



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»



---

«Φαρμακογενωμική και καθ' έξιν αποβολές»

*Μεταπτυχιακή εργασία*

*Άννα Δατσκόβσκη*

*Στην οικογένειά μου*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής Δρ. Δρακάκης Πέτρος, Δρ. Μαυρογιάννη Δέσποινα και Δρ. Σταύρος Σοφοκλής, για τη δυνατότητα που μου έδωσαν να εκπονήσω την διπλωματική μου εργασία, υπό την επίβλεψή τους. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα μου, Δρ. Μαυρογιάννη Δέσποινα για την άψογη συνεργασία και καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής. Χωρίς την κομβική της βοήθεια θα ήταν δύσκολη η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για όλη την ψυχολογική υποστήριξη κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- 1. Φαρμακογενετική/ Φαρμακογονιδιωματική**
  - 1.1 Ορισμός
  - 1.2 Ιστορικό Πλαίσιο
- 2 Υπογονιμότητα**
  - 2.1 Ορισμός υπογονιμότητας
  - 2.2 Συχνότητα υπογονιμότητας
- 3. Ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Ι.Υ.Α)**
  - 3.1 Ορισμός
  - 3.2 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: ΚΑΘ'ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

- 1. Ορισμοί**
- 2. Αίτια καθ'εξίν αποβολών**
- 3. Υποκατηγορίες καθ'εξίν αποβολών**
- 4. Πρόληψη καθ'εξίν αποβολών**

## ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- 1. Μεθοδολογία: Υλικά και Μέθοδοι**
- 2. Φαρμακογενετική και αποβολές**
  - 2.1 Αποβολές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες
  - 2.2 Αποβολές και γενετικοί πολυμορφισμοί
  - 2.3 Αποβολές και θρομβοφιλία
  - 2.4 Αποβολές και οξειδωτικό στρες

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

## *ΠΕΡΙΛΗΨΗ*

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Καθ' ἑξιν αποβολή ορίζεται η απώλεια τριών ή περισσότερων διαδοχικών κυήσεων. Αποτελούν μια ετερογενή κατάσταση που έχει πολλά πιθανά αίτια, ενώ πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση τους. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να είναι γενετικοί, ανατομικοί και ενδοκρινολογικοί, παρ' όλα αυτά σε πολλές περιπτώσεις οι αιτίες παραμένουν άγνωστες.

Μία από τις επιστήμες που συνεχώς ακμάζουν και αποκομίζουν λύσεις σε διάφορα ζητήματα της υγείας είναι η επιστήμη της Φαρμακογονιδιοματικής, η οποία χρησιμοποιεί τα γονιδιοματικά δεδομένα ενός ασθενούς για την καλύτερη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής ή τον προσδιορισμό της προδιάθεσης κάποιου ασθενούς σε μια συγκεκριμένη γενετική νόσο, με απώτερο στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Στόχος της Φαρμακογονιδιοματικής-Φαρμακογενετικής είναι η μελέτη των μοριακών και ανοσολογικών μηχανισμών οι οποίοι σχετίζονται με τις καθ' ἑξιν αποβολές. Φαίνεται πως η διαμόρφωση ενός γενετικού προφίλ με βάση τους πολυμορφισμούς οι οποίοι εντοπίζονται σε διαφορετικά ανοσολογικά γονίδια, βοηθά στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές.

## **ABSTRACT**

A miscarriage is defined as the loss of three or more consecutive pregnancies. They are a heterogeneous condition that has many possible causes, while many factors may contribute to their occurrence. Some of these factors may be genetic, anatomical and endocrinological, however in many cases the causes remain unknown.

One of the sciences that is constantly flourishing and obtaining solutions to various health issues is the science of Pharmacogenomics, which uses a patient's genomic data to better administer treatment or determine a patient's predisposition to a particular genetic disease, with the ultimate aiming to improve the quality of life.

The goal of Pharmacogenomics-Pharmacogenetics is the study of the molecular and immunological mechanisms related to recurrent miscarriages. It seems that the formation of a genetic profile based on the polymorphisms which are located in different immune genes, helps to better treat women with recurrent miscarriages.

## *ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ*



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1. Φαρμακογενετική/ Φαρμακογονιδιοματική

#### *1.1 Ορισμός*

Ως Φαρμακογενετική ορίζεται ο επιστημονικός κλάδος που συνδέει τη Γενετική με τη Φαρμακολογία, δηλαδή συσχετίζει ένα ή περισσότερους γονιδιακούς πολυμορφισμούς με τη φαρμακολογική θεραπεία. Αποτελεί μια προσπάθεια εξατομικευμένης θεραπείας, κατά την οποία αξιοποιείται η γενετική πληροφορία και επιλέγεται η καλύτερη δυνατή φαρμακευτική αγωγή με τη μέγιστη δράση. Παράλληλα, αποτελεί σημαντικό εργαλείο στους κλινικούς ιατρούς για την επιλογή της βέλτιστης δόσης, η οποία οδηγεί στην πιο αποτελεσματική θεραπεία, ενώ ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες.[1]

Ως ακόλουθο, η επιστήμη της Φαρμακογενετικής εξαρτάται άμεσα από τους κλάδους της Φαρμακοκινητικής και της Φαρμακοδυναμικής, δηλαδή των κλάδων που μελετούν την απόκριση τους ασθενή στη φαρμακευτική αγωγή και του οργανισμού στην εκάστοτε δόση του φαρμάκου αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, η Φαρμακοκινητική μέσω της αξιολόγησης της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και τελικά της απέκκρισης των φαρμακευτικών σκευασμάτων και η Φαρμακοδυναμική μέσω της μελέτης της επίδρασης της δραστικής ουσίας στον οργανισμό, καθορίζουν τη θεραπευτική αξία αλλά και τη δράση του σκευάσματος. [2]

Η ανάπτυξη του κλάδου της Μοριακής Βιολογίας οδήγησε στην ανακάλυψη τεχνικών που πλέον καθιστούν δυνατή την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος, ένα ακόμη χρήσιμο εργαλείο για τη διαμόρφωση της εξατομικευμένης θεραπείας. Ο κλάδος της Φαρμακογονιδιοματικής μελετά το πλήθος των γονιδίων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα, αξιοποιώντας τα γονιδιοματικά ευρήματα εντοπίζεται η προδιάθεση του ασθενούς σε μια συγκεκριμένη νόσο. Αξίζει, λοιπόν, να διασαφηνιστεί πως οι όροι Φαρμακογενετική και Φαρμακογονιδιοματική δεν είναι ταυτόσημοι καθώς ο πρώτος κλάδος μελετά την απάντηση του ασθενή σε μια γενετικά κληρονομική ασθένεια, ενώ ο δεύτερος κλάδος ερευνά τη ρύθμιση και την

έκφραση των γονιδίων που συνδέονται με την απόκριση του οργανισμού στο σκεύασμα. [1]

Ένας ακόμη κλάδος που είναι συνδεδεμένος με τη Φαρμακογονιδιωματική είναι η Εξατομικευμένη Ιατρική (PersonalizedMedicine). Πρόκειται για έναν τομέα που εφαρμόζει τα δεδομένα από το γονιδιωματικό προφίλ του ασθενούς ώστε να διαμορφώσει μια εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Η συνεργασία των δυο κλάδων επιτρέπει το σχεδιασμό της βέλτιστης θεραπείας καθώς επιλέγονται τα κατάλληλα φαρμακευτικά σχήματα για την κάθε περίπτωση. Η Ιατρική Ακρίβεια (PrecisionMedicine) αποτελεί την εξέλιξη της συγκεκριμένης προσέγγισης καθώς έχει ως στόχο το σχεδιασμό θεραπευτικών προσεγγίσεων για ομάδες ασθενών, οι οποίοι θα επιλέγονται ανάλογα με το γονιδιακό τους προφίλ, τον τρόπο ζωής τους και διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο συνδυασμός της Φαρμακογονιδιωματικής, της Εξατομικευμένη Ιατρικής και της Ιατρικής Ακρίβειας, αποτελούν το μέλλον για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως ο καρκίνος. [3]

## **2. Υπογονιμότητα**

### **2.1 Ορισμός υπογονιμότητας**

Ως υπογονιμότητα ορίζεται «η αδυναμία ενός ζευγαριού επιτυχημένης σύλληψης και απόκτησης τέκνου, έπειτα από συνεχή προσπάθεια σύλληψης για ένα έτος τουλάχιστον, χωρίς τη λήψη αντισυλληπτικών μεθόδων». Σε περίπτωση που η ηλικία της μητέρας υπερβαίνει τα 36 έτη, το χρονικό περιθώριο περιορίζεται στους 6 μήνες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) αναγνώρισε την υπογονιμότητα ως διαταραχή της υγείας, η οποία απαιτεί την εφαρμογή διάφορων μεθόδων για την αντιμετώπισή της. Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετές φορές ο όρος της υπογονιμότητας ταυτίζεται με τον όρο της στειρότητας. Η στειρότητα είναι η απόλυτη αδυναμία τεκνοποίησης λόγω βιολογικών αιτιών, όπως για παράδειγμα η χειρουργική αφαίρεση της μήτρας ή/και των ωοθηκών. [7]

Θέμα υπογονιμότητας θίγεται έπειτα από προσπάθειες ενός έτους, ένα χρονικό πλαίσιο το οποίο ορίστηκε σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα μιας φυσιολογικής σύλληψης. Συγκεκριμένα, έπειτα από σεξουαλική συνεύρεση χωρίς αντισυλληπτικές μεθόδους, το 25% των ζευγαριών συλλαμβάνει εντός του πρώτου μήνα, 60% μέσα στους 6 μήνες και 80% μέσα στους 12 μήνες συνεύρεσης. Σε αρκετές περιπτώσεις, το

ενδεχόμενο μιας αποβολής δημιουργεί το αίσθημα στειρότητας ή υπογονιμότητας στα ζευγάρια. [7]

Ως πρωτογενής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης του ζευγαριού σε περιπτώσεις που δεν έχει προηγηθεί σύλληψη (το 30% των περιπτώσεων), ενώ ως δευτερογενής ορίζεται η αδυναμία σύλληψης, εφόσον έχει προηγηθεί τεκνοποίηση στο παρελθόν. Η σύλληψη και η τεκνοποίηση αποτελεί βασικό δικαίωμα κάθε ανθρώπου και αξίζει να πραγματοποιηθεί προσπάθεια επίλυσης του προβλήματος. [7]

## 2.2 Συχνότητα υπογονιμότητας

Μεγάλος αριθμός ανθρώπων πλήττεται από υπογονιμότητα στη διάρκεια της ζωής τους, σύμφωνα με νέα έκθεση που δημοσιεύθηκε το 2023 από τον ΠΟΥ. Περίπου το 17,5% του ενήλικου πληθυσμού – περίπου 1 στους 6 παγκοσμίως – αντιμετωπίζει υπογονιμότητα, γεγονός που δείχνει την επείγουσα ανάγκη να αυξηθεί η πρόσβαση σε οικονομικά προσιτή, υψηλής ποιότητας θεραπεία γονιμότητας για όσους έχουν ανάγκη.

