

Sikiön erytropoietiinin tuotanto lisääntyy hapenpuutteessa

Erytropoietiini (EPO) säätelee punasolujen muodostusta aikuisilla, vastasyntyneillä ja sikiöillä. EPOa ei ole varastoituneena kudoksiin, joten plasmassa vallitsevat pitoisuudet kuvastavat sen synteesi- ja eliminoitumisnopeutta. Hypoksia stimuloi voimakkaasti EPO:n synteesiä. EPO ei läpäise istukkaa, joten sikiön plasman suurentuneet pitoisuudet viittaavat hapenpuutteeseen. Lapsiveden pitoisuudet korreloivat hyvin sikiön plasmassa vallitseviin. Lapsiveden EPO-pitoisuuksien määrittämistä onkin ruvettu käyttämään riskiraskauksissa sikiön kroonisen hapenpuutteen diagnosointiin. Viimeaikaiset kokeelliset ja kliiniset tutkimukset ovat paljastaneet EPOlla olevan myös aivojen neuroneja suojaava vaikutus. Tässä katsauksessa esitetään hypoteesi, jonka mukaan hapenpuutteen aiheuttaman EPO-synteesin huomattavan lisääntymisen tarkoituksena onkin suojata sikiön aivoja. On mahdollista, että EPO-synteesin lisääntyminen hapenpuutteen vaikutuksesta tapahtuu istukassa.

Sata vuotta sitten ranskalaiset tutkijat osoittivat kaniineilla, että veressä on tekijä – »hemopoietiini» – joka stimuloi punasolujen muodostusta (Carnot ja Deflandre 1906). Myöhemmin havaittiin, että anemiassa ja hypoksiassa plasmaan erittyy erythropoieesia stimuloivaa tekijää, jolle suomalaiset tutkijat E. Bonsdorff ja E. Jalavisto (1948) antoivat nimen erytropoietiini (EPO). Miyake ym. (1977) eristivät aneemisten lapamatopotilaiden virtsasta puhdasta EPOa, jonka molekyyli rakenne selvitettiin vuonna 1985 (Jacobs ym. 1985, Lin ym. 1985). Tämä vuorostaan johti EPO-geenin ja EPO-reseptorin kloonaukseen sekä rekombinantti-EPO:n valmistukseen.

Ihmisen EPO on glykoproteiinihormoni, joka on muodostunut 166 aminohaposta ja jonka molekyyli paino on 34 000 daltonia. Molekyylin aminohappojärjestys poikkeaa huomattavasti muiden kasvutekijöiden rakenteesta. Aikuisella EPO syntetisoituu munuaisten peritubulaar-

isissa interstitiaalisissa soluissa. Sikiökaudella sitä muodostuu aluksi ruskuaispussissa ja myöhemmin sikiön maksassa, josta synteesi siirtyy raskauden edetessä sikiön munuaisiin (Zanjani ym. 1974, Moritz ym. 1997). Täysiaikaisessa sikiössä EPO:n pääasiallinen synteesi paikka on normaalisti munuaisissa, mutta hypoksiassa sitä syntetisoituu myös muualla.

EPOa ei varastoidu kudoksiin, minkä vuoksi plasman EPO-pitoisuus kuvastaa sen synteesi- ja eliminoitumisnopeuksia. Aikuisilla ja vastasyntyneillä EPO:n puoliintumisaika veressä on 2–4 tuntia (Ruth ym. 1990, Jelkmann 1992). Puoliintumisaikaa sikiön veressä ei tunneta. EPO on aikuisella, vastasyntyneellä ja sikiöllä punasolujen muodostusta säätelevä hormoni (Zanjani ja Ascensao 1989, Jelkmann 1992). Se ei läpäise istukkaa äidin puolelta sikiöön eikä sikiön puolelta äitiin (Widness ym. 1995), minkä vuoksi sikiön plasman suurentuneet EPO-pitoisuudet viittaavat sikiön subkrooniseen tai krooniseen hypoksiaan.

