

## 7

# Φυσιολογία της Εμβρυοπλακουντιακής Μονάδας και Πρώιμη Κύηση

Πέτρος Δρακάκης • Χαράλαμπος Θεοφανάκης

Ο πλακούντας είναι ένα σύνθετο ενδοκρινές όργανο που απελευθερώνει ορμόνες και ένζυμα στη μητρική κυκλοφορία. Επιπρόσθετα, χρησιμεύει ως όργανο μεταφοράς όλων των θρεπτικών συστατικών και των μεταβολικών προϊόντων, ενώ αποτελεί την εστία ανταλλαγής οξυγόνου και CO<sub>2</sub>. Αν και εμβρυϊκής προέλευσης, ο πλακούντας στηρίζεται αποκλειστικά στο μητρικό αίμα για τη θρέψη του.

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

1. Εξασφαλίζει τη συνέχεια της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και, διαμέσου αυτής, την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών προς το έμβρυο αλλά και την αποβολή μεταβολικών προϊόντων του εμβρύου προς τη μητρική κυκλοφορία
2. Η ενδοκρινής δράση του είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ορμονική υποστήριξη της κύησης
3. Χαρακτηρίζεται από υψηλό μεταβολικό ρυθμό, ενώ συνιστά τον ηθμό, διαμέσου του οποίου φιλτράρονται φάρμακα, τοξίνες και παθογόνα στοιχεία της μητρικής κυκλοφορίας
4. Συμμετέχει στην ανοσοβιολογική ρύθμιση του ενδομητρικού περιβάλλοντος και στη διεργασία των μηχανισμών ανοσοτροποποίησης, μέσω των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας 'αναγνωρίζει' το έμβρυο και δεν το απορρίπτει.

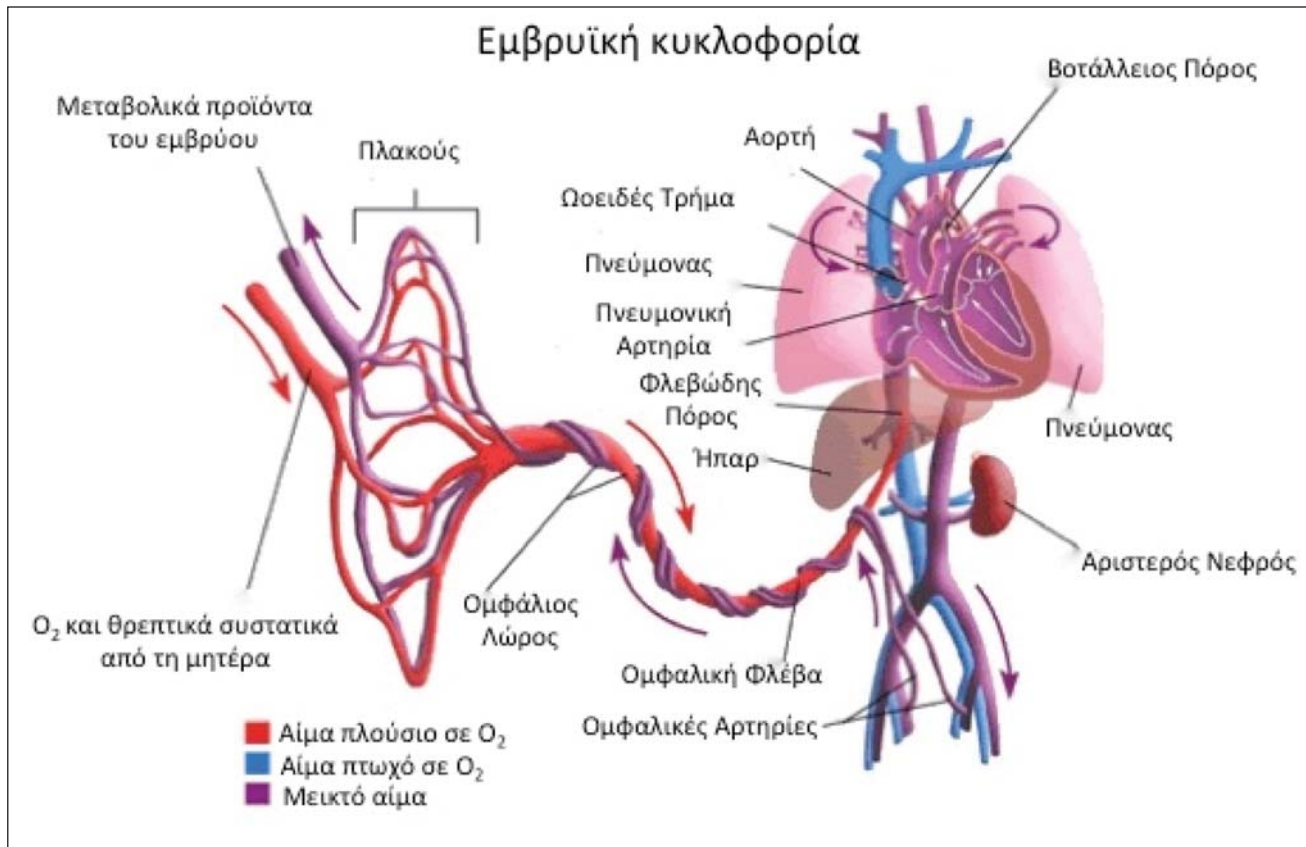
## Η ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία δομικά σχηματίζεται από τα τριχοειδή της λάχνης, τα ελικοειδή αρτηρίδια και τους μεσολάχνιους χώρους. Το μητρικό αίμα, μέσω των έσω λαγονίων αρτηριών, φθάνει στις μητριάες αρτηρίες και στη συνέχεια κατανέμεται στα ελικοειδή αρτηρίδια με πίεση 60-70 mmHg. Από τα ελικοειδή αρτηρίδια, το αίμα προωθείται διαμέσου της χοριονικής πλάκας προς τις μεσολάχνιες αιματολίνες, όπου υπάρχει χαμηλή πίεση της τάξεως των

