

Παθογενετικοί παράγοντες στις επανειλημμένες  
αποβολές

Διπλωματική Εργασία Μεταπτυχιακών  
Σπουδών (ΔΜΣ) στην «ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ  
ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ» 2018-19

ΝΙΚΟΣ ΔΗΜ ΠΕΤΡΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΣΤΟ ΠΑΤΕΡΑ ΜΟΥ ,ΠΑΝΤΑ ΗΘΕΛΑ ΝΑ ΤΟΥ ΜΟΙΑΣΩ...

Ο όρος «καθ' ἑξιν αποβολές» ισχύει για γυναίκες με ιστορικό τριών η περισσότερων αυτομάτων αποβολών 1<sup>ου</sup> τρίμηνου κύησης και παρατηρείται στο 1% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.

Δύο ή περισσότερες αποβολές κλινικών κυήσεων (ASRM 2012)

Τρεις ή περισσότερες αποβολές 1ου τριμήνου ή 1 ή περισσότερες αποβολές 2ου τριμήνου (RCOG 2011)

Τρεις ή περισσότερες αποβολές < 14 εβδομάδες κύησης (**CNGOF**-French national college of obstetricians and gynecologists 2016)

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (50%) η έρευνα, συμπεριλαμβανομένης της υστεροσαλπιγγογραφίας, και κυστεοσκόπησης, της χρωματοσωμικής και ορμονικής ανάλυσης και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αποβαίνει άκαρπη.

Υπάρχει ήδη σωρεία ενδείξεων ότι η επίκτητη θρομβοφιλία της μητέρας, κυρίως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, σχετίζεται με τις καθ' ἑξίν αποβολές. Όμως, η ετερογένεια της παθολογίας του πλακούντα σε τέτοιες περιπτώσεις και το γεγονός ότι η θρόμβωση στα αγγεία του πλακούντα σε τέτοιες περιπτώσεις και το γεγονός ότι θρόμβωση στα αγγεία του πλακούντα είναι συχνό εύρημα, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (15%), καταδεικνύει ότι εμπλέκονται και άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στο ίδιο αποτέλεσμα.

Επίκτητες ή γενετικές αιτίες συχνά αλληλοδιαπλέκονται και συγγενείς θρομβοφιλίες (φορείς του παράγοντα V Leiden, ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και S και της αντιθρομβίνης, μετάλλαξη της προθρομβίνης G/A 20210, Υπερομοκυστειναιμία κ.α.) σχετίζονται επίσης με αυξημένα ποσοστά απώλειας της κύησης στο πρώτο τρίμηνο.

Αυτό καθίσταται εμφανέστερο σε περισσότερο προχωρημένα στάδια της κύησης ( 20<sup>η</sup> εβδομάδα), οπότε ο κίνδυνος IUGR, προεκλαμψίας, ενδομητρίου θανάτου και πρόωρης αποκόλλησης του κανονικά προσφυόμενου πλακούντα τριπλασιάζεται.

Γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών έχουν πιθανότητα τελειόμηνης κύησης που δεν υπερβαίνει το 60-70%. Το ποσοστό αυτό μειώνεται δραματικά παρουσία θρομβοφιλίας.

Στην καθημερινή πράξη η αντιμετώπιση των γυναικών αυτών εμφανίζεται περίπλοκη και συχνά αναχρονιστική. Η ανοσοθεραπεία και η δημιουργία αντιπατρικών αντισωμάτων μετά τον «εμβολιασμό» των γυναικών αυτών με λευκά αιμοσφαίρια του συζύγου υπήρξαν δημοφιλή από δετίας και πλέον, όμως έχουν εγκαταλειφτεί και δεν θεωρείται ότι κατέχουν οποιαδήποτε θέση στην αναπαραγωγή. Σε αρκετές χώρες της Ευρώπης μάλιστα αντενδείκνυται επίσημα εν όψει των πιθανών επιπλοκών όπως είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις και η μετάδοση συγκεκριμένων παθήσεων, ενώ παράλληλα έχουν ακόμα κατηγορηθεί και για πιθανές αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα.

Ασθενείς με «καθ' ἑξιν αποβολές» έχουν αντιμετωπίσει επιτυχώς με ασπιρίνη και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, η θεραπεία όμως αυτή περιορίστηκε μόνο σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ερυθηματώδη λύκο, που αντιπροσωπεύουν μόνο το 15% του συνόλου. Πάρα τη δραματική αύξηση στην εντόπιση διαφόρων μορφών θρομβοφιλίας και άλλων παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες πρώιμες αποβολές, η πλειοψηφία των περιπτώσεων «καθ' ἑξιν αποβολών» (50-70%) παραμένει ακαθόριστης αιτιολογίας. Αναζητώντας λύση στο πρόβλημα αυτό ,

προτάθηκε η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε όλες τις γυναίκες με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών, γνωστής ή άγνωστης αιτιολογίας, με το σκεπτικό ότι παθολογικός πλακούντας με έμφρακτα και ισχαιμική νέκρωση, που αποτελεί την τελική αιτία θανάτου του εμβρύου, συναντάται εξίσου συχνά και στις δυο περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα υπήρξαν εξίσου ενθαρρυντικά στο σύνολο των ασθενών.

Οι καθ' έξιν αποβολές αποτελούν ένα πρόβλημα που συναντάται περίπου στο 1% των γυναικών(1). Η ηλικία της μητέρας και ο αριθμός προηγούμενων αποβολών είναι δυο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μιας νέας αποβολής(2),(3). Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας επηρεάζει αρνητικά την ωοθηκική λειτουργία , οδηγώντας σε μικρότερο αριθμό ωάριων καλής ποιότητας, με αποτέλεσμα την δημιουργία εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σπάνια εξελίσσονται περαιτέρω.

### ***Διερεύνηση και θεραπεία:***

- ***Γενετικοί παράγοντες***

Όλα τα ζευγάρια με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών πρέπει να υποβληθούν σε καρυοτυπικό έλεγχο περιφερικού αίματος.