Sikiön plasman EPO-pitoisuus

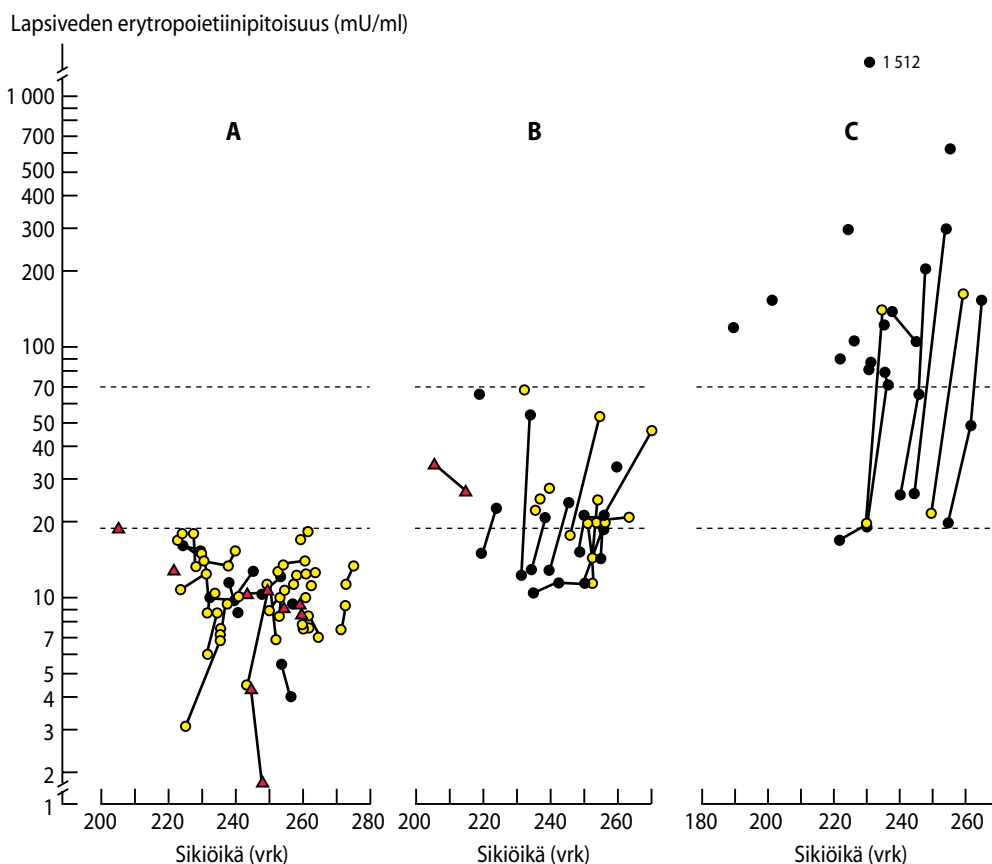
Lampaalla ja rotalla on osoitettu, että kestää 2–3 tuntia hypoksian alkamisesta, ennen kuin sikiön plasman EPO-pitoisuus alkaa suurentua (Zanjani ym. 1974, Widness ym. 1986). Aikuisella ihmisellä veren EPO-pitoisuus alkaa kasvaa noin 90 minuutin kuluttua hypoksian alkamisesta – sitä nopeammin, mitä huomattavampi hypoksia on kyseessä (Eckardt ym. 1989). Useita vuorokausia kestävässä lievässä hypoksiassa lampaan sikiön plasman EPO-pitoisuus suurenee ensin selvästi mutta pienenee sen jälkeen tasolle, joka on jonkin verran korkeampi kuin ennen hypoksiaa vallinnut (Kitanaka ym. 1989). Täysiaikaisten normaaliraskauksien jälkeisissä alatiesynnytyksissä napaseerumin EPO-pitoisuus on suurempi kuin elektiiivisesti keisarileikkauksella synnytettyjen lasten EPO-pitoisuus (Widness ym. 1984). Tämä viittaa siihen, että kohdun synnytyssupistukset aiheuttavat normaalissakin raskaudessa kudoshypoksiaa, joka riittää stimuloimaan EPO:n synteisiä sikiössä. Äidin säännöllinen liikunta raskauden viimeisten viikkojen aikana ei lisää sikiön EPO-pitoisuuksia (Clapp ym. 1995), mikä osoittaa, että ainakin terveillä äideillä melko rasittavakaan liikunta ei vaikuta haitallisesti sikiön hapensaantiin.

Norjalainen Finne (1966) osoitti ensimmäisenä napaplasman ja lapsiveden suurentuneita EPO-pitoisuuksia pre-eklampsiaa tai diabetesta sairastavien raskauksissa. Hän käytti EPO-pitoisuuksien mittaamisessa hiiren »bioassayta», johon tarvittiin useita millilitroja näytettä yhtä määrittystä varten. Myöhemmin kehitettiin RIA-menetelmä, jolla voitiin määrittää EPO-pitoisuus 0,2 ml:n näytteestä (Garcia ym. 1982). Sikiön suurentuneita EPO-pitoisuuksia on mitattu patologisissa raskauksissa, joissa sikiölle voi kehittyä kroonista hapenpuutetta. Näitä ovat mm. diabeetikkojen, pre-eklampsiaa sairastavien ja Rh-immunisoituneiden äitien raskaudet sekä raskaudet, joissa sikiön kasvu on hidastunut (Teramo ym. 1987, Voutilainen ym. 1989, Snijders ym. 1993, Jazayeri ym. 1999).

Lapsiveden EPO-pitoisuus

Lapsiveden pitoisuus korreloituu erittäin hyvin samanaikaiseen napaplasman EPO-pitoisuuteen ennen synnytyssupistusten alkamista sekä normaaleissa että patologisissa raskauksissa (Teramo ym. 1987 ja 2004a, Voutilainen ym. 1989, Westgren ym. 1995). Siten on mahdollista seurata sikiön plasman EPO-pitoisuuksia mittaamalla toistuvasti lapsiveden pitoisuuksia. Myös lampaalla lapsiveden EPO-pitoisuus korreloituu sikiön plasman pitoisuuksiin (Brace ym. 2006). Napaplasman ja lapsiveden EPO-pitoisuuksien korrelaatiot eivät eroa toisistaan tapauksissa, joissa lapsivesinäyte on otettu yksi tai kaksi vuorokautta ennen lapsen syntymää verrattuna vastaavaan korrelaatioon otettaessa näytteet yhtä aikaa keisarileikkauksessa. Sen sijaan juuri ennen synnytyssupistusten alkamista määritetyt lapsiveden ja napaplasman EPO-pitoisuudet lapsen syntymän aikana eivät korreloidu alatiesynnytyksissä (Teramo ym. 1987). Tällä on merkitystä käytettäessä lapsiveden tai napaplasman EPO-pitoisuuksia kohdunsisäisen hypoksian tutkimuksissa. Plasman pitoisuus on keskimäärin 2,6 kertaa suurempi kuin samanaikainen lapsiveden EPO-pitoisuus (Teramo ym. 1987).