20 mmHg. Η διαφορά πιέσεων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία μεταβάλλεται ελαφρώς με την αλλαγή στάσης της μητέρας, τις εμβρυϊκές κινήσεις και το φυσικό stress. Η πίεση των μεσολάχνιων χώρων κυμαίνεται από 10 mmHg όταν η γυναίκα είναι σε ύπτια θέση, έως 30 mmHg μετά από λίγα λεπτά ορθοστασίας, αντικατοπτρίζοντας αντίστοιχες μεταβολές στην εμβρυϊκή παροχή.

Αντίθετα, ο τόνος του αγγειακού δικτύου διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην άρδευση του πλακούντα. Τα τελικά ελικοειδή αρτηρίδια κατά την είσοδό τους στους μεσολάχνιους χώρους χάνουν τις ελαστικές τους ιδιότητες, καθώς τα ψευδοενδοθηλιακά κύτταρα που τα επενδύουν δεν μπορούν να συσπασθούν όπως τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό συνεπάγεται τη βελτίωση της αιμάτωσης της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, με τη δημιουργία μηχανισμού αντλίας γύρω από το τοίχωμα των ελικοειδών αρτηριδίων κατά την περίοδο των ρυθμικών συστολών της μήτρας πριν τον τοκετό (συστολές Braxton-Hicks).

Κατά τη διάρκεια των συστολών Braxton-Hicks, τα φλεβίδια συνθλίβονται, ενώ τα αρτηρίδια με το παχύτερο τοίχωμα παραμένουν βατά, με αποτέλεσμα οι μεσολάχνιοι χώροι να πληρούνται με αίμα, χωρίς να υπάρχει φλεβική ροή. Κατά τη χάλαση του μυομητρίου αποκαθίσταται η φλεβική αποχέτευση μέσω των μητριάων φλεβών, ενώ η αρτηριακή παροχή γίνεται μεγαλύτερη. Με τον τρόπο αυτό, η συνολική παροχή προς τον πλακούντα παραμένει σχετικά σταθερή. Εξαιρέση παρατηρείται κατά την κορύφωση των μητρικών συστολών διάρκειας έως και 1 min, οπότε η μητροπλακουντιακή ροή πρακτικά διακόπτεται. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια των τετανικών συστολών της μήτρας, τα ελικοειδή αρτηρίδια στερούνται επαναπλήρωσης με αίμα, οδηγώντας σε σχετική ισχαιμία και εμβρυϊκή υποξία. Σε περιπτώσεις ατονίας της μήτρας, η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων των ελικοειδών αρτηριδίων ευθύνεται για την ακατάσχετη αιμορραγία μετά τον τοκετό.



