. Τέλος, φαίνεται πως ενδομήτρια έκθεση ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις προκαλεί νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως μειωμένη ευφυΐα, σύνδρομο υπερκινητικότητας και διάσπασης προσοχής (ADHD). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η «θεωρία της διπλής έκθεσης του εμβρύου», σύμφωνα με την οποία κατά την κύηση εκτός από την εξωγενή έκθεση υπάρχει και ενδογενής έκθεση στο μέταλλο λόγω αυξημένης απελευθέρωσης μόλυβδου που βρίσκεται συσσωρευμένος στα οστά σε γυναίκες με σοβαρή έκθεση προ της κύησης [3, 16, 24].

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη [25] δημοσιευμένη το 2019 από την Τεχεράνη μελέτησε την επίδραση των επιπέδων μολύβδου ομφαλικού αίματος και τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση IUGR. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 152 νεογνά (76 με IUGR και 76 με φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε πως μεγάλο ποσοστό των νεογνών (67,1%) είχαν υψηλά επίπεδα μολύβδου (≥ 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Επιπλέον, δεν τεκμηριώθηκε σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις μολύβδου μεταξύ των δυο ομάδων και κατά συνέπεια η παρουσία αυξημένων επιπέδων μολύβδου και μόνο δεν μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας πρόκλησης IUGR. Τέλος, φαίνεται πως από τους επιδημιολογικούς παράγοντες που μελετήθηκαν (φύλο νεογνού, τόπος διαβίωσης, επάγγελμα γονέων, BMI, λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και σιδήρου), μόνο το υψηλό επίπεδο μόρφωσης της μητέρας ασκεί προστατευτική δράση και σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα μολύβδου στο ομφαλικό αίμα.

Το Κάδμιο (Cd) συσσωρεύεται στον πλακούντα και περνά σε μικρό ποσοστό στην εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία. Η συσσώρευση αυτή προκαλεί οίδημα, δομικές αλλαγές και πρόωμη κυτταρική βλάβη στον πλακούντα με αποτέλεσμα σημαντική μητροπλακουντιακή δυσλειτουργία [26]. Οι μορφολογικές αυτές αλλαγές της πλακουντιακής δομής έχουν μελετηθεί ενδελεχώς σε γυναίκες που εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου μέσω καπνίσματος [27]. Η δράση του καδμίου είναι κυτταροτοξική και παρεμβαίνει σε ενδοκρινικά μονοπάτια προκαλώντας διαταραχές στη μεταφορά ασβεστίου και ψευδαργύρου [28].

Ειδικότερα, η συσσώρευση καδμίου στον πλακούντα επάγει την έκφραση μεταλλοθειονίνης, η οποία προκαλεί αυξημένη κατακράτηση ψευδαργύρου στον πλακούντα και μειωμένη μεταφορά του στην εμβρυϊκή κυκλοφορία [16]. Μάλιστα σε μελέτη του 1988 σε καπνίστριες μητέρες παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου στο μητρικό αίμα, χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο ομφαλικό αίμα και χαμηλότερο βάρος γέννησης λόγω πλακουντιακής δυσλειτουργίας [29].

Επιπλέον, μελέτες της επίδρασης της συσσώρευσης καδμίου στον πλακούντα έδειξαν πως υψηλές συγκεντρώσεις του μετάλλου σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή βhCG και προγεστερόνης από την πλακουντιακή τροφοβλάστη. Οι ορμόνες αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κύησης και διαταραχές των επιπέδων τους συνδέονται με τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής [30].

Στα πλαίσια της μελέτης “The Japan Environment and Children’s Study” [31] εκτιμήθηκαν τα επίπεδα βαρέων μετάλλων (μόλυβδος, υδράργυρος, κάδμιο) σε

16.019 εγκυμονούσες και η συσχέτιση τους με παθολογικές καταστάσεις του πλακούντα. Η μελέτη ανέδειξε την παρουσία υψηλότερων συγκεντρώσεων καδμίου σε γυναίκες με παθολογική θέση εμφύτευσης του πλακούντα και ειδικότερα με προδρομικό πλακούντα.

Πιλοτική μελέτη [32] που συμπεριέλαβε 81 μητέρες και τα νεογνά τους από τέσσερις πόλεις της Κίνας μελέτησε την επίδραση των επιπέδων βαρέων μετάλλων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στη συγκεκριμένη μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα μολύβδου, αρσενικού, καδμίου και σεληνίου σε μητρικό και ομφαλικό αίμα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βαρέων μετάλλων και του βάρους γέννησης.