Ανατομικοί παράγοντες ή ανακάλυψη καρυοτυπικών ανωμαλιών των γονέων επιβάλλει παραπομπή σε κλινικό γενετιστή.

Περίπου στο 3-5% των ζευγαριών με καθ' ἑξιν αποβολές , ένας από τους δυο γονείς φέρει μια ισορροπημένη δομική χρωμοσωμική ανωμαλία. Οι πιο κοινοί τύποι γονεϊκών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι οι ισορροπημένες ή τύπου robertson μεταθέσεις. Η ανακάλυψη καρυοτυπικών ανωμαλιών των γονέων επιβάλλει την παραπομπή σε κλινικό γενετιστή. Η γενετική συμβουλή μπορεί να διαφωτίσει το ζευγάρι σχετικά με την πρόγνωση μελλοντικών κυήσεων, την ανάγκη για χρωμοσωμικό έλεγχο άλλων ομάδων της οικογενείας, καθώς και να κατευθύνει την προγεννητική διάγνωση σε μελλοντικές κυήσεις όταν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης μη αμοιβαίας μετάθεσης 5-10%. Τελευταία η προεμφυτευτική διάγνωση μελετάται σαν θεραπεία εκλογής σε φορείς χρωμοσωμικών μεταθέσεων. Παρ' όλα αυτά, αυτή αποτελεί μια τεχνικά απαιτητική διαδικασία και η εμπειρία είναι ακόμα περιορισμένη και σε χέρια πολύ λίγων ειδικών . Από τη στιγμή που η προεμφυτευτική διάγνωση απαιτεί το ζευγάρι να υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση για να σχηματίσουν τα έμβρυα. Τα ενδιαφερόμενα ζευγάρια με αποδεδειγμένη γονιμότητα πρέπει να ενημερωθούν για τα χαμηλά ποσοστά κύησης και γεννήσεων ανά κύκλο έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση. Επιπρόσθετα πρέπει να ενημερωθούν ότι η πιθανότητα απόκτησης υγιούς παιδιού έπειτα από φυσική σύλληψη χωρίς καμιά θεραπευτική παρέμβαση είναι περίπου 40-50%(4).

Σε όλα τα ζευγάρια με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών πρέπει να συστήνεται κυτταρογενετικός έλεγχος των προϊόντων της σύλληψης σε νέα μελλοντική αποβολή.

Οι καθ' ἑξίν αποβολές μπορεί να οφείλονται σε ανωμαλίες του εμβρύου, οι ὁποίες είναι ασύμβατες με τη ζωή, ὅπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες ἢ διαμαρτίες της διάπλασης του εμβρύου. Ὄταν ο αριθμὸς των αποβολῶν σε μια γυναίκα αυξάνει, ελαττώνεται ἡ πιθανότητα ὑπαρξης χρωμοσωμικῶν ανωμαλιῶν του εμβρύου(5) και αυξάνεται ἡ πιθανότητα ὑπαρξης κάποιου προβλήματος ἀπὸ την πλευρὰ της μητέρας(6). Ἐάν ο καρυότυπος του εμβρύου που αποβλήθηκε εἶναι παθολογικός, τότε ἡ πρόγνωση μελλοντικῆς κύησης εἶναι καλύτερη(5),(7). Ο κυτταρογενετικός ἐλέγχος εἶναι ἓνα δαπανηρὸ διαγνωστικὸ εργαλεῖο και δεν πρέπει να αποτελεί ἐξέταση ρουτίνας, ἐκτός των περιπτώσεων γυναικῶν που ἔχουν υποβληθεῖ σε θεραπεία στην προκειμένη κύηση ἢ που μετέχουν σε κλινικὲς μελέτες. Στις περιπτώσεις αυτές τα αποτελέσματα του κυτταρογενετικοῦ ἐλέγχου δίνουν χρήσιμες πληροφορίες και βοηθοῦν στην περαιτέρω διαχείριση του προβλήματος.

### • **Ανατομικοὶ παράγοντες**

Εἶναι δύσκολο να υπολογιστεῖ ἡ ακριβῆς συμμετοχή των συγγενῶν διαμαρτιῶν διάπλασης της μήτρας στην πρόκληση καθ' ἑξίν αποβολῶν. Ἡ συχνότητα τους και οἱ επιπτώσεις τους στην αναπαραγωγικὴ ικανότητα στον γενικὸ πληθυσμὸ δεν ἔχει διευκρινιστεῖ πλήρως. Ἡ αναφερόμενη συχνότητα των ανωμαλιῶν διάπλασης της μήτρας σε γυναῖκες με καθ' ἑξίν αποβολές ποικίλει μεταξύ 1,8% και 37,6%(8). Ἡ παραπάνω διακύμανση οφείλεται σε διαφορὲς στα κριτήρια και στις τεχνικὲς που χρησιμοποιοῦνται για τη διάγνωση τους, καθὼς και στο γεγονὸς ὅτι οἱ διαθέσιμες μελέτες περιλαμβάνουν γυναῖκες με δυο, τρεις, ἢ περισσότερες αποβολές τόσο σε ἀρχόμενη, ὅσο και σε προχωρημένη κύηση. Ἡ συχνότητα ἐμφάνισης

ανωμαλιών στη διάπλαση της μήτρας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με αποβολές μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται και σε ανεπάρκεια του τράχηλου που συνήθως συνυπάρχει στις γυναίκες αυτές(9). Μια πρόσφατη ανασκόπηση σημειώνει ότι οι γυναίκες με μη διορθωμένες διαπλαστικές ανωμαλίες της μήτρας εμφανίζουν υψηλή συχνότητα αποβολών και πρόωρου τοκετού, με τελειόμηνες κυήσεις που περιορίζονται στα επίπεδα του 50%(10).