ΕΙΚΟΝΑ 1 • Εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Κλινικά, η αιματική ροή στον πλακούντα μπορεί να διαφοροποιηθεί, λόγω φυσιολογικών μεταβολών στη μητέρα ή στο έμβρυο. Σε επεισόδιο πτώσης της αρτηριακής πίεσης της μητέρας, η αύξηση του όγκου πλάσματος με χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως οδηγεί σε βελτίωση της αιματικής ροής στον πλακούντα με αποτέλεσμα τη βελτίωση του κορεσμού O<sub>2</sub> στο έμβρυο.

Η σύνδεση του πλακούντα με το έμβρυο γίνεται μέσω του ομφαλίου λώρου. Οι μεσολάχινοι χώροι του ώριμου πλακούντα περιέχουν 150 ml αίμα, το οποίο ανανεώνεται 3-4 φορές το λεπτό, καθ' όσον η αιματική ροή στον πλακούντα ανέρχεται σε 400-600 ml/min. Αυτή η ποσότητα του αίματος διανέμεται σε ποσοστό περίπου 85% διαμέσου του μεσολάχιου χώρου, ενώ το υπόλοιπο τροφοδοτεί το ενδομήτριο και το μιομήτριο. Καθώς ο πλακούντας ωριμάζει, φαινόμενα θρόμβωσης μειώνουν τον αριθμό των αρτηριδίων που διανοίγονται στη βασική πλάκα. Έτσι, σε μια τελειόμηνη κύηση, η αναλογία φλεβών-αρτηριών είναι 2:1, παρόμοια με αυτή των υπόλοιπων ώριμων οργάνων.

Οι λειτουργικές λάχνες έχουν αποκλειστικά την ικανότητα ανταλλαγής των κυκλοφορούντων μορίων, καθώς σε αυτές ο μοναδικός ιστός που παρεμβάλλε-

ται μεταξύ των εμβρυϊκών αγγείων και των μεσολάχιων χώρων είναι η συγκυτιοτροφοβλάστη. Έτσι, όταν η καρδιά του εμβρύου αρχίζει να πάλεται κατά την 4η εβδομάδα της κύησης, η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία έχει ήδη εγκατασταθεί. Τα τελικά στελέχη των ομφαλικών φλεβιδίων ανευρίσκονται εντός της λάχνης, τα οποία οδηγούν σε μεγαλύτερα αγγεία, που εκβάλλουν τελικά στην ομφαλική φλέβα. Τα φλεβίδια παραλαμβάνουν το αίμα από τους μεσολάχιους χώρους και το διοχετεύουν στην ομφαλική φλέβα, η οποία μεταφέρει το αίμα με υψηλό κορεσμό οξυγόνου, περίπου 80%, από τον πλακούντα στο έμβρυο.

Η ομφαλική φλέβα διακλαδίζεται και εισέρχεται στο εμβρυϊκό ήπαρ, ενώ ένας μικρός κλάδος παρακάμπτει το ήπαρ και εκβάλλει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα ως φλεβώδης πόρος. Ακολούθως, το αίμα τροφοδοτεί τον δεξιό κόλπο και μέσω του ωοειδούς τρήματος, μεταβαίνει στον αριστερό κόλπο και στην αριστερή κοιλία, απ' όπου τελικά εξωθείται προς την ανιούσα αορτή, το αορτικό τόξο και την κατιούσα αορτή του εμβρύου. Από εκεί το αίμα τροφοδοτεί τα σπλάγχνα και τα άκρα του εμβρύου. Το αίμα από την κεφαλή και τα άνω άκρα διοχετεύεται διαδοχικά προς

την άνω κοίλη φλέβα, τον δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και, μέσω της τριγλώχινας, στο στέλεχος της πνευμονικής. Ένα μικρό ποσοστό (8-10%) μεταβαίνει στην πνευμονική κυκλοφορία για να καλυφθούν οι ανάγκες του πνευμονικού παρεγχύματος. Ο κυριότερος όγκος αίματος μεταβαίνει από την πνευμονική αρτηρία, μέσω του βοτάλλειου πόρου, στην κατιούσα αορτή. Το αίμα του εμβρύου ανανεώνεται απαγόμενο μέσω των υπογάστριων αρτηριών στις ομφαλικές αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται εντός του ομφαλίου λώρου και εκβάλλουν στους μεσολάχιους χώρους του πλακούντα.