Τέλος, το 2020 δημοσιεύθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με την επίδραση της μητρικής έκθεσης σε κάδμιο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη [33]. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 22 μελέτες. Παρά την ετερογένεια των μελετών, της μεθοδολογίας και του βιολογικού δείγματος που χρησιμοποιήθηκε (μητρικό δείγμα ούρων, μητρικό δείγμα αίματος, ομφαλικό αίμα, πλακούντας), φαίνεται πως η μητρική έκθεση σε κάδμιο συνδέεται με μειωμένο βάρος γέννησης. Αντίθετα, δεν επηρεάζει άλλα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, όπως το μήκος γέννησης και την περίμετρο κεφαλής, προκαλώντας έτσι ασύμμετρη IUGR.

Ο ρόλος των βαρέων μετάλλων και του οξειδωτικού στρες στην εμφάνιση ενδομήτριας καθυστέρησης εξετάστηκε σε μια μελέτη από τη Χιλή που δημοσιεύτηκε το 2009 [14]. Το δείγμα της μελέτης περιελάμβανε 20 γυναίκες με τελειόμηνες κύσεις που επεπλάκησαν με IUGR. Ελήφθησαν τμήματα πλακούντα και προσδιορίστηκαν σε αυτά οι συγκεντρώσεις μολύβδου, αρσενικού, καδμίου, υδραργύρου, ψευδαργύρου, χαλκού και σιδήρου. Παράλληλα, εξετάστηκαν τα επίπεδα παραγόντων οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτικών ενζύμων (όπως γλουταθειόνης, υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, δισμουτάσης του υπεροξειδίου κλπ). Από την ανάλυση των παραπάνω, φαίνεται πως σε πλακούντες κύσεων που επιπλέκονται με IUGR ανιχνεύονται σημαντικά υψηλότερα επίπεδα καδμίου, αρσενικού και μολύβδου και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου. Τέλος, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και των παραγόντων οξειδωτικού στρες και των αντιοξειδωτικών ενζύμων.

Το αρσενικό έχει την ικανότητα να διαπερνά τον πλακούντα και σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχει ισχυρή τερατογόνο δράση και προκαλεί ποικίλες συγγενείς διαμαρτίες αναλόγως με την ηλικία κύησης και την οδό χορήγησης. Εντούτοις, τα

δεδομένα για τερατογόνο δράση στον άνθρωπο είναι ελλιπή [3, 9]. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν πως έκθεση της εγκύου σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού στο πόσιμο νερό (>50 µg/dl) επάγει 2-3 φορές υψηλότερο κίνδυνο αυτόματης αποβολής και ενδομήτριου θανάτου. Ο μηχανισμός τοξικής δράσης κατά τη διάρκεια της κύησης και πρόκλησης αυτόματης αποβολής δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ενώ οι επικρατέστερες θεωρίες αφορούν βλαπτική επίδραση του αρσενικού στη διαίρεση του ζυγώτη κατά την προεμφυτευτική περίοδο, καθώς επίσης και στην εμφύτευση. Επίσης, σε ζωικά μοντέλα ο ενδομήτριος θάνατος αποδίδεται σε παθολογική πλακουντιακή αγγειογένεση που οδηγεί σε πλακουντιακή ανεπάρκεια [9, 16].

Τρεις είναι οι σημαντικότερες μελέτες για την επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης σε αρσενικό.

Η πρώτη προοπτική μελέτη [34] προέρχεται από το Bangladesh, διενεργήθηκε την περίοδο 2002-2003 και συμπεριέλαβε 1578 γυναίκες και τα νεογνά τους. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκε η συγκέντρωση αρσενικού σε μητρικά ούρα μεταξύ 8^{ης} -30^{ης} εβδομάδας κύησης. Μετά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, δεν τεκμηριώθηκε δόσοεξαρτώμενη επίδραση του αρσενικού στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Εντούτοις, παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση στο βάρος γέννησης και την περίμετρο κεφαλής, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού (<100 µicrog/L ούρων).