Οι νέες εκτιμήσεις δείχνουν περιορισμένη διακύμανση στον επιπολασμό της υπογονιμότητας μεταξύ των περιοχών. Τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα για χώρες υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος, υποδεικνύοντας ότι πρόκειται για μια σημαντική πρόκληση για την υγεία παγκοσμίως. Ο επιπολασμός κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 17,8% στις χώρες υψηλού εισοδήματος και 16,5% στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. [8]

*«Η έκθεση αποκαλύπτει μια σημαντική αλήθεια: η υπογονιμότητα δεν κάνει διακρίσεις»,* δήλωσε ο Δρ Tedros Adhanom Ghebreyesus, Γενικός Διευθυντής του ΠΟΥ. *«Το τεράστιο ποσοστό των ανθρώπων που επηρεάζονται δείχνει την ανάγκη να διευρυνθεί η πρόσβαση στη φροντίδα γονιμότητας και να διασφαλιστεί ότι αυτό το ζήτημα δεν θα παραγκωνίζεται πλέον στην έρευνα και την πολιτική για την υγεία, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμοι ασφαλείς, αποτελεσματικές και προσιτές μέθοδοι για την απόκτηση της γονιμότητας για όσους το αναζητούν».* [8]

Παρά το μέγεθος του ζητήματος, λύσεις για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπογονιμότητας – συμπεριλαμβανομένης της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) – παραμένουν υποχρηματοδοτούμενες και απρόσιτες σε πολλούς λόγω υψηλού κόστους, κοινωνικού στιγματισμού και περιορισμένης διαθεσιμότητας.

Προς το παρόν, στις περισσότερες χώρες, οι θεραπείες γονιμότητας χρηματοδοτούνται σε μεγάλο βαθμό από το ίδιο το ζευγάρι – συχνά καταλήγοντας σε καταστροφικό οικονομικό κόστος. Οι άνθρωποι στις φτωχότερες χώρες ξοδεύουν μεγαλύτερο ποσοστό του εισοδήματός τους για φροντίδα γονιμότητας σε σύγκριση με τους ανθρώπους σε πλουσιότερες χώρες. Το υψηλό κόστος συχνά εμποδίζει τους ανθρώπους να έχουν πρόσβαση σε θεραπείες υπογονιμότητας ή, εναλλακτικά, μπορεί να τους εκτοξεύσει στη φτώχεια ως συνέπεια της αναζήτησης φροντίδας. [8]

*«Εκατομμύρια άνθρωποι αντιμετωπίζουν καταστροφικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης μετά την αναζήτηση θεραπείας για τη στειρότητα, καθιστώντας αυτό ένα σημαντικό ζήτημα δικαιοσύνης και πολύ συχνά, μια παγίδα ιατρικής φτώχειας για όσους πλήττονται»,* δήλωσε η DrPascaleAllotey, Διευθύντρια Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας και Έρευνας στον ΠΟΥ. συμπεριλαμβανομένου του Ειδικού Προγράμματος Έρευνας, Ανάπτυξης και Έρευνας των Ηνωμένων Εθνών στην Ανθρώπινη Αναπαραγωγή (HRP) *«Οι καλύτερες πολιτικές και η δημόσια χρηματοδότηση μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την πρόσβαση στη θεραπεία και να προστατεύσουν τα φτωχότερα νοικοκυριά από το να πέσουν στη φτώχεια».*

Ενώ η νέα έκθεση δείχνει πειστικά στοιχεία για τον υψηλό παγκόσμιο επιπολασμό της υπογονιμότητας, υπογραμμίζει μια επίμονη έλλειψη δεδομένων σε πολλές χώρες και ορισμένες περιοχές. Απαιτεί μεγαλύτερη διαθεσιμότητα εθνικών δεδομένων για τη στειρότητα αναλυόμενα ανά ηλικία και αιτία για να βοηθηθεί ο ποσοτικός προσδιορισμός της υπογονιμότητας, καθώς και να γνωρίζουμε ποιος χρειάζεται φροντίδα γονιμότητας και πώς μπορούν να μειωθούν οι κίνδυνοι. [8]

### **3. Ιατρικός υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (I.Y.A)**

Η υπογονιμότητα θεωρούνταν ανέκαθεν ως κοινωνικό στίγμα και συχνά αντιμετωπίζονταν ως κοινωνικά, ψυχικά και σωματικά επιζήμια εμπειρία για τις άτεκνες γυναίκες παρά για τους άνδρες. Η πατρότητα ήταν περισσότερο κοινωνική και όχι βιολογική έννοια, καθιστώντας έτσι την έλλειψη τέκνων νόμιμη βάση διαζυγίου και θέμα ντροπής για τις γυναίκες. Κάθε χώρα έχει το δικό της σύνολο εθίμων και παραδοσιακών πεποιθήσεων για την ανακούφιση της έλλειψης παιδιών. [10]

#### **3.1 Ορισμός**

Ως Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή (I.Y.A.) ορίζεται «κάθε περίπτωση κυοφορίας και τεκνοποίησης που επιτυγχάνεται με μεθόδους άλλες πλην της φυσιολογικής ένωσης άνδρα και γυναίκας και οι οποίες εφαρμόζονται σε ειδικά οργανωμένες μονάδες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (M.I.Y.A.)» σύμφωνα με το άρθρο 1 της απόφασης 73/24-1-2017/ΦΕΚ Β 293/7.2.2017. Πρόκειται για ένα κλάδο που έχει ως βασικό στόχο την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας και διακρίνεται σε ομόλογη και ετερόλογη. Στην ομόλογη τεχνητή γονιμοποίηση το ωάριο γονιμοποιείται από το αίμα του συζύγου/ συντρόφου, ενώ στην ετερόλογη χρησιμοποιείται γενετικό υλικό δότη.

### **3.3 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**

#### *i. Σπερματέγχυση*

Περίπου το 12-18% των ζευγαριών στις Ηνωμένες Πολιτείες υποφέρουν από υπογονιμότητα, με το 20% των περιπτώσεων να προκαλείται αποκλειστικά από ανδρικούς παράγοντες και το 30-40% της υπογονιμότητας να προκαλείται από έναν συνδυασμό ανδρικών και γυναικείων παραγόντων. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI) είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για ασθενείς με ήπια ανδρική υπογονιμότητα, ανωορρηξία, ενδομητρίωση και ανεξήγητη υπογονιμότητα. [11]

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τα αποτελέσματα της IUI, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης υπογονιμότητας, των παραμέτρων του σπέρματος και των σχημάτων διέγερσης. Είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τα αποτελέσματα. Τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν την IUI για άνδρες με TMC > 5 εκατομμύρια σπερματοζωάρια, με ορισμένες μελέτες να δείχνουν μια επίδραση κατωφλίου σε TMC 10 εκατομμυρίων. Το υψηλό DFI σπέρματος αντανακλά τις ανωμαλίες του DNA του σπέρματος, αλλά δεν επηρεάζει σταθερά τα ποσοστά εγκυμοσύνης. [11]

Το πατρικό υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία συμβάλλουν επίσης στην υπογονιμότητα. Η μητρική παχυσαρκία οδηγεί σε αυξημένες απαιτήσεις σε φάρμακα για την πρόκληση ωορρηξίας, αλλά δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και του πατέρα επηρεάζει αρνητικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης, αν και οι επιπτώσεις της πατρικής ηλικίας

είναι ασυνεπείς στη βιβλιογραφία, ενώ οι αρνητικές επιπτώσεις της μητρικής ηλικίας είναι καλά τεκμηριωμένες. Δεδομένων των χαμηλότερων ποσοστών εγκυμοσύνης με IUI, οι γυναίκες  $\geq 38$  ετών μπορεί να ωφεληθούν από την εξωσωματική γονιμοποίηση. [11]