Ei tiedetä tarkasti, miten EPOa erittyy lapsiveteen. Lampaalla sikiökälvot mahdollisesti erittävät EPOa suoraan lapsiveteen (Kim ym. 2001b). Sitä erittyy myös sikiön virtsaan, mutta tämä ei riitä selittämään lapsivedestä mitattuja suuria EPO-pitoisuuksia patologisissa raskauksissa. Lapsiveden EPO-pitoisuus kasvaa nopeasti pre-eklampsia- ja raskaushypertensiopotilaiden hapenpuutteesta kärsivillä sikiöillä (kuva 1). Samanlaisia eksponentiaalisesti suurenevia lapsiveden pitoisuuksia on todettu diabeetikkojen (Teramo ym. 2004a) ja Rh-immunisoituneiden äitien raskauksissa (Voutilainen ym. 1989). Alatiesynnytyksissä kalvojen puhkeamisen jälkeen on todettu, että EPO-pitoisuus alkaa kasvaa lapsivedessä kuuden tunnin kuluttua synnytyssupistusten alkamisesta (Clapp ym. 1995). Rotilla EPO-pitoisuus alkaa suureta hypoksiassa kuusi tuntia myöhemmin lapsivedessä kuin sikiön seerumissa (Kakuya ym. 1997). Hypoksian jälkeen EPO-pitoisuus palautuu normaaliksi



KUVA 1. Lapsiveden erythropoietiiniipitoisuus 75:llä pre-eklampsia- ja raskaushypertensiopotilaalla (logaritminen asteikko) (Teramo ym. 2004b). A) Pieni (normaali) pitoisuus (alle 20,0 mU/ml, alempi katkoviiva). B) Lievästi suurentunut pitoisuus (20,0–71,0 mU/ml). C) Suuri pitoisuus (yli 71,0 mU/ml, ylempi katkoviiva). Samassa tapauksessa otettujen lapsivesinäytteiden arvot on yhdistetty viivalla. Kaikki lapset synnytetään keisarileikkauksella ennen synnytyssupistusten alkamista.

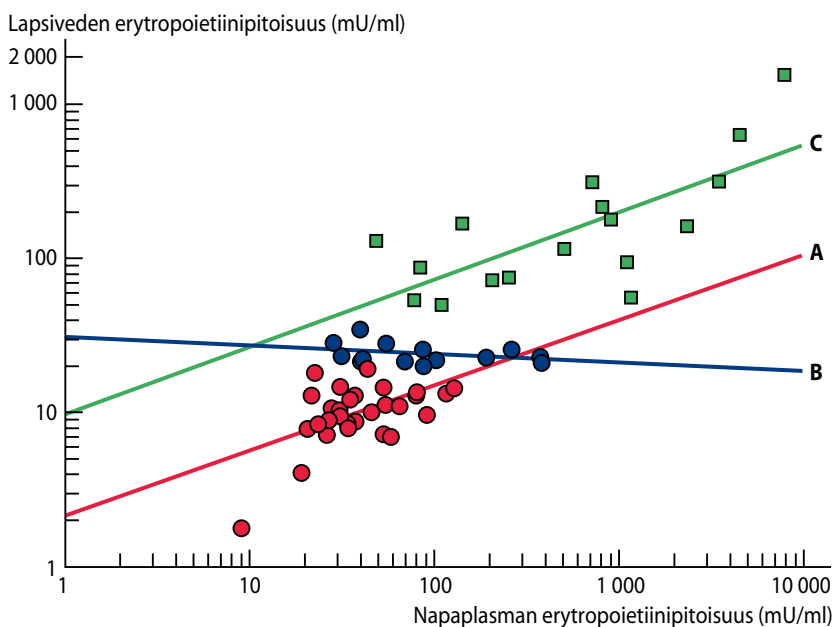
Avoimet ympyrät (○) viittaavat 31 tapaukseen, joissa lapsi syntyi elektiivisellä keisarileikkauksella, ja kolmiot (▲) yhdeksään tapaukseen, joissa tehtiin kiireellinen keisarileikkaus äidin tilan vuoksi ja mustat ympyrät (●) 35 tapaukseen, joissa tehtiin kiireellinen keisarileikkaus sikiön uhkaavan asfyksian takia. Erythropoietiiniarvot eivät olleet kliinikkojen tiedossa.

12–48 tunnin kuluessa sikiön seerumissa, mutta lapsivedessä tätä muutosta ei tapahdu. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että pitoisuus alkaa kasvaa lapsivedessä hypoksian seurauksena useita tunteja myöhemmin kuin sikiön plasmasa. Tätä tukee myös havainto, että sikiön lapsiveden EPO-pitoisuudet korreloituvat hyvin naplasman pitoisuuksiin sekä normaaleilla (pienillä) että suurilla (yli 50,0 mU/ml) EPO-pitoisuuksilla (kuva 2). Sen sijaan lapsiveden lievästi suurentuneet pitoisuudet eivät korreloidu lainkaan naplasman pitoisuuksien kanssa, koska naplasman EPO-pitoisuudet alkavat todennä-

köisesti kasvaa useita tunteja ennen lapsiveden EPO-pitoisuuksien suurenemista. Tällä on merkitystä käytettäessä lapsiveden EPO-pitoisuuksia kliinisesti sikiön hypoksian toteamisessa.