Η δεύτερη προοπτική μελέτη [35] διενεργήθηκε την περίοδο 2002-2011 στην περιοχή Northeast Oklahoma και συμπεριέλαβε 622 γυναίκες και τα νεογνά τους. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις αρσενικού και μόλυβδου σε μητρικό και εμβρυϊκό αίμα κατά τον τοκετό και βρέθηκε αρνητική επίδραση σχετικά χαμηλών συγκεντρώσεων των μετάλλων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, και ειδικότερα στο βάρος γέννησης, στα ποσοστά προωρότητας και στην περίμετρο κεφαλής.

Τέλος, η τρίτη προοπτική μελέτη [19] διεξήχθη στο New Hampshire την περίοδο 2009-2013 και συμπεριέλαβε 706 γυναίκες και τα νεογνά τους. Σκοπός της ήταν η μελέτη των αποτελεσμάτων της έκθεσης σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού μέσω πόσιμου νερού και διαίτας. Για το λόγο αυτό μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις αρσενικού σε μητρικά ούρα κατά τη διάρκεια 2^{ου} τριμήνου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε πως η έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού συνδέεται με μικρότερο μήκος γέννησης σε άρρενα νεογνά ανεξαρτήτως σωματικού βάρους της μητέρας και μικρότερο βάρος γέννησης στα θήλεα νεογνά παχύσαρκων/ υπέρβαρων μητέρων.

Τα δεδομένα για την επίδραση του υδράργυρου κατά την ενδομήτρια ζωή είναι περιορισμένα, ενώ αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν την τερατογόνα δράση του αλκυλιωμένου υδραργύρου. Ειδικότερα, χάρη στην ικανότητα να περνά δια του πλακούντα, η συγκέντρωσή του στο έμβryo είναι έως και 20 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη στη μητρική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως διανοητική και σωματική καθυστέρηση, κινητικά προβλήματα, νευρομυϊκή παράλυση και σπασμούς [3,5,16].

Η μελέτη “The MIREC study” [36] εξέτασε την επίδραση των βαρέων μετάλλων κατά τη διάρκεια της κύησης στη γέννηση νεογνών μικρών για την ηλικία κύησης. Συμπεριέλαβε 1835 γυναίκες από τον Καναδά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων μολύβδου, καδμίου και αρσενικού στο μητρικό αίμα και της γέννησης SGA νεογνών, ενώ βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος γέννησης SGA νεογνών σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα υδραργύρου.

Μια μελέτη από την Πολωνία [37] δημοσιευμένη το 2018 εξέτασε την επίδραση των επιπέδων υδραργύρου και σεληνίου του πλακούντα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η μελέτη συμπεριέλαβε 91 γυναίκες και τα νεογνά τους και ανέδειξε την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των πλακουντιακών επιπέδων υδραργύρου και του βάρους γέννησης των νεογνών.

Μια σημαντική μελέτη σχετικά με την επίδραση των βαρέων μετάλλων στην ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης δημοσιεύτηκε το 2015 [28]. Αν και το δείγμα που συμπεριέλαβε ήταν σχετικά μικρό (60 γυναίκες), η σπουδαιότητα της έγκειται στο ότι εξέτασε εκτός από τις συγκεντρώσεις των βαρέων μετάλλων (μόλυβδος, κάδμιο, αρσενικό) και τα επίπεδα της πρωτεΐνης κασπάσης 3 (αποπτωτικός παράγοντας) και της πρωτεΐνης Bcl-2 (B-cell lymphoma-2, αντιαποπτωτικός παράγοντας). Τα δείγματα προς εξέταση αφορούσαν μητρικό αίμα και ούρα, τμήμα πλακούντα καθώς και δείγμα τριχών του νεογνού. Η μέτρηση της συγκέντρωσης των βαρέων μετάλλων έγινε με τη μέθοδο της φασματομετρίας ενώ τα επίπεδα των κασπάση 3 και Bcl-2 με τη μέθοδο Elisa. Ειδικότερα, στο μητρικό αίμα μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις μολύβδου και καδμίου, σε δείγμα μητρικών ούρων οι συγκεντρώσεις αρσενικού και καδμίου, στις νεογνικές τρίχες οι συγκεντρώσεις αρσενικού και σε πλακουντιακό δείγμα τα επίπεδα πρωτεϊνών κασπάσης 3 και Bcl-2. Τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης περιελάμβαναν: συμμετρική IUGR, δίδυμες κύσεις, έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες, κύσεις με ανωμαλίες πλακούντα,