Το πρώτο κλάμα του νεογνού, που υποδηλώνει την πρώτη του αναπνοή, οδηγεί σε σημαντικές μεταβολές πιέσεων, με αποτέλεσμα να διακόπτονται οι κυκλοφοριακές παρακάμψεις. Καθώς το πρωτογενές διάφραγμα συμπιέζεται πάνω στο δευτερογενές, το ωοειδές τρήμα υφίσταται λειτουργική σύγκλιση, η οποία μεταπίπτει σε ανατομική εντός του πρώτου έτους της ζωής. Ο βοτάλλειος πόρος αποφράσσεται λόγω σύσπασης του μυϊκού χιτώννα, ενώ μετά τον τρίτο μήνα αντικαθίσταται από ινώδη συνδετικό ιστό που αντιστοιχεί στον αρτηριακό σύνδεσμο. Την ίδια στιγμή αποφράσσεται και το περιφερικό τμήμα των ομφαλικών αρτηριών, το οποίο υφίσταται ινώδη εκφύλιση και μετατρέπεται στον πλάγιο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο. Η ομφαλική φλέβα και ο φλεβώδης πόρος επίσης αποφράσσονται, σχηματίζοντας τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος και τον φλεβώδη σύνδεσμο, αντίστοιχα.

## ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

### A. Εμβryo-μητρο-πλακουντιακές εκκρίσεις

Στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης, ο πλακούντας και η εμβryo-μητρο-πλακουντιακή μονάδα παράγουν αυξημένο αριθμό στεροειδών ορμονών. Ιδιαίτερης σημασίας αποτελούν τα στεροειδή που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου από την 7η εβδομάδα της κύησης ως τον τοκετό. Αμέσως μετά τη σύλληψη και μέχρι την 12η -13η εβδομάδα, οπότε και ξεκινάει η λειτουργία του πλακούντα, η πρωτογενής πηγή παραγωγής στεροειδών ορμονών, κυριότερη εκ των οποίων είναι η προγεστερόνη, αποτελεί το ωχρό σωματίο της κύησης. Μετά από 42 ημέρες, ο πλακούντας αναλαμβάνει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή αρκετών στεροειδών ορμονών, ενώ η παραγωγή τους από το έμβryo ξεκινάει πριν ακόμη γίνει αντιληπτή η εμφύτευσή του στη μήτρα. Πριν την εμφύτευση, η παραγωγή προγεστερόνης από το έμβryo πιθανόν να επιδρά θετικά στη μεταφορά του εντός του ωαγωγού.

Μετά την εμφύτευση της βλαστοκύστης εκκρίνεται τροφοβλαστική hCG και άλλα πεπτιδία που σχετίζονται με την κύηση. Μια πιο σύνθετη σειρά εμβryoπλακουντιακών στεροειδών ορμονών παράγεται κατά την οργανογένεση και την ανάπτυξη λειτουργικού υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα. Τα επινεφριδιο-υποφυσιακά βασεόφιλα κύτταρα εμφανίζονται στο έμβryo κατά την 8η εβδομάδα της κύησης και υποδηλώνουν την παρουσία σημαντικών συγκεντρώσεων φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH). Αρχέγονες επινεφριδιακές δομές εμφανίζονται την 4η εβδομάδα της κύησης, ενώ ο εμβρυϊκός επινεφριδιακός φλοιός αναπτύσσεται παράλληλα με την αδενούποψη. Μέσω μιας αμφίδρομης σχέσης, το έμβryo και ο πλακούντας δρουν αρμονικά για την παραγωγή στεροειδών ορμονών οι οποίες ελέγχουν την ενδομήτρια ανάπτυξη, την ωρίμανση των ζωτικών οργάνων και την ίδια τη διαδικασία του τοκετού.