Ενώ τα δεδομένα IUI για τη φυλή και την εθνικότητα είναι αραιά, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ανισότητες επηρεάζουν αρνητικά την πρόσβαση στη θεραπεία γονιμότητας και τα επακόλουθα αποτελέσματα. Η πρόκληση ωορρηξίας με γοναδοτροπίνες, λετροζόλη ή CC μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με IUI για τη μεγιστοποίηση των ποσοστών εγκυμοσύνης. Η λετροζόλη και η CC καταλήγουν σε παρόμοια ποσοστά εγκυμοσύνης, SAB και πολλαπλής κύησης και αυτές οι θεραπείες συνιστώνται έναντι των γοναδοτροπινών δεδομένου του υψηλού ποσοστού πολλαπλής κύησης με τις τελευταίες. Για τις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, η λετροζόλη προτιμάται έναντι του CC. Το IUI είναι πιο αποτελεσματικό για γυναίκες με δυσλειτουργία ωορρηξίας και ανεξήγητη υπογονιμότητα και λιγότερο αποτελεσματικό για γυναίκες με σαλπινγικό παράγοντα και ενδομητρίωση σταδίου III-IV. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια όταν η IUI εκτελείται με ένασμα της hCG ή μια αυθόρμητη αύξηση της LH και η LH μπορεί να παρακολουθείται με ούρα ή ορό. Όταν χρησιμοποιούνται ενεργοποιητές, η hCG μπορεί να χορηγηθεί IM ή SC, με την ενδοφλέβια ένεση να προτιμάται για παχύσαρκες γυναίκες. [11]

Οι περισσότερες εγκυμοσύνες συμβαίνουν εντός των πρώτων τεσσάρων κύκλων IUI, μετά τους οποίους θα πρέπει να εξεταστεί η εξωσωματική γονιμοποίηση. Η σπερματέγχυση μπορεί να συμβεί 24-40 ώρες μετά την ένεση hCG ή 24 ώρες μετά την αύξηση της LH στους φυσικούς κύκλους. Η απλή IUI προτιμάται από τη διπλή IUI με παρόμοια ποσοστά εγκυμοσύνης. Η σύντομη ανάπαυση μετά τη γονιμοποίηση μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Οι πάροχοι που συνιστούν IUI για τη θεραπεία της υπογονιμότητας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όλους αυτούς τους παράγοντες. [11]



*Εικόνα 1. Απεικόνιση διαδικασίας σπερματέγχυσης.*

ii. Εξωσωματική γονιμοποίηση

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι μια διαδικασία γονιμοποίησης όπου ένα ωάριο συνδυάζεται με σπέρμα *in vitro*. Η διαδικασία περιλαμβάνει παρακολούθηση και διέγερση της διαδικασίας ωορρηξίας μιας γυναίκας, αφαιρώντας ένα ωάριο ή ωάρια από τις ωοθήκες τους και αφήνοντας το σπέρμα ενός άνδρα να τις γονιμοποιήσει σε ένα μέσο καλλιέργειας σε εργαστήριο. Αφού το γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγωτό) υποβληθεί σε καλλιέργεια εμβρύου για 2-6 ημέρες, μεταφέρεται με καθετήρα στη μήτρα, με σκοπό την επιτυχή κύηση.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, την παρένθετη μητρότητα κύησης και, σε συνδυασμό με τον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο, την αποφυγή μετάδοσης γενετικών καταστάσεων. Ένα γονιμοποιημένο ωάριο από έναν δότη μπορεί να εμφυτευτεί στη μήτρα ενός παρένθετου και το προκύπτον παιδί είναι γενετικά άσχετο με το παρένθετο. Ορισμένες χώρες έχουν απαγορεύσει ή ρυθμίζουν με άλλο τρόπο τη διαθεσιμότητα θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης, γεγονός που οδηγεί στον τουρισμό γονιμότητας. Οι περιορισμοί στη διαθεσιμότητα της εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνουν κόστος και ηλικία, προκειμένου ένα άτομο να ολοκληρώσει μια υγιή εγκυμοσύνη.

Με τη βοήθεια της δωρεάς ωαρίων και της εξωσωματικής γονιμοποίησης, υπάρχουν πολλές γυναίκες που μπορεί να έχουν περάσει τα αναπαραγωγικά τους χρόνια, να έχουν υπογόνιμους συντρόφους, να έχουν ιδιοπαθή προβλήματα γυναικείας γονιμότητας ή να έχουν φτάσει στην εμμηνόπαυση, που μπορεί ακόμα να μείνουν έγκυες. Μετά τη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης, ορισμένα ζευγάρια μένουν έγκυες χωρίς καμία θεραπεία γονιμότητας. Το 2023, υπολογίστηκε ότι δώδεκα εκατομμύρια παιδιά είχαν γεννηθεί παγκοσμίως χρησιμοποιώντας εξωσωματική γονιμοποίηση και άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.[12][13]

Η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της γυναικείας υπογονιμότητας όταν αυτή οφείλεται σε προβλήματα με τις σάλπιγγες, γεγονός που καθιστά δύσκολη την *in vivo* γονιμοποίηση. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ανδρική υπογονιμότητα, σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει ελάττωμα στην ποιότητα του σπέρματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI), όπου ένα κύτταρο σπέρματος εγχέεται απευθείας στο ωάριο. Αυτό χρησιμοποιείται όταν το σπέρμα δυσκολεύεται να διεισδύσει στο ωάριο. Το ICSI χρησιμοποιείται επίσης όταν ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι πολύ χαμηλός. Όταν ενδείκνυται, η χρήση ICSI έχει βρεθεί ότι αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE), η θεραπεία με εξωσωματική γονιμοποίηση είναι κατάλληλη σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας για άτομα που δεν έχουν συλλάβει μετά από 2 χρόνια τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Σε άτομα με ανωορρηξία, μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση μετά από απόπειρες 7-12 κύκλων πρόκλησης ωορρηξίας, καθώς η τελευταία είναι ακριβή και πιο εύκολο να ελεγχθεί.[14][15]

Τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι το ποσοστό όλων των διαδικασιών εξωσωματικής γονιμοποίησης που καταλήγουν σε ευνοϊκά αποτελέσματα. Ανάλογα με τον τύπο υπολογισμού που χρησιμοποιείται, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να αντιπροσωπεύει τον αριθμό των επιβεβαιωμένων κήσεων, που ονομάζεται ποσοστό εγκυμοσύνης, ή τον αριθμό των γεννήσεων ζωντανών γεννήσεων, που ονομάζεται ποσοστό ζώντων γεννήσεων. Λόγω της προόδου στην αναπαραγωγική τεχνολογία, τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων κατά τον πέμπτο κύκλο της εξωσωματικής γονιμοποίησης αυξήθηκαν από 76% το 2005 σε 80% το 2010,



παρά τη μείωση του αριθμού των εμβρύων που μεταφέρονται (που μείωσε το ποσοστό πολλαπλών γεννήσεων από 25% σε 8 %).[16]

Το ποσοστό επιτυχίας εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως η ηλικία της γυναίκας, η αιτία της υπογονιμότητας, η κατάσταση του εμβρύου, το αναπαραγωγικό ιστορικό και παράγοντες του τρόπου ζωής. Οι νεότεροι υποψήφιοι για εξωσωματική γονιμοποίηση είναι πιο πιθανό να μείνουν έγκυες. Άτομα μεγαλύτερα των 41 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να μείνουν έγκυες με ωάριο δότη. Οι άνθρωποι που ήταν προηγουμένως έγκυες είναι σε πολλές περιπτώσεις πιο επιτυχημένες με θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης από εκείνες που δεν ήταν ποτέ έγκυες.[16]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: ΚΑΘ'ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ**

### **1. Ορισμοί**

Η έννοια της επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) βρίσκεται στο επίκεντρο των συζητήσεων τα τελευταία χρόνια και προκαλεί διχασμό στην επιστημονική κοινότητα. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. και το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) ως RPL ορίζονται οι τρεις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων και των μη γνωστών. Παράλληλα, η Ευρωπαϊκή εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE το 2017) και η Αμερικανική εταιρεία για την αναπαραγωγική Ιατρική (ASRM), υποστηρίζουν οι RPL ορίζονται ως δύο ή περισσότερες κλινικές απώλειες εγκυμοσύνης τεκμηριωμένες με υπερηχογραφικά ή ιστοπαθολογικά ευρήματα κύησης, αλλά όχι απαραίτητα διαδοχικές.[17][18]

Το 1-2% των ζευγαριών υποφέρουν από τη συγκεκριμένη παθολογία, η οποία οφείλεται σε πολλαπλές αιτίες, παρόλο που στο 50% των περιπτώσεων η αιτία παραμένει άγνωστη. Για τη σωστή και επιτυχή αντιμετώπιση του θέματος απαιτείται η διενέργεια εξετάσεων και η σωστή θεραπεία. Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης είναι απαραίτητη η κατανόηση των παθοφυσιολογικών

μηχανισμών και η ταξινόμηση των αιτιών πρόκλησης. Η ηλικία, ανατομικές ανωμαλίες, ορμονικές διαταραχές και λοιμώξεις, είναι μερικοί από τους βασικούς παράγοντες. [18]

## **2. Αίτια καθ'έξιν αποβολών**

Όπως προαναφέρθηκε, μόνο στο 50% των περιπτώσεων ταυτοποιούνται τα αίτια πρόκλησης. Σε αρκετές περιπτώσεις, η αιτιολογία των αποβολών είναι σύνθετη και πολλαπλή και προκαλείται από τη δυσλειτουργία πολλών συστημάτων. Οι βασικοί παράγοντες πρόκλησης της παθογένειας ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

### *i. Γενετικοί παράγοντες*

Η πιο συχνή αιτία αυτόματων αποβολών εντοπίζεται σε χρωμοσωμικές μεταλλάξεις (ανευπλοειδία ή η ύπαρξη επιπλέον ή πολύ μικρού αριθμού αντιγράφων χρωμοσωμάτων), οι οποίες οδηγούν σε μη βιώσιμες εγκυμοσύνες. Σε μεγάλο ποσοστό δεν επιτυγχάνεται εμφύτευση του εμβρύου. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν βασική αιτία αποβολών, αλλά σπανίως οδηγούν σε σύνδρομο καθ'έξιν αποβολών.[19]