Οι ανοιχτές επεμβάσεις για την επιδιόρθωση των ανωμαλιών αυτών σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικής υπογονιμότητας, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της μήτρας σε μελλοντική κύηση(11). Αυτές οι επιπλοκές είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν ύστερα από υστεροσκοπική αντιμετώπιση(8)(11), αλλά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την ευνοϊκή επίδραση της χειρουργικής αποκατάστασης των ανωμαλιών αυτών στο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Η χρήση της υστεροσαλπιγγογραφίας ως εξέταση ρουτίνας για την ανίχνευση των ανωμαλιών διάπλασης της μήτρας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές είναι αμφιλεγόμενη, καθώς μπορεί να είναι επίπονη για την ασθενή, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης πυελικής φλεγμονής και έκθεση σε ακτινοβολία χωρίς να υπερτερεί της υπερηχογραφίας της πυέλου σε συνδυασμό ή μή με υπερηχοστερογραφία(12) όταν εκτελείται από έμπειρους χρηστές. Η χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας φαίνεται να υπόσχεται πολλά τόσο στη διάγνωση, όσο και για την ταξινόμηση των συγγενών διαμαρτιών της μήτρας και ίσως αντικαταστήσει στο μέλλον τη διαγνωστική κυστεοσκόπηση/λαπαροσκόπηση για τις βλάβες αυτές(13)(14).



Όλες οι γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα της πυέλου για τον έλεγχο της ανατομίας και της μορφολογίας της μήτρας.

### • **Ανεπάρκεια του τραχήλου**

Η περίδεση του τραχήλου ἔκτος από τους διεγχειρητικούς κινδύνους μπορεί να διεγείρει τη μήτρα και γι αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται μονό σε γυναίκες που είναι πιθανό να ωφεληθούν από αυτή.

Παρατηρείται μια «υπερδιάγνωση» της τραχηλικής ανεπάρκειας ως αιτίας αποβολών του δευτέρου τρίμηνου. Δεν υπάρχει για την ώρα κάποια ικανοποιητική αντικειμενική μέθοδος για την ανίχνευση της ανεπάρκειας του τραχήλου σε μη ἔγκυες γυναίκες. Η διάγνωση συνήθως βασίζεται στο ιστορικό αποβολής δευτέρου τρίμηνου που ακολούθησε αυτόματη ρήξη των εμβρυικών υμένων ή διαστολής του τραχήλου απουσία ωδινών. Ο έλεγχος του τραχήλου με διακολπική υπερηχογραφία κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμος στην πρόληψη πρόωρων τοκετών σε γυναίκες με υποψία ανεπάρκειας του τραχήλου. Παρ' όλα αυτά δυο τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν στατιστικά σημαντική βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος ἔπειτα από περίδεση του τραχήλου, λόγω υπερηχογραφικής ένδειξης(15)(16). Η διακοιλιακή περίδεση του τραχήλου ἔχει προταθεί σαν επιλογή σε γυναίκες με ιστορικό αποβολής δευτέρου τρίμηνου και για την αποφυγή πρόωρου τοκετού σε επιλεγμένες γυναίκες με προηγούμενη αποτυχημένη διακολπική περίδεση η/και με βραχύ και τραυματισμένο τράχηλο. Μια πρόσφατη ανασκόπηση συνέκρινε τη διακοιλιακή περίδεση με τη διακολπική σε γυναίκες με αποτυχημένη διακολπική περίδεση σε προηγούμενη

κύηση(17). Το συμπέρασμα ήταν ότι η διακοιλιακή περιίδεση μπορεί να σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα περιγεννητικού θανάτου ή τοκετού πριν τις 24 εβδομάδες, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών χειρουργικών επιπλοκών.

### • **Ενδοκρινικοί παράγοντες**

Ο έλεγχος ρουτίνας συμπτωματικών γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές για υποκλινικό διαβήτη και θυρεοειδοπάθεια με καμπύλη ανοχής γλυκόζης και έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών δε δίνει χρήσιμες πληροφορίες.

Συστηματικές μητρικές ενδοκρινικές διαταραχές όπως ο υποκλινικός διαβήτης και η θυρεοειδοπάθεια έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο αποβολών. Οι γυναίκες με διαβήτη που έχουν υψηλές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης έχουν κίνδυνο αποβολής και εμβρυικών ανωμαλιών. Παρ' όλα αυτά, τόσο ο καλά ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, όσο και η θυρεοειδοπάθεια υπό σωστή αγωγή δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές(18)(19). Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη και των θυρεοειδοπαθειών σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι παρόμοιες με αυτή στο γενικό πληθυσμό.

Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις σχετικά με τα αποτελέσματα της χορήγησης προγεστερόνης κατά την εγκυμοσύνη για την αποτροπή αποβολών.

Μια ανασκόπηση των ποσοστών κυήσεως έπειτα από ορμονική θεραπεία για ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης δεν απέδειξε συγκεκριμένο όφελος(20). Η μόνη μετά-ανάλυση που εκτίμησε τη σημασία της χορήγησης προγεστερόνης

κατά την κύηση σε περιπτώσεις καθ' ἑξιν αποβολών κατέδειξε ευεργετικό αποτέλεσμα από τη χρήση της(21), αλλά βασιζόταν σε τρεις μονό μικρές μελέτες, καμιά από τις οποίες δεν έδειξε βελτίωση στο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιπρόσθετα, τα χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης που παρατηρούνται σε αποβολές πρώτου τρίμηνου μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια εγκυμοσύνη η οποία ή δε έχει πάψει να εξελίσσεται ή εξωγενής χορήγηση προγεστερόνης έχει θέση μόνο στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων μελετών.

Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις σχετικά με τα αποτελέσματα της χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης κατά την εγκυμοσύνη για την αποτροπή αποβολών.

Μια πολυκεντρική μελέτη χορήγησης Χοριακής Γοναδοτροφίνης κατά το πρώτο τρίμηνο απέτυχε να καταδείξει θετικά αποτελέσματα(22). Υπάρχει όμως μια μικρή μελέτη (n=23) που υποστηρίζει ότι τα ευεργετικά της αποτελέσματα περιορίζονται σε μια μικρή ομάδα γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές και αραιομηνόρροια(23). Η εξωγενής χορήγηση χοριακής γοναδοτροφίνης έχει θέση μόνο στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων μελετών.

