

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΜ.4, ΤΕΥΧ.3, ΣΕΛ. 123-131, 2007

**Ε. Αναστασάκης, Ν. Παπαντωνίου,  
Γ. Δασκαλάκης, Σ. Μεσογίτης,  
Α. Αντσακλής**

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

# Διερεύνηση του ρόλου του οξειδωτικού Stress σε επίτοκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η συσχέτιση της αυξημένης αντίστασης της μητροπλακουντικής μονάδας κατά την διακολπική Doppler υπερηχογραφία των μητριαίων αρτηριών, στο γενετικό υπερηχογραφικό έλεγχο που πραγματοποιείται στις 18-23 εβδομάδες κύησης, και βιοχημικών δεικτών όπως το ουρικό οξύ και το οξειδωτικό stress, με την εμφάνιση προεκλαμψίας και/ή εμβρύων υπολειπόμενης ανάπτυξης.

**Υλικό - Μέθοδος:** Προοπτική μελέτη επιτόκων με φυσιολογική μητροπλακουντική ροή (ομάδα ελέγχου) σε σύγκριση με γυναίκες όπου ανευρέθηκε αυξημένη αντίσταση στη μητροπλακουντική ροή κατά την Doppler υπερηχογραφία, αυξημένο PI ( $\geq 1.6$ ) ή/και αμφοτερόπλευρη πρόωμη διαστολική κομβίωση (bilateral early diastolic notches), στις μητριαίες αρτηρίες (ομάδα εξέτασης). Ο τρόπος ανίχνευσης του οξειδωτικού stress στην παρούσα μελέτη ήταν η μυλονική διαλδεύδη (malondialdehyde, MDA).

**Αποτελέσματα:** Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 64 γυναίκες μέσης ηλικίας 30,4 έτη (SD=4,9 έτη). 30 από τις επίτοκες (46,9%) είχαν μέση τιμή PI  $\geq 1,60$  (ομάδα εξέτασης).

**Συμπέρασμα:** Οι τιμές του οξειδωτικού stress ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των επιτόκων με μέσο PI πάνω από 1,6.

Αλληλογραφία:

Ε. Αναστασάκης  
Κουντουριώτου 14  
15235, Άνω Βριλήσσια, Αθήνα

Τηλ.: 210-8032236, 00447807622258

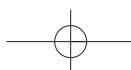
Fax: 210-8054928

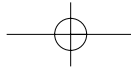
e-mail:

loufty28@yahoo.gr

Κατατέθηκε 30/07/2007

Έγινε δεκτή 17/9/2007





**Οι τιμές του ουρικού οξέος ήταν υψηλότερες στην ομάδα εξέτασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το συμπέρασμα αυτό χρήζει διερεύνησης για το εάν αυτή, η αυξημένου κινδύνου κατηγορία επιτόκων για εμφάνιση προεκλαμψίας, μπορεί να ωφεληθεί από τη χορήγηση φαρμακευτικής αντιοξειδωτικής αγωγής.**

Λέξεις - κλειδιά: Doppler, προεκλαμψία, μητριάιες αρτηρίες, οξειδωτικό stress

### Εισαγωγή

Ο όγκος του αίματος αυξάνεται στην κύηση κατά 40-50% σε σχέση με εκείνο της μη εγκύου. Ο όγκος παλμού αυξάνεται προοδευτικά μέχρι 30-40%, ενώ παρατηρείται περιφερική αγγειοδιαστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης, λόγω ελάττωσης των περιφερικών αντιστάσεων των αγγείων. Πολλοί από τους παράγοντες που ρυθμίζουν την αγγειακή αντίσταση μεταβάλλονται στη διάρκεια της κύησης και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί αύξηση της αντίστασης των αγγείων με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης. Πολλοί αγγειοδιασταλτικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί, ενώ υπάρχουν και αρκετές ενδείξεις για τον ρόλο των ελεύθερων ριζών οξυγόνου.<sup>1-2</sup> Τα υπεροξειδωτικά ανιόντα αδρανοποιούν ταχέως τον μυοχαλαρωτικό παράγοντα που εκκρίνεται από το ενδοθήλιο, μονοξειδίου του αζώτου (NO), ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν την κυκλοοξυγενάση, ώστε να αναστέλλεται η δράση της ενδοθηλιακής προέλευσης συνθετάσης της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>). Επίσης τα αυξημένα επίπεδα των λιπιδικών υπεροξειδίων ευνοούν την παραγωγή θρομβοξαίνης A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) από τα αιμοπετάλια.<sup>2</sup> Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε σημαντική βλάβη του ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα η μητροπλακουντική σύναψη να αδυνατεί να αντισταθμίσει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.<sup>1</sup>