### *ii. Ανατομικοί παράγοντες*

Η μη σωστή ανατομία της μήτρας, όπως στην περίπτωση των ινομυωμάτων -τα οποία παραμορφώνουν το σχήμα του οργάνου- σε αρκετές περιπτώσεις επάγει τον κίνδυνο αποβολής. Οι συμφύσεις στο εσωτερικό της μήτρας έπειτα από χειρουργική επέμβαση, οι πολύποδες της μήτρας καθώς και συγγενείς ανωμαλίες, όπως το διάφραγμα της μήτρας, αυξάνουν την πιθανότητα αποβολής στο 60%, καθώς παρεμποδίζουν την εμφύτευση του εμβρύου. Περιπτώσεις λοιμώξεων, όπως η ενδομητρίτιδα, έχουν συσχετιστεί με μεμονωμένες αποβολές και όχι με επαναλαμβανόμενες. [20]

### *iii. Ενδοκρινείς παράγοντες*

Η ομαλή εμφύτευση και κύηση είναι ορμονοεξαρτώμενες διαδικασίες. Επομένως, πιθανές ορμονικές διαταραχές παρεμποδίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και οδηγούν σε πρόωμη αποβολή. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλειτουργία του θυροειδούς αλλά και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζονται με πρόωρη αποβολή. Πρόκειται για παθήσεις, οι οποίες αν

διαγνωστούν εγκαίρως, με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή αυξάνουν σημαντικά τα ποσοστά επιτυχούς κύησης. [20]

Η φυσιολογική παραγωγή ορμονών από την μητέρα- ιδίως το πρώτο τρίμηνο της κύησης, όπου οι ορμόνες παράγονται αποκλειστικά από τη μητέρα- διαδραματίζει κομβικό ρόλο για την υγεία του εμβρύου και της γυναίκας. Είναι, επομένως, εύκολα αντιληπτό ότι σε περιπτώσεις υποθυροειδισμού αυξάνεται ο κίνδυνος αποβολής, πρόωρου τοκετού ή γέννησης εμβρύου χαμηλού βάρους. Τέλος, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αποβολών. [21][22]

iv. Λοιμώδη νοσήματα

*Ureaplasmaurealyticum*, *Mycoplasma hominis* , *Listeria monocytogenes*,ερυθρά, *Toxoplasma gondii* , κυτταρομεγαλοϊός, ιός του έρπητα, γλαμύδιακαι άλλους λιγότερο συχνά παθογόνους, έχουν ταυτοποιηθεί πιο συχνάσε κολπικές και τραχηλικές εκκρίσεις και ορού αίματος από γυναίκες με σποραδικές αποβολές . Παράλληλα, όμως, λοιμώξεις όπως το μυκόπλασμα και η λιστέρια, έχουν συσχετιστεί με μεμονωμένες αποβολές αλλά όχι με τις καθ' εξίν. [23]

v. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ο τρόπος ζωής και οι συνήθειες του ζευγαριού παίζουν κομβικό ρόλο στην επιτυχή σύλληψη. Η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η καφεΐνη, ναρκωτικές ουσίες όπως η κοκαΐνη, το άγχος και η παχυσαρκία, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο τόσο μεμονωμένων όσο και επαναλαμβανόμενων αποβολών. [23]

### **3. Υποκατηγορίες καθ' εξίν αποβολών**

Ανάλογα με το μαιευτικό ιστορικό των γυναικών, το σύνδρομο διακρίνεται σε τρεις βασικές υποκατηγορίες. Οι πρωτοπαθείς RPL αφορούν περιπτώσεις όπου έχουν παρατηρηθεί τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές χωρίς ιστορικό κύησης. Περιπτώσεις που παρατηρούνται τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές, αλλά προηγήθηκε κύηση άνω των 20 εβδομάδων (είτε ήταν επιτυχής είτε όχι) ανήκουν στις δευτεροβάθμιες RPL, ενώ τέλος οι τριτοπαθείς RPL αναφέρονται σε γυναίκες με

τρεις ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης μεταξύ φυσιολογικών κυήσεων που εξελίχθησαν πέρα των 20 εβδομάδων.

#### **4. Πρόληψη καθ' εξίν αποβολών**

Καθώς η αποβολή και ιδίως οι επαναλαμβανόμενες αποβολές αποτελούν μια ιδιαίτερα ψυχολογικά επώδυνη κατάσταση, το στάδιο της πρόληψης είναι πολύ σημαντικό. Προτείνεται στο ζευγάρι να ζητήσει τη βοήθεια ενός συμβούλου για ψυχολογική υποστήριξη, ενώ παράλληλα να προβεί σε μια σειρά εξετάσεων, ώστε να έχουν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τη λήψη μελλοντικών αποφάσεων. Η πρώτη εξέταση περιλαμβάνει τα δεσμευτικά αντισώματα, ή αλλιώς αντιπατρικά αντισώματα, τα οποία ενεργοποιούνται με την εμφάνιση του εμβρύου. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί πως η απουσία των συγκεκριμένων αντισωμάτων δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για μια φυσιολογική κύηση. [24]

Η δεύτερη απαραίτητη εξέταση περιλαμβάνει τα NK κύτταρα (Natural Killer Cells). Αυξημένος αριθμός NK κυττάρων στη μήτρα ή στο περιφερειακό αίμα των γυναικών, έχουν συσχετιστεί με αποβολή. Η φυσιολογική λειτουργία των συγκεκριμένων κυττάρων είναι η αναγνώριση και η καταστροφή ξένου σώματος στον οργανισμό. Επομένως, τα NK κύτταρα επιτίθενται στο έμβρυο ως ξένο σώμα. Επίσης, τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APA), λειτουργούν ως προγνωστικός δείκτης, καθώς τα αυξημένα επίπεδά τους οδηγούν σε θρόμβωση και εμβρυϊκό θάνατο. [24]

# *ΣΚΟΠΟΣ*

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας, είναι αρχικά να αναλυθούν σε θεωρητικό πλαίσιο τα είδη και οι περιπτώσεις των καθ' έξιν αποβολών καθώς και ποίκιλα στοιχεία για τον κλάδο της Φαρμακογενωμικής επιστήμης. Επιπροσθέτως, στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρούσας στάθμης της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μελέτη γενετικών πολυμορφισμών που ενδεχομένως να σχετίζονται με περιπτώσεις ιδιοπαθών καθ' έξιν αποβολών . Απώτερος σκοπός είναι να διευκρινιστεί η σκοπιμότητα ενός προσφερόμενου πάγιου τακτικού έλεγχουστοχευμένων γενετικών διαγνωστικών εξετάσεων μετά το τέλος της τυπικής διαγνωστικής διαδικασίας σε ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές.



## *ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ*

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

#### **1. Μεθοδολογία: Υλικά και Μέθοδοι**

Για τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, πραγματοποιήθηκε ενδεδειγμένη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων Pubmed και GoogleScholar. Επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις τις τελευταίας δεκαετίας (2014-2024). Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά: “recurrentabortion” , “recurrentpregnancyloss”, “pharmagenomics”, “pharmagenetics”, “miscarriages”, “habitualabortion”, “hormones”, “geneticpolymorphisms”, “idiopathicpregnancyloss”, “thrombophilia”, “antiphospholipidsyndrome”, “case-controlstudy”. Στα κριτήρια αναζήτησης

συμπεριελήφθησαν και μελέτες γραμμένες σε άλλες γλώσσες εκτός της Αγγλικής , καθώς και ανασκοπήσεις.

Στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρούσας στάθμης της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μελέτη γενετικών πολυμορφισμών που ενδεχομένως να σχετίζονται με περιπτώσεις ιδιοπαθών καθ'έξιν αποβολών. Απώτερος σκοπός είναι να διευκρινιστεί η σκοπιμότητα ενός προσφερόμενου πάγιου τακτικού έλεγχουστοχευμένων γενετικών διαγνωστικών εξετάσεων μετά το τέλος της τυπικής διαγνωστικής διαδικασίας σε ασθενείς με καθ'έξιν αποβολές.

Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής: μελέτες παρατήρησης, όπου είχε προηγηθεί ενδεδειγμένος έλεγχος για αναγνωρίσιμα αίτια καθ'έξιν αποβολών στην αντίστοιχη ομάδα. Οι μελετούμενοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί θα έπρεπε να εντάσσονται σε ένα θεωρητικό παθογενετικό μοντέλο, όπου να είναι ήδη γνωστή η δυσμενής επίδραση στην κύηση της διαταραγμένης έκφρασης των γονιδιακών προϊόντων τους.

## **2. Φαρμακογενετική και αποβολές**

Όπως προαναφέρθηκε, οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης των καθ'έξιν αποβολών είναι γενετικοί- το 50% των περιπτώσεων οφείλεται σε χρωμοσωμικές μεταλλάξεις-, ανοσοποιητικοί και περιβαλλοντικοί. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε αριθμητικές, δομικές, στο γενετικό χιμαιρισμό και σε πολυπλοειδία. Μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζουν οι αριθμητικές ανωμαλίες με ποσοστό έως και 90% και ακολουθούν οι γενετικοί χιμαιρισμοί (12%) και οι δομικές (6%).

Επομένως, ο κλάδος της φαρμακογενετικής είναι δυνατό να αξιοποιηθεί για τη μελέτη των γενετικών παραγόντων που προκαλούν τις επαναλαμβανόμενες αποβολές, να ταυτοποιήσει τα γονίδια που σχετίζονται με το συγκεκριμένο ζήτημα και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του προβλήματος. Τα ευρήματα μπορούν να αξιοποιηθούν για την πρόληψη αλλά και την εξατομικευμένη θεραπευτική



προσέγγιση που μπορεί να εφαρμοστεί, και να βοηθήσει πολλά ζευγάρια να επιλύσουν το συγκεκριμένο ζήτημα.