Onko lapsiveden EPO-määrityksistä kliinistä hyötyä?

Sikiön plasman EPO-pitoisuus alkaa suurentua hapenpuutteen seurauksena riippumatta hapenpuutteen etiologiasta. Sikiöstä on mahdollista ottaa napaverinäyte jo 20. raskausviikosta alkaen, mutta tämä toimenpide vaatii huomatta-



KUVA 2. Lapsiveden erytropoietiiniipitoisuus korreloituu pre-eklampsia- ja raskaushypertensiopotilalla samanaikaisesti määritettyyn napaplasman erytropoietiiniipitoisuuteen lapsiveden pienissä (punaiset ympyrät, $r = 0,87$, $p < 0,0001$, $n = 28$) ja suurissa pitoisuuksissa (vihreät neliöt, $r = 0,86$, $p < 0,0001$, $n = 17$), mutta ei lievästi suurentuneissa (mustat ympyrät, $r = -0,10$, $n = 13$).

vaa kokemusta ja siihen liittyy myös komplikaatioiskeitä. Sikiön veren EPO-pitoisuutta voidaan seurata mittaamalla lapsiveden EPO-pitoisuus. Vaikka lapsivesipunktio on invasiivinen toimenpide, se on erittäin turvallinen äidin ja lapsen kannalta kun se tehdään ohuella neulalla (läpimitta 0,7 mm) kaikukuvausohjauksessa. Nykyisin EPO:n määrittäminen on yksinkertaista. Esimerkiksi immunologisella kemiluminesenssimenetelmällä vastaus saadaan neljässä tunnissa.

Lapsiveden suuret EPO-pitoisuudet (yli 60 mU/ml) ennustavat vastasyntyneen komplikaatioita sekä tyyppin 1 diabetespotilailla että pre-eklampsiapotilailla (taulukko) (Teramo ym. 2004a, b). Lapsista, joiden lapsiveden EPO-pitoisuus on ollut yli 60 mU/ml kahden päivän aikana ennen syntymistä, 30–50 % on joutunut erilaisten komplikaatioiden seurauksena vastasyntyneiden teho-osastolle tarkkailuun ja hoitoon. Nämä lapset ovat olleet myös merkittävästi asidoottisempia syntyessään kuin ne lapset, joiden lapsiveden EPO-pitoisuus on ollut nor-

maali. Ainoastaan 8–10 % lapsista on joutunut tehohoitoon, kun lapsiveden EPO-pitoisuus on ollut normaali näissä patologisissa raskauksissa. Lapsiveden EPO-pitoisuus näyttäisi varoitavan kroonisesta hapenpuutteesta aikaisemmin kuin sikiön sykemuutokset patologisissa raskauksissa (Husari ym. 1998, Teramo ym. 2004a). Varsinkin diabetesta sairastavien raskauksissa tapahtuu edelleen odottamattomia sikiökuolemia raskauden lopussa (Lauenborg ym. 2003). Diabeetikkojen sikiökuolemaa edeltää lähes aina krooninen hapenpuute, jonka toteamisessa lapsiveden EPO-pitoisuuden määrittämisestä näyttää olevan selvästi kliinistä hyötyä (Teramo ym. 2004a).

Koska sikiön EPO-pitoisuus alkaa suurentua hapenpuutteen seurauksena riippumatta hapenpuutteen etiologiasta, sikiön mahdollisesta subkroonisesta tai kroonisesta hapenpuutteesta saadaan käsitys mittaamalla lapsiveden EPO-pitoisuus. Diabeteksen ja pre-eklampsian lisäksi sikiön erytroblastositaudin aiheuttama anemia, sikiön kasvun hidastuminen ja toistuvat

TAULUKKO. Napavaltimoveren pH- ja verikaasuarterit, sikiön suhteellinen syntymäpaino ja vastasyntyneen komplikaatioita tapauksissa, joissa lapsiveden erytropoietiini-pitoisuus on ollut pieni (normaali) tai suuri tyyppin 1 diabeetikkojen (Teramo ym. 2004a) sekä pre-eklampsia- ja raskaushypertensiopotilaiden (Teramo ym. 2004b) raskauksissa. Kaikki lapset syntyivät keisarileikkauksella ennen synnytyssupistusten alkamista. Tulokset on ilmaistu mediaaneina (suluissa vaihteluväli) tai taajuuksina.