Καταστολή προ της κύησης των υψηλών επιπέδων της ωχρινικής ορμόνης (LH) σε ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και πολυκυστικές ωοθήκες που υπερεκκρίνουν LH δεν βελτιώνουν τα ποσοστά τελειόμηνων κυήσεων.

Το σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έχει συσχετιστεί με αποβολές. Η υπερέκκριση LH, συχνό εύρημα σε pcos έχει αναφερθεί σαν παράγοντας κινδύνου για αποβολές πρώτου τρίμηνου. Υπάρχει μια τυχαιοποιημένη μελέτη(24) που καταδεικνύει ότι η προ της κύησης αναστολή της υποφυσικής έκκρισης LH σε

ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και πολυκυστικές ωοθήκες με υπερέκκριση LH δε βελτιώνει τα ποσοστά τελειόμηνων κυήσεων. Επιπρόσθετα, η κατάληξη της κύησης χωρίς καταστολή της υπόφυσης είναι παρόμοιες με αυτή σε γυναίκες χωρίς υψηλό επίπεδα LH.

Η πολυκυστική εμφάνιση των ωοθηκών δεν προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών αποβολών σε ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών οι οποίες συλλαμβάνουν αυτόματα.

Η πολυκυστική εμφάνιση των ωοθηκών είναι ένα κλασικό εύρημα στο σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Η συχνότητα εμφάνισης Πολυκυστικών ωοθηκών, με βάση υπερηχογραφικά κριτήρια, είναι σημαντικά αυξημένη στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (41%) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (22%). Παρ' ὅλη ὅμως την αύξηση αυτή, η πολυκυστική εμφάνιση των ωοθηκών αυτή καθ' ἑαυτή δεν προδιαθέτει σε μεγαλύτερο κίνδυνο μελλοντικής απώλειας κύησης μεταξύ ωοθυλακιορρηκτικών γυναικών με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών, οι οποίες συλλαμβάνουν αυτόματα(25). Η μελλοντική έρευνα πρέπει να εστιαστεί στον εντοπισμό άλλων ενδοκρινικών παραγόντων που προδιαθέτουν σε αποβολή σε γυναίκες με PCOS.

Ιστορικό Υπογονιμότητας (καθυστέρηση σύλληψης περισσότερο από 12 μήνες) είναι παρόν στο 25-30% των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Συνήθως οφείλεται σε διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας και συμβάλλει σε φτωχή πρόγνωση. Σε ένα μικρό ποσοστό αυτών των γυναικών παρατηρούνται υψηλό επίπεδα fsh και αυτό πρέπει να μας ωθήσει σε περαιτέρω μελέτη και συμβουλευτική για τις επιπτώσεις της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας σε αυτές τις γυναίκες.

Υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις σχετικά με το ρόλο της υπερπρολακτιναιμίας σαν παράγοντα κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές.

Ο ρόλος της υπερπρολακτιναιμίας σαν παράγοντας κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές είναι αμφιλεγόμενος και τα στοιχεία από μελέτες είναι αντικρουόμενα. Υπάρχει μια τυχαίοποιημένη μελέτη(26) που περιελάμβανε 64 γυναίκες με ιστορικό δυο ή περισσότερων αποβολών και υπερπρολακτιναιμίας μή σχετιζόμενων με κάποια ωοθηκική ή άλλη ενδοκρινική ανωμαλία, η οποία ανέφερε ότι το ποσοστό επιτυχών κυήσεων ήταν σημαντικά υψηλότερο στην υπό-ομάδα που έλαβε θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη (85,7%) σε σχέση με την υπό-ομάδα που δεν έλαβε (52,4%). Παρ' όλα αυτά η μελέτη αυτή έχει δεχθεί πολλές αμφισβητήσεις σχετικά με τον τρόπο που ορίστηκαν η υπερπρολακτιναιμία και οι καθ' ἑξιν αποβολές(27).

- ***Ανοσολογικοί παράγοντες***

**A      *αντιθυρεοειδικά αντισώματα***

Δεν συνίσταται έλεγχος ρουτίνας για παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

Υπάρχουν μελέτες που αφ' ενός δείχνουν ότι οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές δεν έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα σε σχέση με τις υπόλοιπες γόνιμες γυναίκες (28) και αφετέρου ότι η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ευθυρεοειδικές γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών δεν επηρεάζει την κατάληξη μελλοντικών κυήσεων (29).

## ***B αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο***

Το πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αναφέρεται στον συνδυασμό παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και αρνητικής έκβασης της κύησης ή αγγειακής θρόμβωσης. Η αρνητική έκβαση της κύησης περιλαμβάνει: α) τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές πριν τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, β) έναν ή περισσότερους θανάτους μορφολογικά φυσιολογικών εμβρύων μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, γ) μια ή περισσότερες πρόωρες γεννήσεις πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα εξαιτίας σοβαρής προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας. Όταν το φωσφολιπιδικό σύνδρομο συνυπάρχει με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, τότε αναφέρεται ως δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν νοσηρότητα στην κύηση περιλαμβάνουν καταστολή της τροφοβλαστικής λειτουργίας και διαφοροποίησης και θρόμβωση στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία σε προχωρημένη εγκυμοσύνη.

Για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτείται η εύρεση σε δυο ελέγχους, τουλάχιστον σε χρονική απόσταση έξι εβδομάδων μεταξύ τους, αντιπηκτικού λύκου ή αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων IGG η/και IGM κλάσης , σε μεσαίους ή υψηλούς τίτλους.

Παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων παρατηρείται στο 15% των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές(30) , ενώ μόλις στο 2% των γυναικών με μαιευτικό ιστορικό χαμηλού κινδύνου(31)(32). Το ποσοστό των κυήσεων με ευτυχή κατάληξη σε γυναίκες με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών και παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων μπορεί να πέσει μέχρι και στο 10%(33).