### **2.1 Αποβολές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες**

Η υποτροπιάζουσα απώλεια κύησης (RPL), επηρεάζει το 2-5% των ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν. Το RPL μπορεί να καταλήξει σε κακό μαιευτικό ιστορικό (BOH), το οποίο συνεπάγεται προηγούμενη δυσμενή έκβαση του εμβρύου όσον αφορά δύο ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αμβλώσεις, πρώιμους νεογνικούς θανάτους, νεκρούς γεννήσεις, ενδομήτριους εμβρυϊκούς θανάτους, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και συγγενείς ανωμαλίες. Είναι μια σημαντική ανησυχία για την υγεία και μερικές φορές θεωρείται λανθασμένα ως υπογονιμότητα.

Το RPL είναι μια συναισθηματικά δύσκολη συνθήκη για τα ζευγάρια, και ιδιαίτερα για τη μητέρα καθώς υπάρχει για την υγεία της. Εάν μια εγκυμοσύνη καθυστερήσει ή δεν είναι επιτυχής για οποιονδήποτε λόγο, τα διαθέσιμα αναπαραγωγικά χρόνια μειώνονται, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια αίσθηση επείγουσας ανάγκης για σύλληψη. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας είναι ένας από τους παράγοντες που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την αποβολή. Είναι πολύ σημαντικό να διευκρινιστεί ο λόγος πίσω από την αποβολή, ώστε να ληφθούν επακόλουθα μέτρα για να αποφευχθεί η επανάληψη μιας τέτοιας κατάστασης. Γενετικοί παράγοντες όπως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, είναι η κύρια αιτία (περίπου 5% επικράτηση σε ζευγάρια) για την RPL. Αυτός ο επιπολασμός είναι σημαντικά υψηλότερος από τον κανονικό πληθυσμό (~1 στους 500).[25]

Ένας μεγάλος αριθμός ζευγαριών με RPL (41,4%) έχουν χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία μπορεί να εντοπιστεί με καρυότυπο. Οι χρωμοσωμικές ανισορροπίες στους γαμέτες, που προκύπτουν από ισορροπημένη μετατόπιση σε ένα από τα ζευγάρια, προκαλούν συστηματικά σφάλματα στη μιτωτική διαδικασία κατά το πρώιμο αναπτυξιακό στάδιο της σύλληψης. Στο 50% περίπου των ζευγαριών με RPL, η υποκείμενη αιτία παραμένει άλυτη, αν και μπορεί να υπάρχει εμπλοκή γενετικών παραγόντων. Το δύσκολο ερώτημα-κλειδί στη διερεύνηση της κληρονομικής προδιάθεσης για RPL είναι να αποφασιστεί το υποκείμενο της μελέτης στο RPL. Οι άνθρωποι έχουν χρησιμοποιήσει συμβατικό καρυότυπο και συγκριτικό γονιδιωματικό υβριδισμό βάσει συστοιχιών σε ζευγάρια με RPL. Ελάχιστη εστίαση έχει δοθεί στη χρήση της αλληλουχίας ολόκληρου του εξώματος/γονιδιώματος σε θανατηφόρες ενδομήτριες εμβρυϊκές διαταραχές. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι

υπάρχουν λίγες παραλλαγές αλληλουχίας γονιδίων σε ζευγάρια με ιστορικό RPL με ή χωρίς αποβολή που μπορεί να συμβάλλουν σε RPL ή σχετικές θανατηφόρες γενετικές ανωμαλίες. [25]

Οι γενετικές μελέτες που σχεδιάστηκαν για τη διερεύνηση των γονιδίων και του μηχανισμού πίσω από την παθογένεση του RPL έχουν πολλές προκλήσεις και δεν υπήρξαν σταθερά αποτελέσματα λόγω των διαφοροποιήσεων στην επιλογή των υποκειμένων της μελέτης (ζευγάρια με ιστορικό RPL ή γυναίκες ασθενείς ή προϊόν σύλληψης (POC) και μάρτυρες. Λόγω της πολυπλοκότητας στη συλλογή και επεξεργασία των κλινικών δειγμάτων από ζευγάρια με ιστορικό συμβάντων RPL και απώλειας εγκυμοσύνης, υπάρχουν περιορισμένες γενετικές μελέτες για τις οικογένειες RPL. [25]

Στη συγκεκριμένη μελέτη, τα POCs αναλύθηκαν με χρήση CMA και οι περιπτώσεις χωρίς παθολογικά CNV υποβλήθηκαν σε ανάλυση TRIO ως μια πυκνοκατοικημένη και ποικιλόμορφη χώρα με ποικίλες εθνικότητες και γάμους σε σχέση με το αίμα. Αυτή η μελέτη, στοχεύει σε μια λιγότερο εξερευνημένη περιοχή της γενετικής, ειδικά στο σενάριο για την ανακάλυψη της γενετικής αιτιολογίας της RPL. Εκτός από αυτό, έχει διαπιστωθεί η συμβολή των χρωμοσωμικών και μεμονωμένων γονιδιακών διαταραχών στην απώλεια εγκυμοσύνης, πολλές φορές *de novo* και μερικές φορές κληρονομικές. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό περισσότερων γονιδίων που βασίζονται στην ανθρώπινη ανάπτυξη και προκαλούν RPL. Οι πληροφορίες από τις δοκιμές RPL μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς και τους γιατρούς να κατανοήσουν την αιτία της αποβολής και στη συνέχεια να αναπτύξουν ένα σχέδιο για την υποστήριξη μιας επιτυχημένης μελλοντικής εγκυμοσύνης.[25]

Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποίησε μια προσπάθεια διευκρίνησης των αιτιών αποβολής, στηριζόμενη σε κυτταρογενετικές και μοριακές αναλύσεις. Οι περισσότερες αποβολές παρατηρήθηκαν στο πρώτο τρίμηνο και υπήρχαν λίγες πληροφορίες για τις εμβρυϊκές ανωμαλίες ή τους φαινότυπους εκτός από την εμβρυϊκή θνησιμότητα. Αυτό έκανε την ανάλυση και την ερμηνεία πιο περίπλοκη. Από κάθε οικογένεια, λήφθηκε μόνο ένα δείγμα POC και δεν ήταν δυνατή η λήψη δειγμάτων από προηγούμενες εγκυμοσύνες. Λόγω του πυκνού ινδικού πληθυσμού και των συγγενικών γάμων, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι θα ανιχνεύονταν ορισμένες αυτοσωμικά υπολειπόμενες μεταλλάξεις στα έμβρυα. Μπορεί να παρατηρηθεί πρόωμη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε τέτοιες συνθήκες και λόγω της απουσίας

λεπτομερών προγεννητικών φαινοτύπων και σχετικών εργαστηριακών αναφορών δοκιμών, μερικές από τις αιτίες συχνά παραλείπονται. [25]

Η κυτταρογενετική ανάλυση των POCs είναι σημαντική για τη διευκρίνιση της αιτίας της εμβρυϊκής θνησιμότητας/απώλειας. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση των κινδύνων υποτροπής σε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Από την Ινδία, μια μελέτη των Duttaetal. (2011) έδειξε ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων RPL είχε ισορροπημένες αμοιβαίες μετατοπίσεις (Duttaetal., 2011). Στην παρούσα μελέτη, οι πιο συχνές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που διαγνώστηκαν στα έμβρυα ήταν η αυτοσωμική τρισωμία και οι ανισορροπίες διπλού τμήματος (DSIs). [25]

Μεταξύ των χρωμοσωμικών εκτροπών στα έμβρυα, η τρισωμία 9 ανιχνεύθηκε σε ένα έμβρυο (POC23) μαζί με μονοσωμία 15q11.2. Η τρισωμία 9 είναι μια σπάνια και συχνά θανατηφόρα χρωμοσωμική ανωμαλία που εμφανίζεται στο 2,4% περίπου των απωλειών εγκυμοσύνης. Οι κλινικοί φαινότυποι είναι ο κρανιοπροσωπικός δυσμορφισμός, συμπεριλαμβανομένου του υπερτελορισμού, της προεξέχουσας μύτης, των ματιών με βαθειά πήξη και των λοξών βλαστοειδών σχισμών. Τα συγκεκριμένα συμπτώματα της μερικής τρισωμίας 9 ποικίλλουν ανάλογα με το μέγεθος του διπλασιασμού στο χρωμόσωμα 9p και 9q. Το σύνδρομο μικροδιαγραφής 15q11.2 είναι μια σχετικά σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία χαρακτηρίζεται από προ και μεταγεννητικό περιορισμό ανάπτυξης, αναπτυξιακή καθυστέρηση, ποικίλους βαθμούς νοητικής αναπηρίας, ανωμαλίες χεριών και ποδιών και ήπιο κρανιοπροσωπικό δυσμορφισμό. [25]

Οι αναφορές μικροδιαγραφής 15q11.2 σε προγεννητικές υπερηχογραφικές ανωμαλίες είναι σπάνιες. Άλλα χαρακτηριστικά είναι το νεογνικό λεμφοίδημα, οι καρδιακές δυσπλασίες, η συγγενής απλασία της επιδερμίδας, η διάταση της αορτικής ρίζας και η διαταραχή του αυτιστικού φάσματος έχουν επίσης αναφερθεί. Το POC29 αποκάλυψε έλλειψη διπλού τμήματος στο χρωμόσωμα 11q24.3 και διπλασιασμό του 14q24.2q32.33. Και τα δύο είναι τερματικά και η υποκείμενη αιτία ήταν η ισορροπημένη μετατόπιση σε οποιονδήποτε σύντροφο του ζευγαριού. Η έλλειψη στο χρωμόσωμα 11q24.3 συνδέεται με την κρίσιμη περιοχή του συνδρόμου Jacobsen. Οι αναφερόμενοι ασθενείς είχαν πανκυτταροπενία ποικίλου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενίας) και νεογνική αιμορραγία. Η καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, το χαμηλό βάρος γέννησης και η περιγεννητική ασφυξία είναι παράγοντες κινδύνου που έχουν συμβάλει σε ποικίλη κλινική βαρύτητα. Η