	Tyyppin 1 diabeetikot		Pre-eklampsiapotilaat	
	Pieni EPO-arvo (n = 76)	Suuri EPO-arvo (n = 21)	Pieni EPO-arvo (n = 38)	Suuri EPO-arvo (n = 18)
Lapsiveden EPO-pitoisuus (mU/ml)	10,0 (2,0–13,4)	153,0 (66,0–1975)	10,4 (1,8–19,1)	144,5 (74,1–1 512)
Gestaatioikä (vrk)	259 (212–275)	254 (212–271)	253 (205–275)	233 ¹ (188–263)
Suhteellinen syntymäpaino (SD)	+1,3 (–2,5...+6,8)	+2,8 ³ (–1,4...+6,5)	–1,6 (–4,1...+2,1)	–3,3 ² (–4,8...–0,3)
Napavaltimoveren pH	7,26 (7,12–7,32)	7,19 ⁴ (7,06–7,26)	7,31 (7,19–7,39)	7,23 ⁴ (7,09–7,28)
Napavaltimoveren pO ₂ (kPa)	2,4 (1,1–4,2)	1,3 ⁴ (0,4–3,5)	2,2 (1,3–4,1)	1,6 ³ (0,5–3,3)
Napavaltimoveren emäsyylimäärä (mEq/l)	–1,4 (–8,3...+4,4)	–2,5 ⁴ (–9,6...0,0)	–1,8 (–9,4...+3,4)	–4,0 ³ (–8,9...–1,9)
Pienin verengluukoosiarvo (mmol/l)	2,6 (1,0–4,2)	1,8 ⁴ (0,4–3,2)	2,3 (0,5–3,7)	1,0 ⁴ (0,2–2,5)
Kardiomyopatia (%:ssa tapauksista)	2,6	28,6 ⁴	–	–
Teho-osastohoidossa (% tapauksista)	10,5	28,6 ¹	7,9	50,0 ³

¹p = 0,03

²p < 0,01

³p < 0,001

⁴p < 0,0001

vaikeasti tulkittavat sikiön sykemuutokset ovat tiloja, joissa lapsiveden EPO-pitoisuuden mittaamisesta on ollut kliinistä hyötyä. Jos lapsiveden EPO-pitoisuus on normaali, raskautta voidaan yleensä jatkaa ja tarvittaessa uusia lapsiveden EPO-määritys 4–7 päivän kuluttua.

Tutkimalla lapsiveden EPO-pitoisuutta sikiön kuoleman jälkeen voidaan selvittää, johtuiko kuolema akuutista tai kroonisesta hapenpuutteesta (Teramo ym. 2002). EPO-pitoisuus pienee hitaasti lineaarisesti inkuboitessa lapsivettä in vitro 37 °C:ssa (Schmidt ym 2004). Tästä seuraa, että lapsiveden EPO-pitoisuus on aina suurempi sikiön kuolinhetkellä kuin myöhemmin näytteenottohetkellä. Jos lapsiveden EPO-

pitoisuus on patologisen suuri sikiön kuoleman jälkeen, voidaan olettaa, että kuolemaa edelsi vähintään usean tunnin kestänyt hapenpuute. Tästä tiedosta saattaa olla hyötyä myöhemmissä raskauksissa, koska kroonisen hapenpuutteen syy voi toistua.

Sikiön EPO-pitoisuus perinataalisten komplikaatioiden patogeneesin selittäjänä

Mittaamalla napaplasman tai lapsiveden EPO-pitoisuuksia voidaan selvittää erilaisten raskaus- ja sikiökomplikaatioiden patogeneesiä. Itsestään käynnistyneissä yliaikaisissa synnytyksissä napaplasman EPO-pitoisuus on sitä suurempi mitä

myöhemmin lasketun ajan jälkeen synnytys tapahtuu (Jazayeri ym. 1998). Tämä vahvistaa käsitystä, että ainakin osassa raskauksista istukka alkaa degeneroitua 40 raskausviikon jälkeen. Siten sikiön voinnin huolellinen seuranta yliaikaisissa raskauksissa on aiheellista. Mekoniumin erittymistä lapsiveteen (vihreä lapsivesi) ennen synnytyksen alkamista on pidetty epäluotettavana kohdunsisäisen hapenpuutteen oireena. Useat tutkimukset ovat kuitenkin todenneet, että näissä tapauksissa myös sikiön EPO-pitoisuus on usein koholla, mikä osoittaa että ainakin osa näistä lapsista on kärsinyt kroonista hapenpuutetta kohdussa (Manchanda ym. 1999, Jazayeri ym. 2000).

Sekä kroonisesti suurentunut veren insuliinipitoisuus että pitkään vallitseva veren suuri glukoosipitoisuus aiheuttavat lampaan sikiössä hapenpuutetta ja lisäävät selvästi sikiön veren EPO-pitoisuuksia (Carson ym. 1980, Phillips ym. 1982). Samansuuntaisia tuloksia on saatu tyypin 1 diabetespotilaiden raskauksissa. Lähellä synnytystä määritetty äidin HbA_{1c} -arvo korreloituu merkittävästi sikiön EPO-pitoisuuksiin (Widness ym. 1990, Teramo ym. 2004a), eli mitä huonompi äidin glukoositasapaino on raskauden lopussa, sitä suurempi on mahdollisuus, että lapselle kehittyi kohdussa krooninen hapenpuute. Widness ym. (1990) osoittivat myös, että sikiön insuliinipitoisuus korreloituu napaplasman EPO-pitoisuuteen. Siten sekä sikiön suuri glukoosipitoisuus että hyperinsulinismi aiheuttavat itsenäisesti sikiössä kroonista hapenpuutetta, joka voi lopulta johtaa sikiön kuolemaan.