Ως προεκλαμψία χαρακτηρίζεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (συστολική ΑΠ ≥ 140 mm Hg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mm Hg), συνοδευόμενη από πρωτοεμφανιζόμενη λευκωματουρία (>300 mg/ 24 ώρες).<sup>3</sup> Η συχνότητα της υπολογίζεται σε 4-5%.<sup>2</sup>

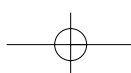
Το ερέθισμα για τη δημιουργία της προε-

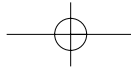
κλαμψίας δεν είναι ξεκάθαρο. Αρχικά, η διαταραχή στο μηχανισμό διείσδυσης της τροφοβλάστης στις ελικοειδείς αρτηρίες, οι οποίες εξακολουθούν να παρουσιάζουν αρχιτεκτονική δομή όμοια με εκείνης της μη εγκύου και συνεπώς να μην διαστέλλονται<sup>2</sup>, οδηγεί σε αυξημένες αντιστάσεις της μητροπλακουντικής μονάδας, και σε ταυτόχρονη μείωση της μητροπλακουντικής ροής που μπορεί να ανιχνευθεί μη επεμβατικά με Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών περί τις 23 εβδομάδες της κύησης.<sup>4-6</sup> Τέτοιες διαταραχές στη μητριάια κυκλοφορία σχετίζονται επίσης με υπολειπόμενη ανάπτυξη των εμβρύων (IUGR).

Η μείωση της μητροπλακουντικής ροής πιστεύεται ότι εκλύει προεκλαμπτικούς παράγοντες στη μητρική κυκλοφορία που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.<sup>7</sup> Τέλος, σε ασθενείς με προεκλαμψία έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού stress.<sup>7-9</sup>

Σκοπό της μελέτης αποτελεί η συσχέτιση της αυξημένης αντίστασης της μητροπλακουντικής μονάδας κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών και του οξειδωτικού stress με την εμφάνιση προεκλαμψίας και/ή εμβρύων υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR). Η αποκρυπτογράφηση των παθολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στη προεκλαμψία, έχει ως απώτερο στόχο τη δυνητική αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω αντιοξειδωτικής αγωγής και την ανεύρεση ομάδας ασθενών η οποία θα μπορούσε να ωφεληθεί από την μακροχρόνια αντιοξειδωτική αγωγή.

### Υλικό - Μέθοδος



**Πίνακας 1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού**

	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
ουρικό οξύ	3,5	0,6	2,1	5,1
οξειδωτικό stress	1,5	0,6	0,8	3,8
PI (δεξιά)	1,4	0,4	0,6	2,3
PI (αριστερά)	1,4	0,5	0,6	2,3
Μέση τιμή PI	1,4	0,4	0,6	2,1

Μελετήθηκαν προοπτικά επίτοκες με φυσιολογική μητροπλακουντική ροή (ομάδα ελέγχου) οι οποίες συγκρίθηκαν με επίτοκες όπου ανευρέθηκε αυξημένη αντίσταση στη μητροπλακουντική ροή (ομάδα εξέτασης) κατά την Doppler υπερηχογραφία, αυξημένο PI ή/και αμφοτερόπλευρη πρόωμη διαστολική κομβίωση (bilateral early diastolic notches), στις μητριάιες αρτηρίες. Αυτός ο υπό εξέταση πληθυσμός θεωρείται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας ή/και υπολειπόμενης ανάπτυξης εμβρύου. Επίτοκες με ιστορικό υπέρτασης, προεκλαμψίας, καθέξιν αποβολές, γέννηση εμβρύου υπολειπόμενης ανάπτυξης σε προηγούμενη κύηση καθώς και εκείνες με παθολογία κύησης εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Σε όλες τις επίτοκες που υποβάλλονται σε γεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο στις 20-23 εβδομάδες κύησης, πραγματοποιείται εξέταση των μητριάιων αρτηριών διακολπικά με τη χρήση Doppler υπερηχογραφίας. Οι επίτοκες οι οποίες εμφάνισαν μέσο  $PI > 95$ η θέση, αποτέλεσαν την ομάδα εξέτασης. Παλαιότερες μελέτες<sup>5-6</sup> εντόπισαν την 95η θέση να αντι-