### B. Πλακουντιακές εκκρίσεις

**Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη:** Η hCG ήταν η πρώτη πλακουντιακή πρωτεϊνική ορμόνη που περιγράφηκε. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με βιολογικές και ανοσολογικές ομοιότητες με την ωχρινότροπο ορμόνη (LH), που παράγεται από την υπόφυση. Παράγεται από την συγκυτιοτροφοβλάστη και εκκρίνεται από όλες τις μορφές τροφοβλαστικού ιστού, όπως η υδατιδώδης μύλη, το χοριοαδένωμα και το χοριοκαρκίνωμα. Όπως συμβαίνει με όλες τις γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες (LH, FSH, TSH), η hCG αποτελείται από 2 υπο-ομάδες, την α και τη β. Η α υπο-ομάδα είναι κοινή για όλες τις γλυκοπρωτεΐνες, ενώ η β αποδίδει την ειδικότητα της κάθε ορμόνης.

Η ανάπτυξη αντισωμάτων προς την β υπο-ομάδα της hCG τη διαφοροποιεί από την υποφυσιακή LH. Η hCG είναι ανιχνεύσιμη 9 ημέρες μετά τη μεσοκυκλική αιχμή της LH, η οποία συμβαίνει 8 ημέρες μετά την ωορρηξία και μία ημέρα μετά την εμφύτευση. Αυτή η αλληλουχία είναι πολύ χρήσιμη καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ανίχνευση της κύησης 11 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Η συγκέντρωση της hCG αυξάνεται εκθετικά μέχρι την 9η-11η εβδομάδα της κύησης, με μέσο χρόνο διπλασιασμού τις 1,3-2 ημέρες, φτάνει στο ανώτερο σημείο την 60η-90η ημέρα της κύησης και στη συνέχεια μειώνεται ως ένα σταθερό σημείο στο οποίο και διατηρείται ως τον τοκετό.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της hCG είναι 32-37 ώρες σε αντίθεση με τις περισσότερες πρωτεΐνες και στεροειδείς ορμόνες, των οποίων ο χρόνος ημίσειας ζωής μετράται σε λεπτά. Δομικά χαρακτηριστικά του μορίου της hCG επιτρέπουν την αλληλεπίδρασή του με τον υποδοχέα της TSH ενεργοποιώντας την αδενυλική κυκλάση που ρυθμίζει τη λειτουργία των θυροειδικών κυττάρων. Η ειδικότητα της hCG στη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης στον πλακούντα φαίνεται πως την καθιστά ρυθμιστικό παράγοντα σχετικά με την οργάνωση των κυττάρων της τροφοβλάστης.

**Ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπίνη:** Η hCS, γνωστή και ως πλακουντιακό γαλακτογόνο, είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη με ανοσολογικές και βιολογικές ομοιότητες με την αυξητική ορμόνη που παράγεται από την υπόφυση. Παράγεται από τη συγκυτιοτροφολάστη και ανιχνεύεται στον ορό και στα ούρα γυναικών με φυσιολογική αλλά και μύλη κύηση, ενώ εξαφανίζεται αμέσως μετά την υστεροτοκία ή την κένωση της μήτρας με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύεται στον ορό κατά την 1η ημέρα της λοχείας.

Η σωματοτροπική λειτουργία της hCS ανέρχεται σε 3%, υστερώντας της αυξητικής ορμόνης. In vitro, η hCS επάγει την ενσωμάτωση της θυμιδίνης στο DNA και ενισχύει τη δράση της αυξητικής ορμόνης και της ινσουλίνης. Μετράται σε mg/ml στην αρχόμενη κύηση, ενώ η συγκέντρωσή της αυξάνεται όσο το έμβρυο αναπτύσσεται και φτάνει στο ανώτερο σημείο την 4η εβδομάδα.

Η hCS αποτελεί την αυξητική ορμόνη της κύησης. Η in vivo δράση της hCS που δηλώνει την ομοιοτήτά της με την αυξητική ορμόνη καθώς και την αντι-ινσουλιδική της δράση επάγει την ελαττωμένη πρόσληψη γλυκόζης και τη διέγερση της απελευθέρωσης των λιπαρών οξέων, με παράλληλη ελάττωση της δράσης της ινσουλίνης.