προεκλαμψία, χρόνια υπέρταση, διαβήτη κύησης, χρόνια νοσήματα, αυτοάνοσα νοσήματα και οι περιπτώσεις υποθρεψίας της μητέρας (BMI<20). Επιδημιολογικοί παράγοντες που εξετάστηκαν αφορούσαν την ηλικία της μητέρας, τον τόπο διαμονής, το BMI, την εργασία, το ιστορικό IUGR καθώς και το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης εμφάνισαν εργαζόμενες γυναίκες, γυναίκες με ιστορικό IUGR σε προηγούμενη κύηση, καπνίστριες ενεργητικές ή παθητικές και γυναίκες με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) προ της κύησης. Τέλος, οι γυναίκες που εμφάνισαν IUGR διαβιούσαν συχνότερα σε αστικό περιβάλλον. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως οι αυξημένες συγκεντρώσεις κασπάσης 3 στον πλακούντα είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου για εμφάνισης IUGR, ακολουθούμενος από την αυξημένη συγκέντρωση μολύβδου στο μητρικό αίμα, τη μειωμένη πλακουντιακή συγκέντρωση Bcl-2, την αυξημένη συγκέντρωση αρσενικού σε δείγμα μητρικών ούρων και την αυξημένη συγκέντρωση καδμίου στο μητρικό αίμα.

Τέλος, μια Ισπανική μελέτη [38] δημοσιευμένη το 2017 μελέτησε την επίδραση των βαρέων μετάλλων (κάδμιο, υδράργυρος, μόλυβδος, αρσενικό, ψευδάργυρος) στην πρόκληση ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR) και στη γέννηση μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (SGA). Το δείγμα συμπεριέλαβε 178 μητέρες και τα νεογνά τους: 96 νεογνά φυσιολογικά για την ηλικία κύησης (AGA), 49 περιπτώσεις IUGR και 33 περιπτώσεις SGA. Τα επίπεδα των βαρέων μετάλλων μετρήθηκαν σε μητρικό αίμα, ομφαλικό αίμα και πλακουντιακό ιστό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα επίπεδα καδμίου σε μητρικό και ομφαλικό αίμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα IUGR και SGA σε σχέση με τα φυσιολογικά για την ηλικία κύησης νεογνά. Συγκρίνοντας τα επίπεδα καδμίου στο ομφαλικό αίμα μεταξύ των ομάδων IUGR και SGA, τα επίπεδα καδμίου ήταν υψηλότερα στην ομάδα IUGR σε σχέση με την ομάδα SGA. Τα παραπάνω ευρήματα σχετικά με τα αυξημένα ομφαλικά επίπεδα καδμίου σε νεογνά με IUGR/ SGA, έρχονται σε αντίφαση με τη θεωρία του πλακουντιακού φραγμού που κατακρατά και συσσωρεύει το κάδμιο, επιτρέποντας ένα μικρό μόνο κλάσμα να εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Πιθανή εξήγηση, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης, είναι πως στα νεογνά με IUGR/SGA ο πλακούντας λόγω δυσλειτουργίας του παρουσιάζει αυξημένη διαπερατότητα για το κάδμιο. Τα επίπεδα ψευδαργύρου ήταν υψηλότερα στην ομάδα των φυσιολογικών για την ηλικία κύησης νεογνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

στα επίπεδα μολύβδου μεταξύ των ομάδων, ενώ φαίνεται πως απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις μολύβδου (>10 μg/ dl) για την εμφάνιση IUGR και SGA. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα των βαρέων μετάλλων στον πλακούντα μεταξύ των ομάδων.

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το έμβρυο αποτελεί ταχέως αναπτυσσόμενο οργανισμό, ιδιαίτερα ευάλωτο σε τοξικούς παράγοντες όπως τα βαρέα μέταλλα, τα οποία μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα βλαπτικά ακόμη και σε μικρές συγκεντρώσεις. Παρά την αυξανόμενη γνώση σχετικά με τη βλαπτική τους επίδραση, δεν υπάρχουν έως τώρα διεθνείς οδηγίες σχετικά με τα ασφαλή επίπεδα των βαρέων μετάλλων κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, υδράργυρος, αρσενικό) διέρχονται ευχερώς τον πλακουντιακό φραγμό, ιδιαίτερα ο μεθυλικός υδράργυρος. Εξαιρέση αποτελεί το κάδμιο που διέρχεται σε μικρή μόνο ποσότητα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και συσσωρεύεται στον πλακούντα, προκαλώντας μια σειρά από δομικές αλλαγές και τελικά πλακουντιακή ανεπάρκεια.