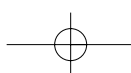
στοιχεί σε  $PI \geq 1,6$  ή/και αμφοτερόπλευρη πρόωμη διαστολική κομβίωση (bilateral early diastolic notches). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με εκείνα των επιτόκων με φυσιολογική ροή κατά την Doppler υπερηχογραφία οι οποίες αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

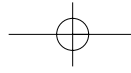
Η μελέτη είναι προοπτική και αφορά τη διερεύνηση του οξειδωτικού stress. Ο τρόπος ανίχνευσης του οξειδωτικού stress στην παρούσα μελέτη, είναι η μυλονική διαλδεΐδη (malondialdehyde, MDA). Τα επίπεδα του MDA μετρήθηκαν στο εργαστήριο της Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν για την πιθανή συσχέτιση τους με την εμφάνιση προεκλαμψίας και υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν το  $\chi^2$  και το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση συσχετισμένων ποσοστών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mc Nemar. Επιπλέον, έγινε έλεγχος για το αν οι ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή σύμφωνα με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των τιμών μια συνεχούς μεταβλητής στα επίπεδα μια ποιοτικής με δυο

**Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των κύσεων του υπό εξέταση πληθυσμού**

	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Εβδομάδα κύησης	38,3	2,0	34,0	41,0
Βάρος νεογνού	3007,2	710,1	1400,0	3900,0
Μεταβολή στο δείκτη μάζας σώματος της εγκύου	2,4	1,2	0,0	5,3
% Μεταβολή στο δείκτη μάζας σώματος της εγκύου	10,3	5,3	0,0	24,0



**Πίνακας 3:** Συσχέτιση των υπό μελέτη παραγόντων με την ύπαρξη μέσου  $PI \geq 1,6$ .

	Μέσο $PI \geq 1,6$						
	όχι (ομάδα ελέγχου)			ναι (ομάδα εξέτασης)			P Student' s t-test
	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Διάμεση τιμή	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Διάμεση τιμή	
ουρικό οξύ	3,5	0,6	3,4	3,5	0,7	3,7	0,814
οξειδωτικό stress	1,3	0,4	1,2	1,6	0,7	1,6	0,005*
PI (δεξιά)	1,1	0,3	1,0	1,7	0,3	1,8	<0,001
PI (αριστερά)	1,1	0,3	1,0	1,8	0,3	1,7	<0,001

\* Mann-Whitney test

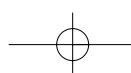
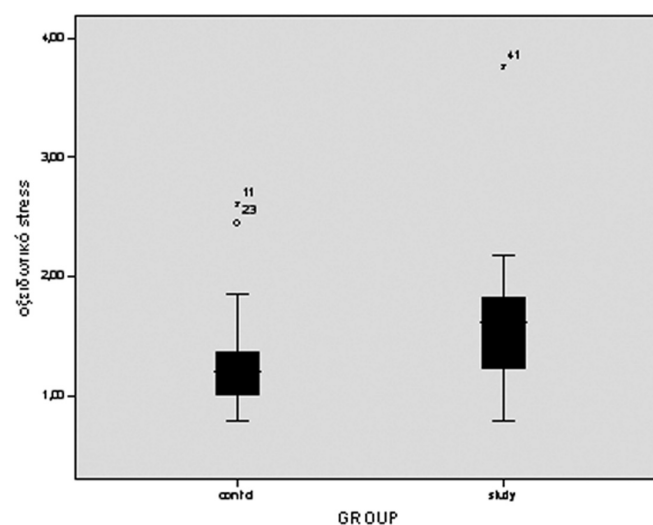
κατηγορίες χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος Student' s t- test και ο μη παραμετρικός Mann-Whitney test. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα Stata (version 6.0).