Pre-eklampsiaa istukan vajaatoiminta aiheuttaa usein sikiön kasvun hidastumista. Näissä raskauksissa suhteellinen syntymäpaino korreloituu kääntäen lapsiveden EPO-pitoisuuteen (Teramo ym. 2004b). Mitä enemmän

lapsen kasvu hidastuu, sitä suuremmaksi lapsiveden EPO-pitoisuus kasvaa kroonisen hapenpuutteen merkinä. Tyypin 1 diabetesta sairastavien synnyttävien lapsista yli 30 % on makrosomia (suhteellinen syntymäpaino yli 2,0 SD normaaliväestön syntymäpainon keskiarvosta). Omassa tutkimuksessa tyypin 1 diabeetikkojen suhteellinen syntymäpaino korreloitui lapsiveden EPO-pitoisuuteen U:n muotoisesti (Teramo ym. 2004a). Suhteellisen syntymäpainon ollessa alle $-0,6$ SD, korrelaatio oli negatiivinen, mutta sen ollessa yli $+1,0$ SD korrelaatio oli positiivinen. Kun suhteellinen syntymäpaino oli $-0,6$ SD:n ja $+1,0$ SD:n välissä, korrelaatio ei ollut lainkaan. Tämä uusi havainto viittaa mm. siihen, että diabeetikkoäitien vastasyntyneiden lasten kasvu on hidastunut, jos suhteellinen syntymäpaino on alle $-0,6$ SD, mutta kiihtynyt, jos suhteellinen syntymäpaino on yli $+1,0$ SD. Molemmissa ryhmissä sikiötä uhkaa krooninen hapenpuute.

Sikiön mukautuminen krooniseen hapenpuutteeseen

Sikiön kudosten happeutumisen riippuu äidin riittävästä hapensaannista, istukan kyvystä luo-

YDINASIA T

- Kudoshypoksia stimuloi erytropoietiinin (EPO) synteesiä myös sikiössä riippumatta hypoksian etiologiasta.
- Lapsiveden normaali ja suuri EPO-pitoisuus korreloituvat hyvin sikiön plasman EPO-pitoisuuksiin.
- Lapsiveden EPO-pitoisuuksia voidaan käyttää riskiraskauksissa sikiön kroonisen hapenpuutteen diagnosointiin.
- Kokeelliset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että EPOlla on myös aivojen neuroneja suojaava vaikutus.
- Tutkimuksissa tulee selvittää, lisääntyykö sikiön EPO-synteesi aivojen suojelemiseksi hapenpuutteessa ja voidaanko EPOa käyttää sikiön vakavan hapenpuutteen hoitoon.

vuttaa happea sikiön verenkiertoon, sikiön veren punasolujen määrästä ja sikiön kudosten verenvirtauksesta. Sikiön verenkierto mukautuu krooniseen hapenpuutteeseen vähentämällä verenvirtausta sikiölle vähemmän tärkeisiin elimiin, jotta aivojen, sydämen ja maksan verenvirtaukset säilyisivät mahdollisimman kauan hyvinä. Tämä ilmenee esimerkiksi istukan kroonisessa vajaa-toiminnassa sikiön kasvun epäsymmetrisenä hidastumisena, jossa pään (= aivojen) kasvu hidastuu vähemmän kuin vartalon kasvu.

Verenkierron muutokset eivät ole kuitenkaan ainoa keino, jolla sikiö sopeutuu krooniseen hapenpuutteeseen. EPO säätelee myös sikiössä punasolujen muodostusta. Sikiön maksassa ja munuaisissa syntetisoitunut EPO kulkeutuu veren mukana luuytimeen ja muihin verta muodostaviin kudoksiin ja stimuloi punasolujen esiasteiden muodostumista (Snijders ym. 1993). Sikiön plasman ja lapsiveden EPO-pitoisuudet korreloituvat negatiivisesti sikiön veren hemoglobiinipitoisuuteen (Voutilainen ym. 1989, Moya ym. 1993). On väitetty, että gestatioiältään nuoret sikiöt eivät kykene syntetisoimaan EPOa yhtä voimakkaasti kuin kypsemmät sikiöt (Moya ym. 1993). Omat tutkimuksemme eivät kuitenkaan tue tätä väitettä. Totesimme, että Rh-immunisoituneiden äitien alle ja yli 27 raskausviikon ikäisten sikiöiden lapsiveden EPO-pitoisuudet korreloituivat samalla tavoin sikiön napaveren hemoglobiinipitoisuuteen (K. Teramo ym. julkaisematon havainto). Vaikka useat sikiöt olivat erittäin anemisia (hemoglobiinipitoisuuden mediaani napaveressä 98 g/l, vaihteluväli 11–159 g/l), lapsiveden EPO-pitoisuus ei näissä tapauksissa kasvanut kovin suureksi (mediaani 11,7 mU/ml, vaihteluväli 2,8–42,0 mU/ml). Kuitenkin tiedämme, että vaikeassa erythroblastositaudissa hyvin nuortenkin sikiöiden EPO-tuotanto lisääntyy huomattavasti vaikeassa hapenpuutteessa (Voutilainen ym. 1989). Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että hitaasti kehittyvässä sikiön hemolyyttisessä anemiassa sikiö säätelee punasolujen muodostusta pienillä EPO-pitoisuuksien muutoksilla, mutta huomattavassa hypoksiassa sikiön EPO-tuotanto lisääntyy nopeasti mahdollisesti aivojen ja muiden tärkeiden elimien suojelemiseksi hypoksian aiheuttamilta vaurioilta.