Δεν υπάρχει για την ώρα ξεκάθαρη ένδειξη ότι η χρήση στεροειδών βελτιώνει την πρόγνωση σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές που φέρουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα όταν αυτά συγκρίνονται με άλλες θεραπευτικές επιλογές. Επιπλέον, η χρήση τους ενδέχεται να προκαλέσει σημαντική μητρική ή εμβρυική νοσηρότητα.

Υπάρχουν δυο μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες που έδειξαν ότι θεραπεία με στεροειδή κατά τη διάρκεια της κύησης γυναικών με καθ' έξιν αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δεν βελτιώνει την πρόγνωση σε σχέση με την ασπιρίνη ή συνδυασμό ασπιρίνης και ηπαρίνης. Η θεραπεία με στεροειδή σχετίζεται με σημαντική μητρική και εμβρυική νοσηρότητα(34)(35).

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση της κύησης σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη(36) έδειξε ότι ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ασπιρίνης με χαμηλή δόση ηπαρίνης

βελτιώνει σημαντικά το ποσοστό ευτυχούς κατάληξης της κυήσεως με καθ' ἑξιν αποβολές που φέρουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο χαμηλής δόσης ασπιρίνης (70% έναντι 40%).

Μια μετά-ανάλυση(37) δυο μελετών συμπέρανε ότι σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα η χορήγηση συνδυασμού χαμηλής δόσης ασπιρίνης με χαμηλή δόση ηπαρίνης ελαττώνει τις απώλειες κύησης κατά 54% συγκριτικά με τη χορήγηση ασπιρίνης μόνο. Οι μελέτες αυτές όμως, δεν απέκλεισαν την πιθανότητα placebo δράσης της ηπαρίνης. Η ίδια μετά-ανάλυση συνέκρινε το ρολό της ασπιρίνης ως μονοθεραπεία συγκριτικά με placebo ή ψυχολογική υποστήριξη και δε διαπίστωσε κανένα όφελος.

Υπάρχει μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη που ανέφερε υψηλό ποσοστά επιτυχίας με ασπιρίνη μόνο και καμιά βελτίωση αυτών με την προσθήκη ηπαρίνης. Η μελέτη όμως αυτή περιελάμβανε γυναίκες με χαμηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων που στρατολογήθηκαν σε ηλικίες κυήσεως μέχρι και 12 εβδομάδες, οπότε πολλές από τις αποβολές σχετιζόμενες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είχαν ήδη συμβεί.

Οι κυήσεις γυναικών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που υποβάλλονται σε θεραπεία με ασπιρίνη και ηπαρίνη έχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών καθ' ὅλη τη διάρκεια τους.

Οι κύριες επιπλοκές είναι η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων επιπλοκών, προεκλαμψίας, υπολειπόμενης εμβρυικής ανάπτυξης και πρόωρου τοκετού. Η οστεοπενία και τα σπονδυλικά κατάγματα είναι οι κύριοι κίνδυνοι από τη μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης. Παρ' ὅλα αυτά, δυο προοπτικές μελέτες (38)(39)κατέδειξαν ότι η απώλεια



οστικής μάζας έπειτα από αγωγή με ηπαρίνη είναι παρόμοιες με αυτή που θα αναμενόταν να συμβεί φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## **Γ αλλοάνοσοι παράγοντες**

Η ανοσοθεραπεία περιλαμβανόμενης της ανοσοποίησης με πατρικά κύτταρα, της δωρεάς λευκοκυττάρων τρίτων, τροφοβλαστικών μεμβρανών και της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' έξιν αποβολές δε βελτιώνει την πρόγνωση.

Δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη που να υποστηρίζει την υπόθεση ότι η HLA ασυμβατότητα στο ζευγάρι, η απουσία λευκοκυτταροτοξικών αντισωμάτων ή η απουσία μητρικών ανασταλτικών αντισωμάτων σχετίζονται με καθ' έξιν αποβολές. Ο ρόλος της ανοσίας του ενδομητρίου στις καθ' έξιν αποβολές είναι υπό έρευνα. Έχει προταθεί ότι η δυσλειτουργία ανοσολογικών παραγόντων (ελλείψεις ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, κυτταρονικών και αυξητικών παραγόντων τοπικά στην εμβρυομητρική σύναψη) μπορεί να ενέχεται στην παθογένεση της αποτυχίας εμφύτευσης και στις καθ' έξιν αποβολές. Όλα αυτά όμως αποτελούν ένα ερευνητικό πεδίο που χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Μια συστηματική ανασκόπηση 18 τυχαιοποιημένων μελετών της βάσης δεδομένων cochrane (41) συμπέρανε ότι η εφαρμογή διαφόρων μεθόδων ανοσοθεραπείας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές δε βελτιώνει την πρόγνωση συγκριτικά με placebo. Επίσης, οι διάφορες μέθοδοι ανοσοθεραπείας είναι ακριβές και έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αντιδράσεις στη μετάγγιση, αναφυλακτικό

shock και ηπατίτιδα(42). Η χρήση των μεθόδων αυτών πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές όπως ο έλεγχος ρουτίνας για hla και αντιπατρικά και κυτταροτοξικά αντισώματα.

- **Λοιμογόνοι παράγοντες**

Ο έλεγχος για τοξοπλάσμωση , ερυθρά, μεγαλοκυττάραιο, ίο του απλού έρπητα, άλλους ιούς και σύφιλη δεν βοηθά στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών.

Κάθε σοβαρή λοίμωξη που οδηγεί σε βακτηριαιμία ή ιαιμία μπορεί να προκαλέσει σποραδικές αποβολές. Ο ρόλος των λοιμώξεων στις καθ' ἑξιν αποβολές είναι ασαφής. Για να μπορεί ένας λοιμογόνος παράγοντας να αναμιχθεί στην πρόκληση επαναλαμβανόμενων αποβολών θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να παραμένει επί μακρόν στο γεννητικό σωλήνα αποφεύγοντας τον εντοπισμό ή να προκαλεί συμπτώματα ανεπαρκή να ενοχλούν τη γυναίκα. Όλοι οι παραπάνω λοιμογόνοι παράγοντες δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια και δεν συνίσταται ο έλεγχος ρουτίνας για εξακρίβωση τους(43)(44).