τρισωμία 11 ανιχνεύθηκε σε ένα έμβρυο (POC39). Η πλήρης τρισωμία 11 δεν έχει αναφερθεί σε ζώντες γεννήσεις και πιθανώς οδηγεί σε πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης. Λίγες περιπτώσεις με μερική τρισωμία 14q αναφέρθηκαν με περικεντρική αναστροφή σε έναν από τους γονείς και με ανασυνδυασμένο χρωμόσωμα 14.[25]

Μεταξύ των VUSCNVs, εντοπίστηκαν λίγα σημαντικά γονίδια. Στο POC5, εντοπίστηκε μια μικρή έλλειψη στο 2q34, η οποία περιλαμβάνει ένα γονίδιο ERBB4 που είναι σημαντικός υποδοχέας στον έλεγχο της ωρίμανσης των κυττάρων του εμβρυϊκού πνεύμονα τύπου II. Η έλλειψη του γονιδίου ERBB4 είναι υπεύθυνη για την ανεπαρκή παραγωγή εμβρυϊκής επιφανειοδραστικής ουσίας που οδηγεί περαιτέρω σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε πρόωρα βρέφη.

Η ανάλυση καρυότυπου σε ζευγάρια με ετερομορφισμούς, όπως στις περιπτώσεις με τρισωμία 21 και 11, βοήθησε στην εύρεση μιας οριστικής αιτίας τουλάχιστον για αυτήν την απώλεια και βοήθησε στην κατανόηση ότι χρωμοσωμικά και γενετικά ελαττώματα ενδέχεται να αποκτηθούν *denovo*. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στο RPL6, παρατηρήθηκε η ύπαρξη μιας επιτυχής φυσικής εγκυμοσύνης και το μωρό είναι περίπου 8 μηνών τώρα. Οι γονείς είχαν υποβληθεί σε προγεννητικό έλεγχο στις 16 εβδομάδες για σύνδρομο Down εν όψει της προηγουμένως ανιχνευθείσας τρισωμίας 21 στο POC6.[25]

Η ιστορία των RPL και των POCs είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση για τον εντοπισμό των θανατηφόρων γονιδίων και γονιδίων που είναι απαραίτητα για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Επιπλέον, δίνει το πλεονέκτημα της αναγνώρισης ορισμένων προγεννητικών φαινοτύπων πολλών καταστάσεων του Μεντελίου. Στη μελέτη, το 98% των παραλλαγών ήταν αυτοσωμικά υπολειπόμενες. Απουσία του δείγματος POC, διεξήχθη αλληλουχία εξωμάτων ζευγαριού. Τα ζευγάρια φορέων (RPL33) ταυτοποιήθηκαν με τις παραλλαγές στο γονίδιο NEB, το οποίο είναι υπεύθυνο για το AR *Arthrogryposismultiplex congenita-6* (AMC6). Τα κλινικά χαρακτηριστικά του AMC6 περιλαμβάνουν συγγενείς συσπάσεις των αρθρώσεων, δυσμορφισμό του προσώπου, σκελετικές ανωμαλίες και οίδημα με εμβρυϊκό ύδρωση. Ο θάνατος στη βρεφική ηλικία ή ο θάνατος του εμβρύου είναι συνήθης επίπτωση. Αυτό το ζευγάρι βρέθηκε επίσης να είναι φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο INPPL1, το οποίο είναι υπεύθυνο για την οψιμοδυσπλασία AR (OPSM). Δεν εντοπίστηκαν ανωμαλίες στην συγκεκριμένη περίπτωση λόγω πρόωρης αποβολής.[25]

Το ζευγάρι RPL5 βρέθηκε να είναι φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο MTHFR. Είναι ήδη γνωστό ότι οι γυναίκες με παραλλαγή MTHFR έχουν υψηλότερο κίνδυνο για

θέματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως αποβολές, προεκλαμψία ή μωρά που γεννιούνται με γενετικές ανωμαλίες, όπως η δισχιδής ράχη. Η θεωρία πίσω από τη σύνδεση μεταξύ της μετάλλαξης του MTHFR και της απώλειας εγκυμοσύνης είναι ότι σχηματίζονται μικροσκοπικοί θρόμβοι αίματος λόγω της ομοκυστεϊναιμίας, η οποία εμποδίζει τη ροή της διατροφής στον πλακούντα, ουσιαστικά λιμοκτονώντας το έμβρυο και προκαλώντας μια αυθόρμητη αποβολή. Ένα άλλο γονίδιο στη λίστα ήταν το PCNT που προκαλεί το MOPD II (Couple RPL2), το οποίο χαρακτηρίζεται από ενδομήτρια επιβράδυνση της ανάπτυξης, σοβαρό αναλογικό κοντό ανάστημα και μικροκεφαλία. Αυτό μπορεί να είναι η αιτία του θανάτου του εμβρύου σε αυτή την περίπτωση.

Είναι ενδιαφέρον ότι στο trioexome (RPL50), το έμβρυο βρέθηκε να φιλοξενεί ομόζυγη παραλλαγή στο γονίδιο ALAD που είναι υπεύθυνο για την πορφυρία, την οξεία ηπατική νόσο. Και οι δύο γονείς βρέθηκαν να είναι φορείς του ίδιου. Οι Fujitaetal., 1987 ανέφεραν μια περίπτωση με σοβαρή βρεφική έναρξη οξείας ηπατικής πορφυρίας (612.740), όπου το ζευγάρι είχε επίσης τέσσερις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης. Ταυτοποιήθηκε *de novo* πιθανή παθογόνο παραλλαγή το γονίδιο F5 στο έμβρυο (RPL28). Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας πήξης V, η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο στο σύστημα πήξης. Ως απάντηση στον τραυματισμό, οδηγεί σε μια σειρά χημικών αντιδράσεων που σχηματίζουν θρόμβους αίματος. Η αποτυχία εγκυμοσύνης είναι συχνά γνωστό ότι σχετίζεται με μεταλλάξεις που προάγουν τη θρομβοφιλία. Υπάρχουν πολλά υποστηρικτικά στοιχεία ότι οι γυναίκες με θρομβοφιλία έχουν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και πιθανώς άλλων ζητημάτων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως η απώλεια εγκυμοσύνης. Βρέθηκε μια ομόζυγη παραλλαγή στο έμβρυο, η οποία κληρονομήθηκε από τους γονείς (RPL27). Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου RPL και της απολιποπρωτεΐνης E (Apo E).[25]

Με την εμφάνιση ισχυρών εργαλείων για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας του γονιδιώματος, διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να βρουν νέα γονίδια χρησιμοποιώντας αλληλουχία του γονιδιώματος του ζευγαριού για να εξηγήσουν τις υποκείμενες αιτίες των RPLs. Αν και υπήρχαν κάποια γονίδια που είχαν επανειλημμένα ενοχοποιηθεί, η αιτιολογία παραμένει ανεξήγητη σε πολύ μεγάλο ποσοστό ζευγαριών. Μια συστηματική προσέγγιση και ο επαναπροσδιορισμός των τύπων δοκιμών θα ήταν χρήσιμη για την εύρεση της αιτίας στον αυξανόμενο αριθμό

ζευγαριών και ως εκ τούτου θα βοηθούσε στην παροχή συμβουλών για μελλοντικές εγκυμοσύνες.[25]

## **2.2 Αποβολές και γενετικοί πολυμορφισμοί**

Ως πολυμορφισμοί του γενετικού υλικού ορίζονται παραλλαγές μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA. Πρόκειται για αλλαγές που εκτείνονται σε ένα ή περισσότερα νουκλεοτίδια, προκαλώντας την ετερογένεια του ανθρώπινου γονιδιώματος. Διακρίνονται σε μονονουκλεοτιδικούς (Singlenucleotidepolymorphisms , SNP's), σε παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων ( copyvariantpolymorphisms ) και σε μικρές τυχαίες επαναλήψεις ( shorttandemrepeats, STR ).[26]

Οι πολυμορφισμοί ευθύνονται για τους διαφορετικούς φαινότυπους που εντοπίζονται στους ανθρώπους, αλλά και με ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων. Μετά την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει πραγματοποιηθεί ένα μεγάλο πλήθος μελετών που προσπαθούν να συσχετίσουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς με συγκεκριμένες ασθένειες. [26]

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει διάφορους πολυμορφισμούς υποψηφίων γονιδίων που κωδικοποιούν διαφορετικούς μεσολαβητές που μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία σε ιδιοπαθή RPL. Μια ομάδα από αυτά τα γονίδια ανήκει σε μεταβολικά ένζυμα. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων μπορεί να επηρεάσουν την ισορροπία των ενζύμων αποτοξίνωσης φάσης I / φάσης II. Ένα από αυτά τα ένζυμα κωδικοποιείται από το CYP1A1 που βρίσκεται στο 15q24.1 και περιλαμβάνει 7 εξόνια. Αυτό το γονίδιο δρα σε μια διαδικασία 2 σταδίων αποτοξίνωσης των τοξινών. Στο πρώτο βήμα, το CYP1A1 απαιτείται για την ενεργοποίηση τοξικών συστατικών. Αυτά τα συστατικά απαιτούνται για το 2ο βήμα αποτοξίνωσης. Οι πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου μπορούν να συνδεθούν άμεσα με ασθένειες και καταστάσεις λειτουργικής διαταραχής όπως οι καρκίνοι και η ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αυτό το γονίδιο μπορεί να επηρεάσει τον φυσιολογικό μεταβολισμό των οιστρογόνων και τη λειτουργία του πλακούντα. Φαίνεται ότι οι πολυμορφισμοί του μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε RPL.[27]