EPO:n erityksen sääteley

Vasta muutama vuosi sitten on opittu ymmärtämään, että kudosten happeutumisen sääteley tapahtuu paikallisesti kudoksissa eikä esimerkiksi sentraalisesti. Transkriptiotekijä HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) toimii välittäjänä useissa kudosten hapensaannin ylläpitoon tarvittavissa prosesseissa (Wenger 2002). Normoksiassa HIF-1 hajoaa entsyymaattisesti inaktiiviseen muotoon, mutta hypoksiassa se aktivoituu ja alkaa stimuloida mm. kasvutekijöiden EPO:n ja endoteelikasvutekijän (VEGF) synteesiä (Marti 2004). EPO ja sen reseptori ekspressoituvat aivojen gliasoluissa, neuroneissa ja endoteelisoluissa (Marti 2004). Kokeelliset ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että EPOlla on aivojen neuroneja voimakkaasti suojaava vaikutus (Sakanaka ym. 1998, Sirén ym. 2001, Ehrenreich ym. 2004). Hypoksia näyttää stimuloivan aivojen omaa EPO-tuotantoa, joka siten toimii vastavaikuttajana hypoksian haitallisille vaikutuksille aivoissa. Tämän endogeenisen EPO:n suojavaikutuksen lisäksi myös eksogeenisesti annetulla EPOlla on aivoja suojaava vaikutus. Ehrenreich ym. (2004) osoittivat, että parenteraalisesti ihmisen rekombinantti-EPOa (rhuEPO) saaneet aivohalvauspotilaat toipuivat huomattavasti paremmin kuin lumelääkettä saaneet. Tämä tutkimus osoittaa myös, että eksogeenisesti annettu EPO kulkeutuu veri-aivoesteen läpi pitoisuuksina, jotka suojaavat aivojen neuroneja. Parenteraalisesti annettu rhuEPO kulkeutuu jo kahdessa tunnissa lampaan sikiön veri-aivoesteen läpi pitoisuuksina, joilla on aivoja suojaava vaikutus (Juul ym. 2004). Tois-taiseksi ei ole kuitenkaan julkaistu tutkimuksia eksogeenisen EPO:n mahdollisesti sikiön aivoja suojaavasta vaikutuksesta.

Lampaan sikiöllä EPO:n synteesi tapahtuu loppuraskaudessa normaalissa happeutumistilanteessa ensisijaisesti munuaisissa (Davis ym. 2003). Lampaalla EPOa ja sen reseptoria on osoitettu olevan myös istukan korionvilluksissa (Kim ym. 2001a). Davis ym. (2003) osoittivat että sikiön hypoksiassa istukka alkaa muodostaa huomattavia määriä EPOa. Nämä tutkijat arvioivat, että istukka muodostaa EPOa hy-

poksiassa noin 28 000 mU/min, mikä on noin 20-kertainen määrä verrattuna samanaikaisesti mitattuun sikiön munuaisten EPO-synteesiin. Kliinisissä tutkimuksissa todetut lapsiveden EPO-pitoisuuksien nopeat suurenemiset sikiön hypoksiassa (kuva 1) (Teramo ym. 2004a) sopivat hypoteesiin, että hypoksiassa sikiön EPO-synteesi lisääntyy nopeasti aivojen suojelemiseksi hapenpuutteen aiheuttamilta vaurioilta. Istukka on erityisen sopiva lisääntyneen EPO-synteesin paikka, koska siitä palaava hapettunut veri ohjautuu sunttien kautta sikiön aorttaan ja aivoihin. Toistaiseksi ei ole kuitenkaan selvitetty ihmisen istukan kykyä syntetisoida EPOa.

Lopuksi

Sikiön EPO-synteesi lisääntyy hapenpuutteen seurauksena riippumatta hapenpuutteen etiolo-

giasta, mikä näkyy sekä sikiön veren että lapsiveden EPO-pitoisuuksien suurenemisena. Lapsiveden EPO-pitoisuuden määrittämistä on ruvettu käyttämään kliinisesti sikiön kroonisen hapenpuutteen diagnosointiin riskiraskauksissa.

Uudet havainnot EPO:n aivojen neuroneja suojaavasta vaikutuksesta ovat muuttaneet käsityksiä EPO:n lisääntyneen synteesin merkityksestä. Alustavat kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että huomattavasti lisääntynyt EPO-synteesi tapahtuu ensisijaisesti istukassa. Tulevien tutkimusten tehtäviä on mm. selvittää, lisääntyykö sikiön EPO-synteesi aivojen suojelemiseksi hapenpuutteen haitallisilta vaikutuksilta, tapahtuuko lisääntynyt synteesi istukassa myös ihmisellä ja parantaako eksogeenisesti annettu EPO lapsen ennustetta kohdunsisäisessä hypoksiassa.