Η ανίχνευση και θεραπεία μιας μη βακτηριδιακής κολπίτιδας σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με ιστορικό αποβολής δευτέρου τρίμηνου ή αυτόματου πρόωρου τοκετού μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο καθ' ἑξιν αποβολών και πρόωρου τοκετού

Η παρουσία μή ειδικής βακτηριδιακής κολπίτιδας κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για αποβολές δευτέρου τρίμηνου και πρόωρο τοκετό, αλλά οι ενδείξεις για συσχέτιση με αποβολές πρώτου τρίμηνου δεν είναι επαρκείς. Η σχετική

συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane(45) συμπεραίνει ότι η ανίχνευση και θεραπεία μιας μη ειδικής βακτηριδιακής κολπίτιδας σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέου πρόωρου τοκετού, σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό όπου δεν έχει κανένα αποτέλεσμα. Δεν είναι ξεκάθαρο όμως εάν βελτιώνεται και το νεογνικό αποτέλεσμα.

### • ***Κληρονομούμενες θρομβοφιλίες***

Οι κληρονομούμενες θρομβοφιλίες όπως η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (συνηθέστερα εξαιτίας μετάλλαξης του γονιδίου του παράγοντα V Leiden), οι ελλείψεις των πρωτεϊνών C και S και της Αντιθρομβίνης III, η υπερομοκυστειναιμία και η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης είναι γνωστοί παράγοντες πρόκλησης συστηματικών θρομβώσεων.

Αναδρομικές μελέτες(46) υποδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ κληρονομούμενων θρομβοφιλιών και εμβρυικών απωλειών, καθώς και επιπλοκών σε προχωρημένες κυήσεις με πιθανολογούμενο μηχανισμό τις θρομβώσεις στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία . Παρόλα αυτά, τα στοιχεία των προδρομικών μελετών ποικίλουν, δείχνοντας από έλλειψη συσχέτισης των κληρονομούμενων θρομβοφιλιών με τις καθ' έξιν αποβολές μέχρι και αύξηση της συχνότητας των τελευταίων σε περιπτώσεις όπως οι μεταλλάξεις του γονιδίου του παράγοντα V Leiden. Για την ώρα όμως δεν υπάρχει σαφής εξέταση που να διαχωρίζει τις γυναίκες εκείνες που έχουν μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα V Leiden και πρόκειται να αποβάλλουν από εκείνες που πρόκειται να έχουν μια ανεπίπλεκτη εγκυμοσύνη.

Η αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές που έχουν κληρονομούμενη θρομβοφιλία και είναι συμπτωματικές δεν έχει εξεταστεί σε τυχαιοποιημένες προδρομικές μελέτες. Υπάρχουν όμως και τρεις μικρότερης στατιστικής σημασίας μελέτες(47-49) που υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση σε περιπτώσεις καθ' ἑξιν αποβολών. Εξαιτίας της φτωχής πρόγνωσης των κυήσεων γυναικών με μεταλλάξεις του γονιδίου του παράγοντα V Leiden, καθώς και των κινδύνων για τη μητέρα κατά τη διάρκεια των κυήσεων αυτών, ίσως δικαιολογείται ο έλεγχος ρουτίνας για τον παράγοντα V Leiden και η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης στις περιπτώσεις μετάλλαξης με παρουσία ενδείξεων πλακουντιακής θρόμβωσης.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει σε βιβλιογραφικές αναφορές ότι υπάρχει μικρή πατρική συμμετοχή σε επαναλαμβανόμενες αποβολές μέσω μεταλλάξεων του παράγοντα FV Leiden .(50-57)

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των κληρονομικών πατρικών θρομβοφιλιών και της επαναλαμβανόμενης απώλειας της εγκυμοσύνης σε μια εξαιρετικά επιλεκτική ομάδα ζευγαριών χωρίς άλλα προφανή αίτια έχει δειχθεί σε πολλές εργασίες χωρίς όμως να μπορεί να πει κανείς ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση

“Βρήκαμε ότι η πατρική μεταφορά FV Leiden συνέβαλε περισσότερες από έξι φορές τον κανονικό κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης σε ζευγάρια όπου οι γυναίκες δεν είχαν προφανή προδιάθεση για τη μαιευτική αυτή επιπλοκή” (50).

Σύμφωνα με την ηλικία κύησης, η συχνότητα του των μεταλλάξεων FV Leiden του πατέρα ήταν 11,4% (4/35) σε πρώιμες αποβολές, 16,1% (5/31) σε καθυστερημένες αποβολές και 23,1% (3/13) σε απώλειες εμβρύου.

## Κατάτμηση DNA σπέρματος

Ο κατακερματισμός του DNA των σπερματοζωαρίων αποτελεί μια νέα παράμετρο για την εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Το DNA μεταφέρει το γεννητικό υλικό του ανθρώπου και αποτελείται από δυο αλυσίδες τις έλικες του DNA. Κατακερματισμός του DNA είναι το ρήγμα στη μια από τις δυο έλικες του DNA στα χρωμοσώματα του σπέρματος. Κατά συνέπεια αν αυτό συμβεί σε τμήμα όπου υπάρχει γονίδιο υπεύθυνο για την ανάπτυξη του εμβρύου και δεν επιδιορθωθεί οδηγούμαστε σε μη ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης.

**Επιπτώσεις** **στην** **γονιμότητα**  
Ο κατακερματισμός του DNA προκαλεί:

- ανεξήγητη υπογονιμότητα πέρα από το φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα
- επαναλαμβανόμενες αποβολές
- χαμηλό ποσοστό γονιμοποίησης
- χαμηλή ποιότητα εμβρύου
- αποτυχία εμφύτευσης εμβρύου

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται κατακερματισμός του DNA περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- ελαττωματική συμπύκνωση σπερματοζωαρίων
- αποτυχημένη απόπτωση
- οξειδωτικό stress

Μία από τις κύριες αιτίες βλάβης του DNA του σπέρματος είναι το οξειδωτικό στρες ([58-60](#)) το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή οξειδωμένων βάσεων που βλάπτουν την ικανότητα αποκατάστασης των νουκλεοσιδίων των ωοκυττάρων και έτσι η βλάβη του DNA του σπέρματος δεν επισκευάζεται, επομένως η συσσώρευση τέτοιων οξειδωμένων βάσεων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη πιθανότητα προ-μετα-εμφύτευσης ή αποτυχίας.