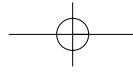
#### Αποτελέσματα

Το υλικό της μελέτης αποτελούν 64 γυναίκες μέσης ηλικίας 30,4 έτη (SD=4,9 έτη). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των μετρήσεων σε αυτές τις γυναίκες παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τριάντα από τις επίτοκες (46,9%) είχαν μέση τιμή  $PI \geq 1,60$  και αποτέλεσαν την ομάδα εξέτασης (study group). Επιπλέον χα-

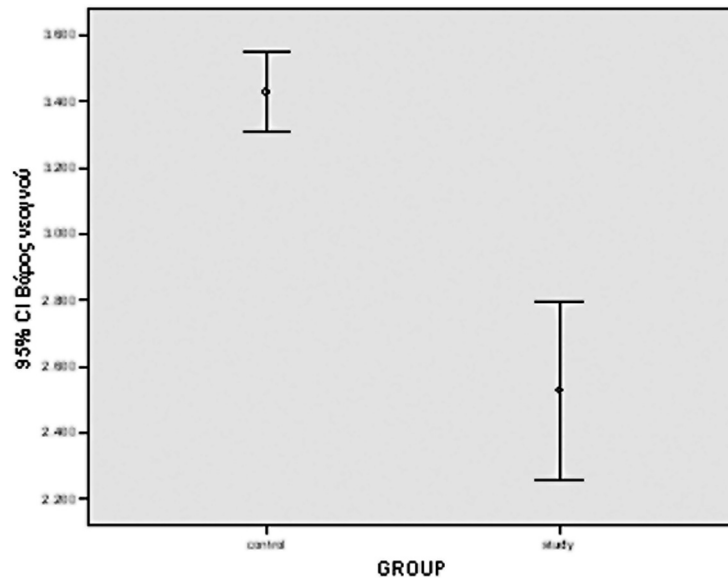
ρακτηριστικά αυτών των κυήσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Σε 57,8% από τις επίτοκες καταγράφηκε πρώιμη διαστολική κομβίωση αριστερά ή/και δεξιά κατά την Doppler υπερηχογραφία. Το 9,4% των επίτοκων εμφάνισε προεκλαμψία και το 15,6% έμβρυα υπολειπόμενης ανάπτυξης.

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των μετρήσεων του ουρικού οξέος, οξειδωτικού stress και  $PI$  ανάλογα με το αν το μέσο  $PI$  είναι πάνω από 1,6 παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι υψηλότερες τιμές  $PI$  καταγράφηκαν σε αυτές τις επίτοκες με μέσο  $PI$  πάνω από 1,6. Οι τιμές του οξειδωτικού stress αλλά όχι και του ουρικού οξέος είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες

**Γράφημα 1:** Επίπεδα του οξειδωτικού stress ανάλογα με το αν το μέσο  $PI$  είναι πάνω από 1,6.



ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΜ.4, ΤΕΥΧ.3, ΣΕΛ. 123-131, 2007

**Γράφημα 2:** Απεικόνιση του βάρους νεογνού ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6

όταν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6 ( $p < 0,001$ ).

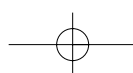
Ακολουθεί γραφική απεικόνιση (θηκόγραμμα) των επιπέδων οξειδωτικού stress ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6 στο γράφημα 1. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές της εβδομάδας κύησης, του βάρους του νεογνού και της μεταβολής στο δείκτη

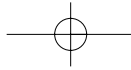
μάζας σώματος της εγκύου ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6. Η εβδομάδα κύησης και το βάρος νεογνού ήταν σημαντικά μικρότερα στις επίτοκες με μέσο PI πάνω από 1,6. Ακολουθεί γραφική απεικόνιση του βάρους νεογνού ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6 (γράφημα 2). Τα ποσοστά των επιτόκων που παρουσίασαν πρόωμη δια-

**Πίνακας 4:** Χαρακτηριστικά των κνήσεων ανάλογα με αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6

	Μέσο PI $\geq 1,6$						
	όχι (ομάδα ελέγχου)			ναι (ομάδα εξέτασης)			P Student's t-test
	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Διάμεση τιμή	Μέση τιμή	Τυπ. Απόκλιση	Διάμεση τιμή	
Εβδομάδα κύησης	39,2	1,1	39,5	37,3	2,3	38,0	0,001*
Βάρος νεογνού <sub>(γρ.)</sub>	3430,0	346,4	3470,0	2528,0	715,4	2680,0	<0,001
Ηλικία εγκύου (εβδ. κύησης)	31,3	4,6	31,5	29,5	5,1	31,0	0,142
Μεταβολή στο δείκτη μάζας σώματος της εγκύου	2,2	1,2	1,9	2,6	1,1	2,4	0,209
% Μεταβολή στο δείκτη μάζας σώματος της εγκύου	9,6	5,5	8,9	11,0	4,9	10,5	0,307