**Πλακουντιακές πρωτεΐνες:** Οι κυριότερες πλακουντιακές πρωτεΐνες είναι οι 4 σχετιζόμενες με την κύηση πρωτεΐνες του πλάσματος PAPP-A, PAPP-B, PAPP-C και PAPP-D. Η πρωτεΐνη PAPP-D είναι η hCS. Οι πρωτεΐνες αυτές παράγονται από τον πλακούντα και/ή από τον φθαρτό. Ο ρόλος τους, εκτός της PAPP-D μένει να διευκρινιστεί. Η έρευνα εστιάζεται στην υπόθεση της συμμετοχής τους στην επιβίωση του εμβρύου ως 1αλλομόσχευμα1 στη διατήρηση του πηκτικού μηχανισμού και στη δράση του συμπληρώματος και στη διατήρηση του πλακούντα και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες in vitro σε knockout μοντέλα ποντικών έχουν δείξει πως η PAPP-A έχει ρόλο ρυθμιστή

της τοπικής βιοδιαθεσιμότητας του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με την ινσουλίνη.

## Γ. Εκκρίσεις εμβρυοπλακουντιακής μονάδας

Ο πλακούντας αποτελεί ένα ημιτελές στεροειδοπαραγωγό όργανο και η λειτουργία του εξαρτάται από πρόδρομες ουσίες μητρικής και εμβρυϊκής προέλευσης, διαμορφώνοντας έτσι μία πολύπλοκη λειτουργία εμβryo-μητρο-πλακουντιακή μονάδα. Στον ενήλικα, οι στεροειδοπαραγωγοί αδένες παράγουν προγεσταγόνα, οιστρογόνα και ανδρογόνα, ενώ στον πλακούντα η παραγωγή οιστρογόνων στηρίζεται σε πρόδρομες ουσίες που φθάνουν από τη μητρική και εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η παραγωγή προγεστερόνης προέρχεται από τη μητρική χοληστερόλη.

Η χοληστερόλη στον πλακούντα μετατρέπεται αρχικά σε πρεγνενολόνη και στη συνέχεια σε προγεστερόνη. Η ημερήσια παραγωγή προγεστερόνης φτάνει τα 250 mg στο τέλος της κύησης, ενώ τα κυκλοφορούντα επίπεδα είναι 130 mg/ml. Η κύρια πρόδρομη ουσία των οιστρογόνων του πλακούντα, που προέρχεται από τα ανδρογόνα του εμβρύου και της μητέρας, αποτελεί η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), η οποία προέρχεται από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια. Φθάνοντας στον πλακούντα, με την επίδραση της σουλφατάσης, μετατρέπεται σε ελεύθερη ασύζευκτη DHEA και στη συνέχεια σε ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη και τελικά σε οιστρόνη και 17β-οιστραδιόλη.

Η οιστριόλη είναι το κύριο οιστρογόνο της κύησης και αποτελεί το 90% των οιστρογόνων στα ούρα της εγκύου. Ο ρυθμός απέκκρισης αυξάνει με την πρόοδο της κύησης και ποικίλλει από 2 mg/24h στις 16 εβδομάδες μέχρι 35-40 mg/24h λίγο πριν τον τοκετό.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας αποτελεί όργανο μεταφοράς ουσιών μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου. Μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μεταφέρονται από τη μητέρα προς το έμβρυο, ενώ την αντίθετη πορεία ακολουθούν το CO<sub>2</sub> και άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού. Το εμβρυϊκό αίμα βρίσκεται στα τριχοειδή της χοριακής λάχνης ενώ το μητρικό αίμα παραμένει στο μεσολάχιο χώρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην υπάρχει άμεση επικοινωνία μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος. Αντ' αυτού, η αμφίδρομη επικοινωνία επιτυγχάνεται με τρό-

πους που επιτρέπουν ή επάγουν τη μεταφορά ουσιών μέσω της συγκυτιοτροφοβλάστης. Κατά περιπτώσεις, ο φραγμός αυτός δύναται να ραγεί με αποτέλεσμα εμβρυϊκά κύτταρα να εισέλθουν στη μητρική κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε χημειρισμό από την είσοδο αλλογενών εμβρυϊκών κυττάρων, όπως κύτταρα της τροφοβλάστης, στη μητρική κυκλοφορία. Εκτιμάται πως ανευρίσκονται 1-6 κύτταρα/ml μητρικού αίματος στο μέσον της κύησης, κάποια εκ των οποίων θεωρούνται “αθάνατα”. Αυτοάνοσα νοσήματα της μητέρας, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, μπορούν να προκληθούν από αυτό το φαινόμενο της χίμαιρας.