Το "οξειδωτικό στρες" είναι μια κατάσταση ομοιοστατικής ανισορροπίας που συνδέεται με την κυτταρική βλάβη που προκαλείται από αυξημένα οξυγονωμένα οξυγονωμένα οξειδωτικά (αντιδραστικά είδη οξυγόνου) που κατακλύζουν τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς ([61-62](#)). Το οξειδωτικό στρες στο σπέρμα είναι το αποτέλεσμα της ανισορροπίας

μεταξύ της παραγωγής ROS(ελευθέρων ριζών οξυγόνου ) και του αντιοξειδωτικού δυναμικού καθαρισμού. Το δυναμικό καθαρισμού στις γονάδες, το σπερματικό υγρό και το σπέρμα διατηρείται κανονικά με επαρκή επίπεδα αντιοξειδωτικών. Μια κατάσταση στην οποία υπάρχει μετατόπιση προς τα προ-οξειδωτικά, εξαιτίας είτε της περίσσειας ROS είτε των μειωμένων αντιοξειδωτικών, μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξειδωτικό στρες. Το δυναμικό καθαρισμού ROS που μετρήθηκε ως παράμετρος της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας βρέθηκε να μειώνεται σημαντικά σε στείρους άντρες, στους οποίους τόσο η μειωμένη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα όσο και τα αυξημένα επίπεδα ROS που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη βλάβη του DNA του σπέρματος.

Το σπέρμα υπάρχει σε μια κατάσταση παράδοξου οξυγόνου καθώς απαιτεί οξυγόνο για την παραγωγή ATP αλλά εκτίθεται έτσι σε υψηλά επίπεδα ROS που βλάπτουν τόσο το μιτοχονδριακό όσο και το πυρηνικό DNA (63).

### **Αιτίες κατάτμησης DNA**

- κάπνισμα
- λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος κυρίως εμπύρετες
- κίρσοκλήλη
- έκθεση σε τοξικές και χημικές ουσίες και εντομοκτόνα
- φάρμακα όπως κορτιζόνη και τα αντικαταθλιπτικά

### **Μέθοδοι προσδιορισμού της κατάτμησης του DNA**

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι ελέγχου του κατακερματισμού του DNA σπέρματος. Αυτές είναι η Halosperm, η μέθοδος Tunel, η μέθοδος Comet και η μέθοδος SCSA (ανάλυση δομής χρωματίνης σπέρματος) με την βοήθεια κυτταρομετρητή ροής υψηλής ακρίβειας.

Ανεξάρτητα από την τεχνική προσδιορισμού όλες οι μέθοδοι προσπαθούν να υπολογίσουν το βαθμό του κατακερματισμού του DNA, ανεξάρτητα από την περιοχή του που εντοπίζεται.

ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΚΑΤΑΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ DNA ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΝ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΣΥΓΚΡΙΘΟΥΝ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΣΥΓΚΡΙΘΟΥΝ ΤΙΜΕΣ ΚΑΤΑΚΕΡΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΟΥ DNA ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ.

## Ενδείξεις μέτρησης της κατάτμησης του DNA

- ανεξήγητη υπογονιμότητα με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα
- κίρσοκλή με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα
- ηλικία του συζύγου
- επαναλαμβανόμενες αποβολές
- περισσότερες από 3 αποτυχημένες εξωσωματικές
- εξωσωματική με διακοπή εξέλιξης του εμβρύου

## Κλινική σημασία

Έχουν καθιερωθεί οι ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες για το δείκτη κατάτμησης DNA.

- άριστη γονιμ. ικανότητα <15%
- καλή γονιμ. ικανότητα 15-24%
- ικανοποιητική γονιμ. ικανότητα 25-30%
- φτωχή γονιμ. ικανότητα 30%

Ο κατακερατισμός του DNA των σπερματοζωαρίων και οι κλασσικοί παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος μάλλον δεν συσχετίζονται. Για το λόγο αυτό συνιστάται να γίνεται έλεγχος κατακερατισμού του DNA σε άνδρες με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα και ανεξήγητη υπογονιμότητα.

Επίσης θα πρέπει να αναφέρουμε ότι άνδρες με κίρσοκλή και φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο κατάτμησης DNA των σπερματοζωαρίων διότι η χειρουργική διόρθωση της κίρσοκλής μπορεί να βελτιώσει ένα κακό δείκτη κατάτμησης του DNA.

Στα ζευγάρια με υψηλά επίπεδα κατακερατισμού του DNA των σπερματοζωαρίων είναι προτιμότερο να εφαρμοσθεί εξωσωματικές γονιμοποίηση (IVF) ή μικρογονιμοποίηση ICSI παρά σπεματέγχυση IUI.

## **Συμπεράσματα**

Ο κατακερματισμός του DNA των σπερματοζωαρίων αποτελεί μια σημαντική εξέταση η οποία σε συνδυασμό με το σπερμοδιάγραμμα, την κλινική εξέταση και τον ορμονικό έλεγχο συμπληρώνει την διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα.

- ***Καθ' ἑξιν αποβολές ανεξήγητης αιτιολογίας***

Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές ανεξήγητης αιτιολογίας έχουν εξαιρετική πρόγνωση σε μελλοντικές κυήσεις χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση, παρά μόνο με κατάλληλη στήριξη στα πλαίσια μιας καλά οργανωμένης κλινικής που ασχολείται με προβλήματα κυήσεων πρώτου τρίμηνου.