Kirjallisuutta

- Bonsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytes. *Acta Physiol Scand* 1948;16:150-70.
- Brace RA, Cheung CY, Davis LE, Harding R, Widness JA. Sources of amniotic fluid erythropoietin during normoxia and hypoxia in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:246-54.
- Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoïétique du serum au cours de la régénération du sang. *C R Acad Sci Paris* 1906;143:384-6.
- Carson BS, Phillips AF, Simmons MA, Battaglia FC, Meschia G. The effects of sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation in the ovine fetus. *Pediatr Res* 1980;14:147-5.
- Clapp JF, Little KD, Appleby-Wineberg SK, Widness JA. The effect of regular maternal exercise on erythropoietin in cord blood and amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1445-51.
- Davis LE, Widness JA, Brace RA. Renal and placental secretion of erythropoietin during anemia or hypoxia in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1764-70.
- Eckardt K-U, Boutellier U, Kurtz M, Schopen M, Koller EA, Bauer C. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;66:1785-8.
- Ehrenreich H, Aust C, Krampe H, ym. Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metab Brain Dis* 2004;19:195-206.
- Finne PH. Erythropoietin levels in cord blood as an indicator of intrauterine hypoxia. *Acta Paediatr Scand* 1966;55:478-89.
- Garcia JF, Ebbe SN, Hollander L, Cutting HO, Miller ME, Cronkite EP. Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Lab Clin Med* 1982;99:624-35.
- Husari M, Markkanen H, Puttonen H, Teramo K. Lapsiveden erythropoietiinipitoisuus normaaleissa ja patologisissa raskauksissa. *Duodecim* 1998;114:2315-21.
- Jacobs LO, Shoemaker C, Rudersdorf R, ym. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-10.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Elevated umbilical cord plasma erythropoietin levels in prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998;92:61-3.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Fetal erythropoietin levels in growth-restricted and appropriately grown neonates with and without abnormal fetal heart rate tracings: a comparison with cord blood gases and Apgar scores. *J Perinatol* 1999;19:255-9.
- Jazayeri A, Politz L, Tsibris JC, Queen T, Spellacy WN. Fetal erythropoietin levels in pregnancies complicated by meconium passage: does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:188-90.
- Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992;72:449-89.
- Juul SE, McPherson RJ, Farrell FX, Joffiffe L, Ness DJ, Gleason CA. Erythropoietin concentrations in cerebrospinal fluid of nonhuman primates and fetal sheep following high-dose recombinant erythropoietin. *Biol Neonate* 2004;85:138-44.
- Kakuya F, Shirai M, Takase M, Ishii N, Okuno A. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in fetal rats. *Biol Neonate* 1997;72:118-24.
- Kim MJ, Bogic L, Cheung CY, Brace RA. Placental expression of erythropoietin mRNA, protein and receptor in sheep. *Placenta* 2001;22:484-9a.
- Kim MJ, Bogic L, Cheung CY, Brace RA. Expression of erythropoietin mRNA, protein and receptor in ovine fetal membranes. *Placenta* 2001;22:846-51b.
- Kitanaka T, Alonso JG, Gilbert RD, Siu BL, Clemons GK, Longo LD. Fetal responses to long-term hypoxemia in sheep. *Am J Physiol* 1989;256:R1348-54.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, ym. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1385-9.
- Lin F-K, Suggs S, Lin C-H, ym. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:7580-4.
- Manchanda R, Vora M, Gruslin A. Influence of postdatism and meconium on fetal erythropoietin. *J Perinatol* 1999;19:479-82.
- Marti HH. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J Exp Biol* 2004;207:3233-42.
- Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-64.
- Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol* 1997;273:R1829-44.
- Moya FR, Grannum PAT, Widness JA, ym. Erythropoietin in human fetuses with immune hemolytic anemia and hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1993;82:85-91.
- Phillips AF, Widness JA, Garcia JF, Raye JR, Schwartz R. Erythropoietin in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;170:42-7.
- Ruth V, Widness JA, Clemons G, Raivio KO. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990;116:950-4.
- Sakanaka M, Wen T, Matsuda S, ym. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:4635-40.

- Schmidt NM, Schmidt RA, Teramo KA, Widness JA. Endogenous and recombinant erythropoietin levels decline in human amniotic fluid and fetal plasma in vitro at 37 degrees Celsius. *J Perinatol* 2004;24:218–22.
- Sirén A-L, Fratelli M, Brines M, ym. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:4044–9.
- Snijders RJM, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:615–9.
- Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:710–6.
- Teramo KA, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid erythropoietin concentrations differentiate between acute and chronic causes of fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:245–51.
- Teramo K, Kari MA, Eronen M, Markkanen H, Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47:1695–1703(a).
- Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *J Perinat Med* 2004;32:240–7(b).
- Voutilainen P, Widness JA, Clemons GK, Schwartz R, Teramo KA. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:429–34.
- Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB* 2002;16:1151–62.
- Westgren M, Ek S, Remberger M, Ringden O, Stangenberg M. Cytokine in fetal blood and amniotic fluid in Rh-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;86:209–13.
- Widness JA, Clemons GK, Garcia JF, Oh W, Schwartz R. Increased immunoreactive erythropoietin in cord serum after labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:194–7.
- Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, ym. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986;20:15–9.
- Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, ym. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990;33:378–83.
- Widness JA, Schmidt RL, Sawyer ST. Erythropoietin transplacental passage. Review of animal studies. *J Perinat Med* 1995;23:61–70.
- Zanjani ED, Peterson EN, Gordon AS, Wasserman LR. Erythropoietin production in the fetus: role of kidney and maternal anemia. *J Lab Clin Med* 1974;83:281–7.
- Zanjani ED, Ascensao JL. Erythropoietin. *Transfusion* 1989;29:47–57.

KARI TERAMO, professori, senioritutkija
kari.teramo@hus.fi
HUS:n naistenklinikka
PL 140, 00029 HUS