\* Mann-Whitney test



**Πίνακας 5: Επίτοκες με πρώιμη διαστολική κομβίωση ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι άνω του 1,6**

		Μέσο PI $\geq 1,6$				P $\chi^2$ test
		όχι (ομάδα ελέγχου)		ναι (ομάδα εξέτασης)		
		N	%	N	%	
Κομβίωση (δεξιά)	όχι	26	72,2	10	27,8	0,001
	ναι	8	28,6	20	71,4	
Κομβίωση (αριστερά)	όχι	27	87,1	4	12,9	<0,001
	ναι	7	21,2	26	78,8	
Κομβίωση (δεξιά ή αριστερά)	όχι	25	92,6	2	7,4	<0,001
	ναι	9	24,3	28	75,7	

στολική κομβίωση, κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών, ανάλογα με το αν το μέσο PI είναι πάνω από 1,6 συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Οι επίτοκες με πρώιμη διαστολική κομβίωση αριστερά ή δεξιά κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά PI  $\geq 1,6$ . Στο γράφημα 3 απεικονίζονται γραφικά οι επίτοκες με μέσο PI άνω του 1,6 ανάλογα με την παρουσία πρώιμης διαστολικής κομβίωσης (δεξιά ή αριστερά). Τέλος, η διεκπεραίωση τοκετού στην ομάδα εξέτασης και στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την παρουσία προεκλαμψίας και IUGR νεογνού συνοψίζονται στον πίνακα 6. Οι επίτοκες που γέννησαν μέσω καισαρικής τομής στη μελέτη μας, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό καταγραφής PI  $>1,6$  κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών, ενώ όλες οι επίτοκες με IUGR νεογνό ή με προεκλαμψία χαρακτηρίζονται από μέσο PI άνω του 1,6.

### Συμπεράσματα

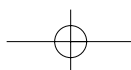
Το οξειδωτικό stress αποτελεί την πλεονάζουσα παρουσία οξειδωτικών ανιόντων έναντι των φυσικών αντιοξειδωτικών του οργανισμού.<sup>10</sup> Έχει ενοχοποιηθεί στην παθοφυσιολογία της αρτηριοσκληρώσεως, του καρκίνου, της προεκλαμψίας, καθώς και σε άλλες νόσους.<sup>11</sup> Έχει παρατηρηθεί ότι οι δείκτες του οξειδωτικού stress είναι αυξημένοι σε επίτοκες με προεκλαμψία, στον πλακούντα στο

φθαρτό αλλά και σε άλλους ιστούς.<sup>12</sup> Η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού stress καθώς και η μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.<sup>7-9</sup> Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει τα επίπεδα του οξειδωτικού stress με σκοπό την αποκρυστογράφιση της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας.

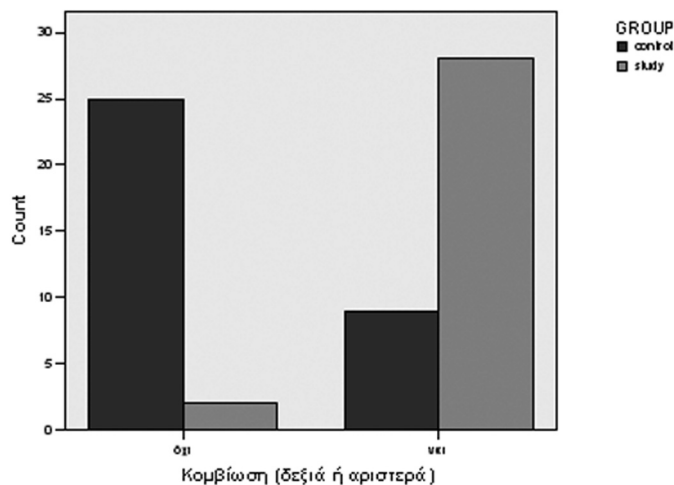
Ο Ozan και συν<sup>13</sup> αφού συνέκριναν την αντιοξειδωτική άμυνα και τις κυματομορφές κατά την Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών σε μη έγκυες γυναίκες παρατήρησαν κατά 72% υπολειπόμενη αντι-οξειδωτική άμυνα στις γυναίκες που είχαν εκδηλώσει προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση.