Ένα άλλο γονίδιο αυτής της οδού είναι το CYP2D6 που βρίσκεται στο 22q13.2 και περιλαμβάνει 9 εξόνια. Αυτό το γονίδιο είναι σημαντικό για τη φαρμακογενετική. εμπλέκεται στο μεταβολισμό περισσότερων από 150 φαρμάκων και έχει μελετηθεί σε άτομα με αυτοκτονικές σκέψεις ή κατάθλιψη. Το CYP2D6 παίζει σημαντικό ρόλο

στην κατάλυση της οξειδωσης της τεστοστερόνης σε ανδροστενεδιόνες, οι οποίες και οι δύο αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι, φαίνεται ότι οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτό το ένζυμο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο RPL.[27]

Δεν υπάρχει αυτόνομη νεύρωση στα εμβρυοπλακουντιακά αιμοφόρα αγγεία και η ρύθμιση των αγγειακών λειτουργιών στην εμβρυομητρική μεσοεπιφάνεια μεσολαβείται από τη συνθάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NOS3), η οποία είναι ένας αγγειοδραστικός μεσολαβητής. Αυτό το γονίδιο βρίσκεται στο 17q36.1 και περιλαμβάνει 26 εξόνια. Κωδικοποιεί ένα ένζυμο που είναι σημαντικό για την παραγωγή αγγειακού NO. Το NO είναι ένα αέριο μόριο, το οποίο εξυπηρετεί διαφορετικές φυσιολογικές ρυθμιστικές λειτουργίες στη ρύθμιση της αναπαραγωγής, όπως ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων, η ενίσχυση της παροχής αίματος μέσω των μητρικών αρτηριών στον πλακούντα, η ρύθμιση των τόνων των αγγείων του πλακούντα και η ανοσολογική προστασία του εμβρύου. Όλοι αυτοί οι παράγοντες απαιτούνται για μια επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης και οποιαδήποτε διαταραχή σε αυτά τα βήματα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής. Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τα τροφοβλαστικά κύτταρα εκφράζουν μεγάλη ποσότητα NOS3, επομένως οποιοσδήποτε πολυμορφισμός σε κωδικοποίηση ή μη περιοχές του γονιδίου μπορεί να αλλάξουν τη δραστηριότητα ή το επίπεδο έκφρασής του, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε RPL.[27]

Το CYP1A1 παίζει σημαντικό ρόλο στην οξειδωση πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων όπως το βενζοπυρένιο και τα πολυχλωριωμέναδιφαινύλια. Αυτές οι ουσίες είναι ασυνήθιστες περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες. Ο ρόλος αυτού του ενζύμου στην ενεργοποίηση καρκινογόνων σε καρκίνους έχει αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε επίσης ότι τα επίπεδα mRNA του CYP1A1 του πλακούντα ήταν υψηλότερα σε γυναίκες με RPL . Γνωρίζουμε επίσης ότι το CYP1A1 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό των οιστρογόνων και τις φυσιολογικές λειτουργίες του πλακούντα. Στην πραγματικότητα, αυτό το ένζυμο συμμετέχει στο μεταβολισμό των οιστρογόνων καταλύοντας τη 2-υδροξυλίωση της στραδιόλης και μπορεί να μετατρέψει τα ενδογενή οιστρογόνα σε πιο υδρόφιλες ενώσεις. Αυτό το ένζυμο έχει επίσης σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των ενζυματικώνξενοβιοτικών που προκαλούνται ειδικά σε γυναίκες που εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου. Αυτά τα ξενοβιοτικά μπορεί να μεταφερθούν μέσω του πλακούντα στο έμβρυο και να προκαλέσουν τοξικότητα στο έμβρυο ή μπορεί να

επηρεάσουν την έκφραση ή την παραγωγή ορμονών του πλακούντα και να αλλάξουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Έτσι, φαίνεται ότι θα μπορούσε να είναι ένα καλό υποψήφιο γονίδιο σε σχέση με το RPL.[27]

Ένας από τους πολυμορφισμούς του είναι ο rs1048943 A>G που βρίσκεται σε 2455 νουκλεοτίδια και προκαλεί Ile>Val στην αλυσίδα αμινοξέων. Αυτή η αλλαγή αμινοξέος συμβαίνει κοντά στην ομάδα στρίφωμα της πρωτεΐνης και προκαλεί διπλασιασμό της δραστηριότητας του ενζύμου. Αυτός ο πολυμορφισμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνους του φάρυγγα, του προστάτη, του πνεύμονα, του στόματος, των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστης, του παχέος εντέρου και του τραχήλου της μήτρας. Παρατηρήθηκε επίσης προστατευτική συσχέτιση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και της στεφανιαίας νόσου σε μια μελέτη που διεξήχθη με τον πληθυσμό Χαν της Κίνας το 2017. [27]

Μια ερευνητική ομάδα προσπάθησε να προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ 3 πολυμορφισμών αυτών των γονιδίων και του RPL στον πληθυσμό των Ιρανών Αζέρων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας το rs1048943 συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο RPL σε γυναίκες ιρανικής Αζερικής καταγωγής. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη που έγινε το 2014 στη Ρωσία δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και του RPL. Δεδομένων των ποικίλων αποτελεσμάτων, συνιστάται η μελέτη αυτού του κοινού πολυμορφισμού του CYP1A1 σε μεγαλύτερους πληθυσμούς με διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο.[27]

Το CYP2D6 είναι ενεργό στην κατάλυση της οξειδωσης της τεστοστερόνης σε ανδροστενεδιόνες. Και οι δύο αυτές ορμόνες αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η φυσιολογική διαδικασία γονιμότητας απαιτεί επαρκή παροχή σεξουαλικών ορμονών και η κανονική λειτουργία του CYP2D6 απαιτείται για να επιτευχθεί αυτό το όριο. Το CYP2D6 είναι επίσης ένας σημαντικός ρυθμιστής του συστήματος αποτοξίνωσης και μπορεί να προστατεύσει το περιβάλλον του μητροπλακουντιακού ιστού από το να επηρεαστεί από το συντριπτικό οξειδωτικό στρες. Η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου αρχίζει να αυξάνεται στα αρχικά στάδια του 2ου τριμήνου της εγκυμοσύνης και συνεχίζει να αυξάνεται καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη. Στις μέρες μας είναι επίσης γνωστό ότι πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην εγκυμοσύνη μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο. Λαμβάνοντας υπόψη την εξαιρετικά πολυμορφική φύση αυτού του γονιδίου, φαίνεται ότι αυτό θα μπορούσε να είναι ένα καλό υποψήφιο γονίδιο σε μελέτες που σχετίζονται με RPL. Αυτό το ένζυμο είναι επίσης σημαντικό στη φαρμακογενετική



και είναι ενεργό στον βιομετασχηματισμό περισσότερων από 150 φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, των αντικαταθλιπτικών, των αναλγητικών, των β-αναστολέων και των αντιαρρυθμικών.[27]

Το Rs28371725 προκαλεί μια αλλαγή A>G στο νουκλεοτίδιο 2989 στο εσώνιο 6 που επιφέρει εναλλακτικό μάτισμα και έτσι αλλάζει τη δομή της πρωτεΐνης του. Αυτή η αλλαγή δομής οδηγεί σε μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας (μείωση του μεταβολισμού των β-αναστολέων). Η επίδραση αυτού του πολυμορφισμού έχει μελετηθεί σε περιπτώσεις πρώιμης έναρξης σοβαρής προεκλαμψίας. Οι θεραπευτικές του αποκρίσεις και η συσχέτιση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και της πρώιμης προεκλαμψίας παρατηρήθηκαν. Η έρευνα έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ αυτού του SNP και του RPL στον πληθυσμό των Ιρανών Αζέρων δεν ήταν σημαντική. Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Ινδία το 2004 διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του rs3892097 αυτού του γονιδίου και του RPL, αλλά δεν βρήκε επίσης καμία θετική ή αρνητική συσχέτιση μεταξύ rs3892097 και RPL.[27]

Το NOS3 κωδικοποιεί ένα ένζυμο που παράγει NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εμπλέκεται στη ρύθμιση των αγγειακών λειτουργιών. Η ενδομήτρια έκφραση του NOS3 φτάνει στο αποκορύφωμά της στους ανθρώπους κατά την εμφύτευση. Το NO παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, καρδιαγγειακά ομοιόσταση, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και η αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μείωση της παραγωγής NO μπορεί να προκαλέσει αγγειακά προβλήματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως η RPL. Ως αγγειοδραστικός παράγοντας, το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξάνει τον ρυθμό παροχής θρεπτικών συστατικών και αιμάτωσης στον ομφάλιο λώρο, επομένως, οποιαδήποτε μείωση του ρυθμού παραγωγής του μπορεί να προκαλέσει ενδοουρική υποξία, περιορισμό στην εμβρυϊκή αγγειακή αντίσταση. Είναι γνωστό ότι η αναστολή της σύνθεσης του NO σε έγκυους αρουραίους προκαλεί υπέρταση, θρομβοπενία και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου που μπορούν όλα να οδηγήσουν σε αποβολή. Ως εκ τούτου, αυτό το γονίδιο θα μπορούσε επίσης να είναι ένα καλό υποψήφιο γονίδιο για μελέτες που σχετίζονται με RPL.[27]