Πληθώρα μελετών εξετάζουν την επίδραση της μητρικής έκθεσης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, εντούτοις τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν είναι αρκετά ισχυρά, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αντιφατικά. Πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι πρόκειται στην πλειοψηφία τους για μελέτες με σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος, καθώς επίσης και μεγάλη ετερογένεια, όσον αφορά τις περιβαλλοντικές συγκεντρώσεις μετάλλων ανά γεωγραφική περιοχή, τη μεθοδολογία και το μελετούμενο βιολογικό υλικό (μητρικό αίμα, ομφαλικό αίμα, πλακούντας).

Ο μολύβδος διέρχεται ευχερώς τον πλακουντιακό φραγμό και έχει τεκμηριωμένη εμβρυοτοξική/τερατογόνο δράση. Ενδομήτρια έκθεση, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει σχετισθεί με αυτόματη αποβολή, προωρότητα, πρόωρη ρήξη υμένων, συγγενείς ανωμαλίες και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Εντούτοις τα βιβλιογραφικά δεδομένα που συσχετίζουν την έκθεση σε μολύβδο και την εμφάνιση IUGR δεν είναι ισχυρά.

Το κάδμιο συσσωρεύεται στον πλακούντα και περνά σε μικρό ποσοστό στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η συσσώρευση αυτή προκαλεί διαταραχές στη μεταφορά ασβεστίου και ψευδαργύρου και πλακουντιακή δυσλειτουργία. Η μελέτη της

ενδομήτριας έκθεσης σε κάδμιο έδειξε επίπεδα καδμίου στο ομφαλικό αίμα εως και 4-5 φορές χαμηλότερα από το μητρικό. Τέλος προκαλεί μειωμένο βάρος γέννησης με φυσιολογικά λοιπά σωματομετρικά χαρακτηριστικά (ασύμμετρη IUGR).

Το αρσενικό διαπερνά τον πλακούντα και δυνατόν να προκαλεί αυτόματη αποβολή και ενδομήτριο θάνατο. Σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν την ενδομήτρια έκθεση με διαταραχές εμβρυικής ανάπτυξης και ειδικότερα με χαμηλό βάρος γέννησης.

Τέλος ο υδράργυρος και ειδικότερα η τοξική μορφή του, ο μεθυλικός υδράργυρος, διέρχεται του πλακούντα με τη μεγαλύτερη ευχέρεια σε σχέση με τα άλλα βαρέα μέταλλα. Έχει τερατογόνο δράση και σχετίζεται με πρόκληση νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Όσον αφορά την εμβρυική ανάπτυξη, αυξημένα επίπεδα υδραργύρου σχετίζονται με χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

ΣΥΝΟΨΗ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΤΡΕΠΤΑ ΟΡΙΑ ΜΟΛΥΒΔΟΥ, ΚΑΔΜΙΟΥ ΚΑΙ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ [20]

C. M. Taylor et al.

Table 1. Summary of recommendations for levels of concern for blood Pb, Cd and Hg

Country	Recommending body	Description of group that recommendation applies to ^a	Value (whole blood level)	Percentage of pregnant women with blood level greater than or equal to 'reference value' in the ALSPAC study
Pb	USA	Centers for Disease Control and Prevention ¹⁵	5 µg/dl	14.4 (619/4285)
	USA	American College of Obstetricians and Gynecologists ¹²	Maximum 5 µg/dl	14.4 (619/4285)
	USA	Centers for Disease Control and Prevention ¹⁰	Maximum 5 µg/dl	14.4 (619/4285)
	USA	US Association of Occupational and Environmental Clinics ¹¹	Maximum 5 µg/dl	14.4 (619/4285)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹³	7 µg/dl	3.0 (130/4285)
	Australia	Australian Government, National Health and Medical Research Council ¹⁷	10 µg/dl	0.4 (15/4285)
Cd	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	1 µg/l	18.9 (812/4285) (smokers plus non-smokers)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	2.0 µg/l	3.6 (107/2987) (non-smokers only)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	2.0 µg/l	44.0 (1821/4134) (fish-eaters and non-fish eaters)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	2.0 µg/l	39.0 (805/2065) (eat white fish never/rarely/once per 2 weeks)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	2.0 µg/l	40.4 (1072/2652) (eat oily fish never/rarely/once per 2 weeks)
	Germany	Federal Environmental Agency ¹⁵	2.0 µg/l	45.5 (1535/3374) (eat shellfish never/rarely/once per 2 weeks)
	USA	Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council ⁹	5.8 µg/l	0.9 (38/4134)
	USA	Mahaffey et al. ¹⁶	3.5 µg/l	8.6 (357/4134)
	USA	US Environmental Protection Agency ¹⁴	5.8 µg/l	0.9 (38/4134)

ALSPAC, Avon Longitudinal Study of Parents and Children; BMDL, Benchmark dose level; EPA, Environmental Protection Agency.