Ο Parra και συν<sup>14</sup> μελέτησαν το οξειδωτικό stress του πλάσματος (F2-ισοπροστανία) και τον δείκτη PI κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών. Στα αποτελέσματα της μελέτης τους, έγινε σύγκριση των επιτόκων υψηλού και χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας. Από τη μελέτη προέκυψε ότι το οξειδωτικό stress ήταν αυξημένο κατά 22% στις επίτοκες που αργότερα εμφάνισαν προεκλαμψία και οριακά αυξημένο μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της υπό εξέτασης ομάδας. Η Chappel και συν<sup>15</sup>, κατέγραψαν ότι η οξείδωση των λιπιδίων και το οξειδωτικό stress ήταν αυξημένα σε επίτοκες που εκδήλωσαν προεκλαμψία.

Αν και αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο του οξειδωτικού stress στην παθοφυσιολογία



**Γράφημα 3:** Γραφική απεικόνιση του αριθμού των επιτόκων με μέσο PI άνω του 1,6 ανάλογα με τη παρουσία πρώιμης διαστολικής κομβίωσης (δεξιά ή αριστερά).



λογία της προεκλαμψίας, άλλες αναφορές απέτυχαν να εντοπίσουν σημαντικές διαφορές σε δείκτες του οξειδωτικού stress.<sup>16</sup> Επιπρόσθετα, μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που εξέτασε το πιθανό όφελος χορήγησης βιταμίνης C και E σε επίτοκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας απέτυχε να δείξει ωφέλεια από τη χορήγηση αυτών των βιταμινών.<sup>17</sup> Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του υπό εξέταση πληθυσμού είχε συμπεριληφθεί στη μελέτη βάσει του κλινικού ιστορικού και μόλις το 4% βάσει των αποτελεσμάτων της Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών. Προοπτική τυχαioποιημένη μελέτη που εξέτασε το αποτέλεσμα

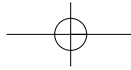
της χορήγησης βιταμινών C και E σε επίτοκες χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας απέτυχε να επιδείξει όφελος από τη χορήγηση αυτών των βιταμινών στο γενικό πληθυσμό.<sup>18</sup> Τέλος, η μόνη μετα-ανάλυση μελετών που εξέτασε την επίδραση της χορήγησης των βιταμινών C και E σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει τεκμηριωμένο όφελος από τη συστηματική χορήγηση αυτών των βιταμινών στην εγκυμοσύνη.<sup>19</sup>

Συμπερασματικά, οι τιμές του οξειδωτικού stress ήταν σημαντικά υψηλότερες όταν το μέσο PI ήταν πάνω από 1,6 κατά την διακολπική Doppler υπερηχογραφία των μητριάων

**Πίνακας 6:** Διεκπεραίωση τοκετού στην ομάδα εξέτασης και στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την παρουσία προεκλαμψίας και IUGR νεογνού.

		Μέσο PI $\geq$ 1,6				
		όχι (ομάδα ελέγχου)		ναι (ομάδα εξέτασης)		
		N	%	N	%	P $\chi^2$ test
Τοκετός	Κολπικός	29	67,4	14	32,6	0,001
	Καισαρική τομή	5	23,8	16	76,2	
IUGR	όχι	34	63,0	20	37,0	<0,001*
	ναι	0	0,0	10	100,0	
Προεκλαμψία	όχι	34	58,6	24	41,4	0,008*
	ναι	0	0,0	6	100,0	