Σε περιπτώσεις ανεξήγητων καθ' ἑξιν αποβολών η πιθανότητα επιτυχούς μελλοντικής εγκυμοσύνης με κατάλληλη υποστήριξη των γυναικών φτάνει μέχρι και 75%(64,65). Η πρόγνωση όμως δυσχεραίνει με την αύξηση της μητρικής ηλικίας και του αριθμού των προηγούμενων αποβολών. (66,67)

Σε κάθε περίπτωση, όλα τα ζευγάρια με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καρυοτύπου περιφερικού αίματος. Η διαπίστωση ανώμαλου καρυοτύπου εγείρει την ανάγκη παραπομπής του ζεύγους σε κλινικό γενετιστή για να εξεταστούν οι πιθανότητες μελλοντικής υγιούς κύησης.

Σε περίπτωση νέας αποβολής θα πρέπει να εφαρμόζεται ιστοπαθολογική και κυτταρογενετική ανάλυση των προϊόντων της κύησης.

Σίγουρα θα χρειαστεί μια συνεργασία ομάδας γιατρών που ασχολούνται με το κεφάλαιο των αποβολών και ειδικών στο θέμα αυτό όπως γυναικολόγου ,αιματολόγου ,ενδοκρινολόγου αναπαραγωγής και περιγεννητικού παθολογοανατόμου.



1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336:673-5.
2. Regan L, et al. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989; 299:541-5.
3. Nybo Anderson, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708-12.
4. Regan L, et al. Recurrent miscarriage and parental karyotype abnormalities: prevalence and future pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001; 16:177-8.
5. Ogasawara M, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73:300-4.
6. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1996; 2:271-93.
7. Carp H, et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75:678-82.
8. Grimbizis, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7:161-74.
9. Acien P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997; 12:1372-6.
10. Jacobsen LJ, et al. Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Hum Reprod* 1997; 12:1376-81.
11. Homer HA, et al. The septate uterus, a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1-14.
12. Soares SA, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73:406-11.
13. Jurkovic D, et al. Three-dimensional ultrasound for the

assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:233-7.

14. Raga F, et al. Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1996; 65:523-8.

15. Althuisius SM, et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:823-9.

16. Rust OA, et al. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:830-5

17. Zaveri V, et al. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:868-72.

18. Mills JL, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1617-23.

19. Abalovich M, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-8.

20. Karamardian LM, et al. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1391-8.

21. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:275-80.

22. Harrison RE. Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion: results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47:175-9.

23. Quenby S, et al. Human chorionic gonadotrophin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 62:708- 10.
24. Clifford K, et al. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomized controlled trial. *BMJ* 1996; 312:1508-11.
25. Rai R, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-5.
26. Hirahara F, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70:246-52.
27. Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: a true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998; 70:253- 5.
28. Esplin MS. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583-6
29. Rushworth FH. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637- 9.
30. Rai RS, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10:2001-5.
31. Lockwood CJ, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369-73.
32. Pattison NS, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:909-13.
33. Rai RS, et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10:3301-4.
34. Cowchock FS, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1318-23.

35. Silver RK, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1411-17.
36. Rai R, et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314:253-7.
37. Empson M, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99:135-44.
38. Farquharson RG et al. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100:408- 13.
39. Shefras J, et al. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:171-4.
40. Backos M, et al. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999; 14:2876- 80.
41. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane database Syst Rev* 2000; CD000112.
42. Daya S, et al. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 1999; 5:475-82.
43. Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:722-9.
44. Regan L, et al. Infection and pregnancy loss. In: *Infections and pregnancy*. London: RCOG Press 2001; p. 291-304.
45. Brocklehurst P, et al. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000262.
46. Rai R, et al. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18:369-77.
47. Younis JS, et al. The effect of thromboprophylaxis on pregnancy outcome in pregnancies with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *BJOG* 2000; 107:415-9.
48. Brenner B, et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:693-7.
49. Ogueh O, et al. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74:247-53.
- 50 Paternal Factor V Leiden and Recurrent Pregnancy Loss: A New Concept Behind Fetal Genetics? *J Thromb Haemost* 12 (5), 666-9 May 2014

51 Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 446–50.

52 Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402–5.

53 Wikstrom AK, Gunnarsdottir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e001178.

54. Zammiti W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, Mahjoub T, Almawi WY, Gris JC. Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. A case–control study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 612–7.

55 Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, Yildiz C, Kocak N. A prospective case–control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 126–36.

56. Clifford K, et al. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12:387-9.

57. Brigham SA, et al. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14:2868-71.

58. Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C, et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2876–81.

59. Venkatesh S, Singh A, Shamsi MB, Thilagavathi J, Kumar R, Mitra DK, et al. Clinical significance of sperm DNA damage threshold value in the assessment of male infertility. *Reprod Sci*. 2011;18(10):1005–13.

60. Shamsi MB, Kumar R, Dada R. Evaluation of nuclear DNA damage in human spermatozoa in men opting for assisted reproduction. *Indian J Med Res*. 2008;127(2):115–23.

61. Frydman N, Prisant N, Hesters L, Frydman R, Tachdjian G, Cohen-Bacrie P, et al. Adequate ovarian follicular status does not prevent the decrease in pregnancy rates associated with high sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril*. 2008;89(1):92–7.
62. Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Tanwar M, Pathak D, Venkatesh S, et al. Genetic screening in couples experiencing recurrent assisted procreation failure. *Indian J Biochem Biophys*. 2008;45(2):116–20.
63. Kumar R, Venkatesh S, Kumar M, Tanwar M, Shamsi MB, Kumar R, et al. Oxidative stress and sperm mitochondrial DNA mutation in idiopathic oligoasthenozoospermic men. *Indian J Biochem Biophys*. 2009;46(2):172–7.
64. Venkatesh S, Kumar R, Deka D, Deecaraman M, Dada R. Analysis of sperm nuclear protein gene polymorphisms and DNA integrity in infertile men. *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57(3):124–32.
65. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl*. 1995;16(6):464
66. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res*. 2009;129(4):357–67.
67. Shamsi MB, Kumar R, Dada R. Evaluation of nuclear DNA damage in human spermatozoa in men opting for assisted reproduction. *Indian J Med Res*. 2008;127(2):115–23.