Η μεταφορά ουσιών διαμέσου του πλακούντα επιτυγχάνεται με 5 τρόπους:

**Απλή ή παθητική διάχυση:** Είναι η μέθοδος ανταλλαγής των αερίων ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) καθώς και απλών μορίων. Βασίζεται στο νόμο του Fick, κατά τον οποίο ο ρυθμός μεταφοράς εξαρτάται από τη διαφορά της συγκέντρωσης μιας ουσίας στο μητρικό και εμβρυϊκό πλάσμα, τη σταθερά διάχυσης της ουσίας και την ολική επιφάνεια διαμέσου της οποίας γίνεται η μεταφορά (μικρολάχνες των λειτουργικών χοριακών λαχνών). Επομένως γίνεται αντιληπτός ο τρόπος με τον οποίο οι διαταραχές στην αιμάτωση του πλακούντα προκαλούν εμβρυϊκή ιστική υποξία. Μέσω της απλής διάχυσης γίνεται επίσης η μεταφορά εξωγενών ουσιών, όπως φαρμάκων.

**Υποβοηθούμενη διάχυση:** Είναι ο κύριος τρόπος μεταφοράς της γλυκόζης, ουσία η οποία αποτελεί τη βασικότερη πηγή ενέργειας για το έμβρυο. Η γλυκόζη μεταφέρεται μέσω υποδοχέα που την εισάγει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με ταχύτερο ρυθμό από ότι προβλέπει η εξίσωση του Fick. Η ταχεία χρήση της γλυκόζης από τους αναπτυσσόμενους εμβρυϊκούς ιστούς καταδεικνύεται από το γεγονός ότι η συγκέντρωσή της στο εμβρυϊκό πλάσμα ανέρχεται στα 2/3 της αντίστοιχης συγκέντρωσης στη μητέρα.

**Ενεργητική διάχυση:** Με τον τρόπο αυτό πραγματοποιείται από τη μητέρα στο έμβρυο, μεταφορά ουσιών οι οποίες βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Τέτοιες ουσίες αποτελούν τα βασικά αμινοξέα και οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες, των οποίων η μεταφορά γίνεται μέσω ενεργητικών ενζυμικών μηχανισμών που καταναλώνουν ATP.

**Πινοκυττάρωση:** Με τη χρήση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, έχουν καταδειχθεί ψευδοποδοειδείς προσεκβολές στο συγκυτιοτροφοβλαστικό στρώμα, που εκτείνονται περιβάλλοντας μικρά ποσά μητρικού

πλάσματος. Η πινοκυττάρωση αποτελεί έναν ιδιαίτερο μηχανισμό μέσω του οποίου διέρχονται τον πλακουντιακό ηθμό διάφορες μακρομοριακές και σύνθετες ενώσεις, όπως μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια, ανοσοσφαιρίνες, σταγονίδια λίπους και ιοί.

**Διαρροές:** Κατά περιπτώσεις, η μεμβράνη του πλακούντα δύναται να υποστεί διασπάσεις, επιτρέποντας τη διόδο εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία, παρόλο που η κλίση της υδροστατικής πίεσης έχει κατεύθυνση από το έμβρυο προς τη μητέρα. Τέτοιες διασπάσεις πραγματοποιούνται κατά τον τοκετό, κατά την αποκόλληση του πλακούντα, σε προδρομικό πλακούντα, σε τραύμα, καθώς και κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής ή σε ενδομήτριο θάνατο. Με τον τρόπο αυτό γίνεται η ευαισθητοποίηση της μητέρας σε αντιγόνα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, όπως το αντιγόνο D σε περιπτώσεις Rhesus ισοανοσοποίησης.

## ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα φάρμακα αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ουσιών που μετακινούνται διαμέσου του πλακούντα από τη μητρική προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Με εξαίρεση μακρομοριακές ενώσεις όπως η ινσουλίνη και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, για τις οποίες ο μητροπλακουντιακός ηθμός δρα ως αληθής φραγμός, κάθε άλλη ουσία θα πρέπει να θεωρείται ότι, τουλάχιστον ως ένα ποσοστό, δύναται να εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Σε αυτές τις ουσίες συγκαταλέγονται εθιστικές τοξικές ουσίες όπως η αιθυλική αλκοόλη, η νικοτίνη και τα οπιοειδή. Τα φάρμακα μεταφέρονται μέσω παθητικής διάχυσης, η οποία εξαρτάται από ποικίλες φαρμακοδυναμικές, φαρμακοκινητικές και αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την κύηση. Ο ίδιος ο πλακούντας αποτελεί το όργανο μεταβολισμού των φαρμάκων, ενώ οι αιμοδυναμικές παράμετροι της εγκύου, όπως η αυξημένη καρδιακή παροχή και ο αυξημένος όγκος παλμού επιδρούν στη διέλευση των φαρμάκων από τον πλακούντα.

## ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας παίζει καίριο ρόλο στην προστασία του ανοσοποιητικά ανώριμου εμβρύου έναντι των παθολογικών στοιχείων που δυνητικά κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα, αποτελώντας το πρώτο όργανο με το

οποίο έρχονται σε επαφή οι πιθανοί εισβολείς. Οι μητρικές ανοσοσφαιρίνες IgG αποτελούν τα μοναδικά μόρια που διέρχονται τον πλακουντιακό ηθμό, προσδίδοντας στο έμβρυο παθητική ανοσία έναντι διαφόρων αντιγόνων. Παρόλα αυτά, ορισμένα παθογόνα περνούν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με κίνδυνο για το έμβρυο, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Αυτά συνοψίζονται με το αρκτικόλεξο TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, CMV, Hepatitis/HIV).

Η ανοσολογική σημασία του πλακούντα έγκειται στο γεγονός ότι επέρχεται ενός είδους τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία λαμβάνει χώρα κατά την κύηση. Με δεδομένο ότι τα αντιγόνα του εμβρύου είναι κατά το ήμισυ πατρικής προέλευσης (αλλοαντιγόνα), θα ήταν αναμενόμενη η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας έναντι αυτών των αντιγόνων. Κατά την κύηση όμως φαίνεται πως πραγματοποιείται μιας μορφής ανοσοτροποποίηση, η οποία λειτουργεί ως εμπόδιο στην απόρριψη του εμβρύου, δρώντας ευοδωτικά στη διατήρηση της κύησης. Η εν λόγω ανοσοτροποποίηση επιτυγχάνεται στο επίπεδο του πλακούντα, στο σημείο δηλαδή της εμβρυο-μητρικής επαφής.

Συντελεστές αυτής της ανοσοτροποποίησης αποτελούν τα τροφοβλαστικά κύτταρα και το ανοσολογικό μικροπεριβάλλον του φθαρτού. Βασικό ρόλο στη

διαδικασία διαδραματίζουν συγκεκριμένοι ισότυποι του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA-G και HLA-E), η δράση των κυττάρων φυσικών φονέων του φθαρτού (dNK-cells), το ισοζύγιο της Th1 κυτταροτοξικής και Th2 βοηθητικής ανοσίας καθώς και η ύπαρξη επιπρόσθετων ρυθμιστικών μηχανισμών (ρυθμιστικά T κύτταρα Treg, οξυγενάση της αίμης -OH-1). Τα αντιγόνα HLA-G και HLA-E έχουν τη μοναδική ιδιότητα να εκφράζονται μόνο στην επιφάνεια των τροφοβλαστικών κυττάρων, στο εμβρυϊκό ενδοθήλιο και στα κύτταρα του αμνιακού σάκου. Στους ίδιους ιστούς φαίνεται πως απουσιάζουν τα κλασσικά μόρια του MHC, των οποίων ο ρόλος είναι η διάκριση του “ιδίου” από το “ξένο” και η καταστροφή του “ξένου”. Τα dNK κύτταρα (CD56<sup>bright</sup>) έχουν διαφορετικό ανοσοφαινότυπο από τα κυτταροτοξικά κυκλοφορούντα NK κύτταρα (CD56<sup>dm</sup>). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αλληλεπίδραση των HLA-G και HLA-E με τα CD56<sup>bright</sup> NK κύτταρα να οδηγεί σε τροποποίηση του περιβάλλοντος ανοσίας στην εμβρυο-μητρική επιφάνεια επαφής σε διάφορες φάσεις της κύησης, συμβάλλοντας στη διεκπεραίωση καθεμίας από αυτές. Η αποτυχία λειτουργίας αυτής της ανοσοτροποποίησης αποτελεί το αίτιο για την πλειονότητα των καθ' έξιν αποβολών, οι οποίες δεν μπορούν να ερμηνευτούν με άλλους μηχανισμούς.