\*Fisher's exact test



αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Οι τιμές του ουρικού οξέος ήταν υψηλότερες στην ομάδα ελέγχου, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνητών για τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού stress στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας.<sup>15, 20</sup> Το συμπέρασμα αυτό χρήζει διερεύνησης για το εάν αυτή, η αυξημένου κινδύνου κατηγορία επιτόκων για εμφάνιση προεκλαμψίας, μπορεί να ωφεληθεί από φαρμακευτική αντιοξειδωτική αγωγή. Αναμένουμε ακόμα τα συμπεράσματα μελέτης που είναι σε εξέλιξη στις ΗΠΑ από το NICHD/NHBL, με πληθυσμό 10.000 άτομα, και αφορά την προφυλακτική χορήγηση αντιοξειδωτικών σε επίτοκες χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας.<sup>21</sup> Τα αποτελέσματα αναμένεται να ανακοινωθούν το 2008, και εάν η χορήγηση των αντιοξειδωτικών σκευασμάτων αποδειχθεί επωφελής, η μελέτη αυτή θα αποτελέσει ορόσημο για την πρόληψη της προεκλαμψίας.

### Assessment of the role of oxidative stress in high risk pregnant women for development of pre-eclampsia

**E. Anastasakis, N. Papantoniou, G. Daskalakis, S. Mesogitis, A. Antsaklis.**

First Department of Obstetrics and Gynaecology, Alexandra Maternity Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Correspondence: Eleftherios Anastasakis  
14 Kountouriotou street  
152 35, Ano Vrilissia, Athens, Greece  
Tel: +30 6944697762,  
+447807622258  
Fax: +30 210 8054928  
E-mail: loufty28@yahoo.gr

### Summary

**Aim:** The purpose of this study was to evaluate the possible relationship between increased resistance at the transvaginal Doppler assessment of the uterine arteries during the detailed scan at 18-23 gestational weeks and biochemical markers as the uric acid and oxidative stress with the development of pre-eclampsia and/or IUGR infants.

**Material and method:** This was a prospective study of pregnant women with normal uteroplacental flow (control group) in comparison to women with increased resistance during the transvaginal assessment of the uterine arteries, namely increased PI ( $\geq 1.6$ ) or/and bilateral early diastolic notches (study group). The oxidative stress marker in this study was the plasma levels of malondialdehyde (MDA).

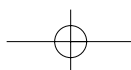
**Results:** 64 pregnant women with mean age γυναίκες of 30,4 years (SD=4,9 years). 30 of these women had a mean PI >1,60 (study group).

**Conclusion:** The oxidative stress values, but not the uric acid values were significantly higher statistically when the mean PI was above 1.6. Whether antioxidant supplementation in women identified to be at high risk for pre-eclampsia is effective in reducing the incidence of the disease remains to be established.

**Key words:** Doppler, pre-eclampsia, uterine artery, oxidative stress

### Βιβλιογραφία

1. Zeeman CG, Dekker GA. Pathogenesis of pre-eclampsia: A hypothesis. Clin Obstet Gynecol 1992; 35:317.
2. VanWijk M, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. Cardiovascular Research 2000;47:38-48.
3. Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on





- Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-445.
4. Albaige G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 week's gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64
  5. Papageorgiou A.T, Yu C.K.H, Pantis G, et al. Multicenter screening for pre - eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:441-449.
  6. Yu C.K.H, Smith G.C.S, Papageorgiou A.T, Cacho A.M, Nicolaides K.H. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429-436.
  7. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.
  8. Sikkema JM, Van Rijn BB, Franx A, et al. Placental superoxide is increased in pre-eclampsia. *Placenta* 2001;22:304-08.
  9. Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1999;64:121-127.
  10. Palan PR, Michail MS, Romney SL. Placental and serum levels of carotenoids in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):459-62.
  11. Zhang C, Williams MA, Sanchez SE, King IB, et al. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols, in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol* 2001;153(6):572-80.
  12. Sharma JB, Mittal S. Oxidative stress and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Today* 2004;9:551-4.
  13. Ozan H, Icol Y, Kimya Y, Cengiz C, Ediz B. Plasma anti-oxidant status and lipid profile in non-gravida women with a history of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28(5):274-9.
  14. Parra M, Rodrigo R, Barjia P, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1486-91.
  15. Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.
  16. Regan CL, Levine RJ, Baird DD, et al. No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(3):572-8.
  17. Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-control trial. *Lancet* 2006;367:1145-1154.
  18. Rumbold A, Crowther C, Haslam R, et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:1796-806.
  19. Polyzos N, Mauri D, Tsappi M, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(3):202-6.
  20. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, et al. Oxidative stress and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 94:23-27.
  21. Roberts JM, Speer P. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24(6):5564-75.