^aTerminology is that used by the recommending body.

^bLevel at which monitoring in children will be carried out (based on population of children in the USA in the top 2.5% of blood Pb levels).

^cSuggested as a revision of US National Research Council recommendation.

Βιβλιογραφία

- [1] **Αρβανιτίδου- Βαγιωνά Μ.**, Υγιεινή, 2^η έκδοση, Εκδ. University Studio Press, 2009
- [2] **ATSDR.** The ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Human Health Science) 2015 Substance Priority list, Atlanta 2015. <https://atsdr.cdc.gov>
- [3] **Κουτσελίνης Αντ.**, Τοξικολογία, τόμος Α΄, Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», 1997
- [4] **Κατσουγιαννόπουλος Βασίλειος**, Υγιεινή και Κοινωνική Ιατρική, τόμος πρώτος, Υγιεινή, 2^η έκδοση, Εκδ. Αδελφών Κυριακίδη, 2001
- [5] **Λινού Α.**, Επιδημιολογία και πρόληψη επαγγελματικών νόσων, Αθήνα 2000, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- [6] **Patrick L**, Lead toxicity, a review of the literature. *Altern Med Rev*, Mar; 11(1): 2-22, 2006
- [7] **Camuglia J, Grigoriadis G, Gilfillan GP**, Lead poisoning and Burton’s line, *Med J Aust* 2008; 189 (6): 339
- [8] **Jarup L, Akesson A**, Current status of cadmium as an environmental health problem, *Toxicol Appl Pharmacol* 238 (3); 201-208, 2009
- [9] **Rahman A., Persson L., Nermell B., El Arifeen S., Ekstrom E., Smith A., Vahter M.**, Arsenic Exposure and Risk of Spontaneous Abortion, Stillbirth and Infant Mortality, *Epidemiology* 21; (6):797-804, 2010
- [10] **Decherney H. Allan, Nathan Lauren, Laufer Neri, Roman Ashley**, Current Diagnosis and Treatment, *Obstetrics and Gynecology*, 12th edition, McGraw Hill Education, Lange, 2019
- [11] **Cunningham Gary, Leveno Kenneth, Bloom Steven, Dashe Jodi, Hoffman Barbara, Casey Brian, Spong Catherine**, *Williams Obstetrics*, 25th Edition, McGraw Hill Education, 2018
- [12] **Beckman Charles, Ling Frank, Herbert William, Laube Douglas, Smith Roger, Casanova Robert, Chuang Alice, Goepfert Alice, Hueppchen Nancy**,

Weiss Patrice, Μαιευτική και Γυναικολογία, 7^η αγγλική έκδοση, 1^η ελληνική έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας

- [13] **Resnik R**, Intrauterine Growth Restriction, *Obstet Gynecol*, Mar; 99(3): 490-6, 2002
- [14] **Llanos M, Ronco AM**, Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities, *Reproductive Toxicology*, 27: 88-92, 2009
- [15] **Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H**, Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population, *Ecotoxicol Environ Saf*, Jan; 73(1): 1-6, 2010
- [16] **Iwai- Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma- Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N, Nakayama S, Satoh H**, Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan, *Environ health Prev Med*, 24: 35, 2019
- [17] **Esteban- Vassalo M, Aragonés N, Pollán M, Lopez- Abente G, Perez-Gomez B**, Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic review, *Environ Health Perspect*, Oct; 120 (10): 1369-77, 2012
- [18] **Guan H., Piao F.Y., Li X.W., Li Q.J., Xu L., Yokoyama K.**, Maternal and fetal exposure to four carcinogenic environmental metals, *Biomed Environ Sci*, 23 (6): 458- 465, 2010
- [19] **Gilber- Diamond D, Emond JA, Baker ER, Korrick SA, Karagas MR**, Relation between in utero arsenic exposure and birth outcomes in a cohort of mothers and their newborns from New Hampshire, *Environ Health Perspect.*, 124 (8): 1299-307, 2016
- [20] **Taylor CM, Golding J, Emond AM**, Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy: the need for international consensus on levels of concern, *J dev Orig Health Dis*, Feb; 5 (1): 16-30, 2014
- [21] **Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Den Hond E, Sioen I, Bruckers L, Nawrot T, Nelen V, Van Den Mierop E, Morrens B, Loots I, Van Larebeke N, Leermakers M**, Trace metals in blood and urine of

- newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007–2011), *Int J Hyg Environ Health* Nov; 217 (8): 878-890, 2014
- [22] **Longtine M.S, Chen B, Odibo A.O, Zhong Y, Nelson D.M**, Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR, *Placenta*, May 33(5): 352-359, 2012
- [23] **Sharp AN, Heazell AE, Crocker IP, Mor G**, Placental Apoptosis in Health and Disease, *Am J Reprod Immunol*, 64(3): 159-169, 2010
- [24] **Bellinger D.C.**, Teratogen update: lead and pregnancy, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, Jun;73(6): 409-420, 2005
- [25] **Gharehzadehshirazi A, Kadivar M, Shariat M, Shirazi M, Zarkesh MR, Najed MG**, Comparative analyses of umbilical cord lead concentration in term and IUGR complicated neonates, *J Maternal Fetal Neonatal Med*, Jul 7;1-6, 2019
- [26] **Levin A.A, Kilpper R.W, Miller R.K** Fetal toxicity of cadmium chloride: the pharmacokinetics in the pregnant Wistar rat. *Teratology*. 36(2): 163-70, 1987
- [27] **Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR**, A quantitative study on the effects of maternal smoking on placenta morphology and cadmium concentration. *Placenta*, 21 (2-3): 247-256, 2000
- [28] **El Baz MA, El- Deeb TS, El- Noweih AM, Mohany KM, Shaaban OM, Abbas AM**, Environmental factors and apoptotic indices in patients with intrauterine growth retardation: a nested case- control study, *Environ Toxicol Pharmacol*, 39: 589-596, 2015
- [29] **Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG**: The relationship between cadmium, zinc and birth weight in pregnant women who smoke, *Am J Obstet Gynecol* Nov;157(5): 1247-1251, 1987
- [30] **Henson M.C, Chedrese P.J**, Endocrine Disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction, *Exp Biol Med* (Maywood), 229 (5): 383-392, 2004
- [31] **Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A, Araki S, Sanefuji M, Ishihara Y, Tanaka R, Kusuhara K, Kawamoto T, Japan Environment and Children's Study Group**, Associations between metal

concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS), *Environ Health Prev Med.*, Jun 7;24(1):40, 2019

- [32] **Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, Qiu J, Bassig B, Shi K, Zhang Y, Niu J, Zhu Y, Li Y, Guo H, Chen Q, Zhang J, Xu S, Jin Y**, Distribution of Heavy Metals in Maternal and Cord Blood and the Association with infant birth weight in China, *J Reprod Med*, 60 (1-2): 21-29, 2015
- [33] **Khoshhali M, Rafiei N, Farajzadegan Z, Shoshtari- Yeganeh B, Kelishadi R**, Maternal exposure to Cadmium and Fetal Growth: a Systematic Review and Meta-analysis, *Biol Trace Elem Res*, May;195 (1): 9-19, 2020
- [34] **Rahman a, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, Persson LA, Ekstrom E**, Arsenic exposure during pregnancy and size birth: a prospective cohort study in Bangladesh, *Am J Epidemiol*, Feb 1; 169(3): 304-312, 2009
- [35] **Claus Henn B, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, Coull BA, Bellinger D, Wright RO**, Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related Superfund site, *Environ Health Perspect*, 124 (8): 1308-1315, 2016
- [36] **Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W**, Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in the Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environ Res*, Jul;140:430-9, 2015
- [37] **Kosik- Bogacka D, Lanocha- Arendarczyk, Kot K, Malinowski W, Szymanski S, Sipak-Szmigiel O, Pilarczyk B, Tomza- Marciniak A, Podlasinska J, Tomska N, Ciosek Z**, Concentrations of mercury (Hg) and selenium (Se) in afterbirth and their relations with various factors, *Environ Geochem Health*, Aug; 40(4): 1683-1695, 2018
- [38] **Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratacos E, Gomez Roig MD**, Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction, *PLOS one*, Oct 6; 12 (10), 2017