Το Rs7830 (G > T) σχετίζεται με 2 διαφορετικά γονίδια: NOS3 και ATG9B, αλλά επειδή βρίσκεται μέσα σε ένα μοτίβο σιγαστήρα, το TGGGGAC, όπου μια αλλαγή G > T μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική μεταγραφή, φαίνεται ότι επηρεάζει το γονίδιο NOS3 περισσότερο. Αν και δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αυτού του SNP και του RPL, η συσχέτιση αυτού του SNP με νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχει

αποδειχθεί προηγουμένως. Η συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών NOS και της νεφρικής δυσλειτουργίας, των αθηροσκληρωτικών αγγειακών παθήσεων και της προχωρημένης διαβητικής νεφροπάθειας έχει επίσης αποδειχθεί. Μια μελέτη που έγινε το 2013 στην Κίνα δεν μπόρεσε να βρει καμία συσχέτιση μεταξύ αυτού του SNP και του RPL. Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στη Ρωσία το 2019 έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του rs2070744 του γονιδίου NOS3 με την αποβολή.[27]

Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς με RPL επέδειξαν ένα σημαντικά πιο λοξό μοτίβο κατανομής SXCI και σημαντικά μικρότερες BAM και XWBM επαναλήψεων ARCAG από τα δείγματα ελέγχου. Ωστόσο, οι πολυμορφισμοί SXCI και ARCAG δεν συσχετίστηκαν με την εφεδρική ωοθήκη ή την προεμφυτευτική ανευπλοειδία εμβρύου. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο ρόλος των πολυμορφισμών XCI και ARCAG στην RPL μπορεί να μην σχετίζεται με την εμβρυϊκή ανευπλοειδία.[28]

Τα στοιχεία της συσχέτισης μεταξύ SXCI και RPL είναι αντικρουόμενα. Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ακραία παραμόρφωση XCI ( $\geq 90\%$ ) σχετίζεται με ιδιοπαθή RPL με  $\geq 3$  απώλειες εγκυμοσύνης, ενώ η σημασία μειώθηκε όταν η RPL ορίστηκε ως  $\geq 2$  απώλειες ή η SXCI ορίστηκε ως  $\geq 85\%$ . Στη συγκεκριμένη μελέτη, παρατηρήθηκε ένα σημαντικά πιο λοξό μοτίβο κατανομής του XCI σε ασθενείς με RPL από ό,τι στους μάρτυρες. Εν τω μεταξύ, η παρούσα μελέτη για πρώτη φορά αποκάλυψε ότι το SXCI σχετίζεται ανεξάρτητα με το RPL χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτές.[28]

Αρκετές ομάδες έχουν αναφέρει μια σχέση μεταξύ πολυμορφισμών γονιδίου AR και RPL, με τα αποτελέσματα να είναι ασυνεπή. Οι Arunaetal. έδειξε ότι τα μεγαλύτερα μήκη επαναλήψεων CAG σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες για RPL σε Ινδές γυναίκες. Αντίθετα, οι Chuanetal. απέδειξε ότι τα μικρότερα μήκη επαναλήψεων CAG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο RPL. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη ARCAG σε ασθενείς με RPL από ό,τι στους μάρτυρες και η διαφορά ήταν μεγαλύτερη όταν ελήφθη υπόψη το ενεργό χρωμόσωμα X. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συνεπή με τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από τους Chuanetal., οι οποίοι διεξήγαγαν επίσης τη μελέτη τους σε γυναίκες από την Κίνα. Επομένως, οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να παίζουν εθνοτικές διαφορές, αν και αυτό θα μπορούσε επίσης να είναι ένα στοχαστικό γεγονός λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διαλευκανθούν οι σαφείς σχέσεις μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου AR και

του RPL σε διαφορετικές φυλές. Λαμβάνοντας υπόψη την αντίστροφη επίδραση του μήκους επανάληψης CAG στη δραστηριότητα του υποδοχέα, τα αλληλόμορφα με μικρότερα μήκη επαναλήψεων CAG αναμένεται να ενισχύουν τη δραστηριότητα AR. Παρόλο που τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό ήταν παρόμοια στις ομάδες RPL και ελέγχου, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι επαναλαμβανόμενοι πολυμορφισμοί ARCAG μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικά αποτελέσματα στα κατάντη του υποδοχέα και να παίζουν ρόλο στο RPL.[28]

Εκτός από τις περισσότερες λοξές XCI και τις μικρότερες επαναλήψεις CAG, οι γυναίκες με RPL εμφάνισαν μικρότερη διάρκεια διέγερσης από ό,τι οι μάρτυρες παρόλο που έλαβαν το ίδιο πρωτόκολλο ανταγωνιστή με παρόμοιες δόσεις ολικής γοναδοτροπίνης. Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι ένα μικρότερο μήκος ωοθυλακικής φάσης σχετίζεται με DOR και φτωχότερη ποιότητα ωαρίων και ως εκ τούτου, οι γυναίκες με RPL μπορεί να είχαν υποστεί πιθανή μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών, αν και η επίπτωση της DOR, η οποία ήταν που ορίζονται από την AMH και την AFC, παρέμειναν παρόμοια σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Μελετήθηκαν οι σχέσεις μεταξύ του SXCI, των επαναλήψεων CAG και της διάρκειας διέγερσης και παρατηρήθηκε ότι ούτε το SXCI ούτε το XWBM συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια της διέγερσης στην ομάδα RPL ή στην ομάδα ελέγχου. Αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας μελέτης από τους Lledó et al., οι οποίοι έδειξε ότι η διάρκεια επανάληψης CAG δεν συσχετίστηκε με τη διάρκεια διέγερσης σε έναν πληθυσμό δοτών γόνιμων ωαρίων.[28]

Η DOR και η εμβρυϊκή ανευπλοειδία σχετίζονται με την RPL. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Bunnewelletal. έχει αποκαλύψει ότι τα χαμηλά επίπεδα AMH και AFC ήταν προγνωστικά για τις υψηλότερες πιθανότητες για RPL. Επιπλέον, η εμβρυϊκή ανευπλοειδία ευθύνεται για περίπου το 50% των απωλειών εγκυμοσύνης και η PGT-A βελτίωσε τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων σε ζευγάρια με RPL που υποβλήθηκαν σε κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά. Επομένως, οι πολυμορφισμοί SXCI και ARCAG μπορεί να επηρεάσουν την εφεδρεία των ωοθηκών ή την ανευπλοειδία του εμβρύου και επομένως να προκαλέσουν RPL. Ωστόσο, τα SXCI, XWBM και  $CAG \geq 20$  δεν συσχετίστηκαν με το απόθεμα των ωοθηκών ή την ανευπλοειδία βλαστοκύστης στη μελέτη μας μετά την προσαρμογή για συγχυτές σε ασθενείς με RPL, γεγονός που υποδηλώνει ότι το SXCI και το ARCAG παίζουν ρόλο στο RPL μέσω άλλων μηχανισμών.[28]

Σε προηγούμενες μελέτες, τα πρότυπα XCI και οι πολυμορφισμοί AR CAG αποδείχθηκε ότι επηρεάζουν την αιτιολογία της DOR, παρόλο που τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Μια μετα-ανάλυση από τους Puetal., που αφορούσε 325 περιπτώσεις και 403 μάρτυρες, έδειξε ότι η λοξή XCI δεν συσχετίστηκε με την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POF). Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη των Miranda-Furtadoetal. έδειξε μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα λοξής XCI σε γυναίκες με ιδιοπαθή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια από ό,τι στους ελέγχους. Οι Sugawaetal. και Laisketal. έχουν αποκαλύψει ότι τα μήκη επαναλήψεων CAG ήταν σημαντικά μικρότερα σε ασθενείς με POF από ότι σε υγιείς γυναίκες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών των Lledó etal. και Chatterjeeetal. πρότεινε ότι οι γυναίκες με POF είχαν μεγαλύτερες επαναλήψεις CAG από τις μάρτυρες. Παρόλα αυτά, οι Pandaetal. δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των γυναικών με POF και των δειγμάτων ελέγχου. Στην παρούσα μελέτη, μικρότερες επαναλήψεις CAG συσχετίστηκαν σημαντικά με DOR στην ομάδα ελέγχου, κάτι που ήταν συνεπές με τα αποτελέσματα των Sugawaetal. και Laisketal. Ωστόσο, ούτε το μήκος επανάληψης του SXCI ούτε του AR CAG παρενέβη στη DOR σε ασθενείς με RPL και τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν σε μια εξωτερική κοόρτη με επαρκές μέγεθος δείγματος.[28]

Προηγουμένως, μόνο τρεις μελέτες είχαν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ SXCI και ανευπλοειδίας εμβρύου και όλες εξέτασαν τα προϊόντα της σύλληψης. Sanghaetal. έδειξε ότι οι ασθενείς με RPL με SXCI > 90% είχαν περισσότερες αποβολές λόγω της εμβρυϊκής ανευπλοειδίας από εκείνους χωρίς ακραίο SXCI. Οι Beeveretal. έδειξε ότι το ποσοστό των γυναικών με SXCI > 90% ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα με απώλεια εγκυμοσύνης λόγω τρισωμίας αποδεδειγμένης μητρικής μειωτικής προέλευσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, οι Warburtonetal. δεν παρατήρησε καμία σημαντική διαφορά στην εξαιρετικά λοξή SXCI (> 85%) μεταξύ της ομάδας των γυναικών με τρισωμικές απώλειες εγκυμοσύνης και των γόνιμων γυναικών που ταιριάζουν με την ηλικία, ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένος επιπολασμός της SXCI στην ομάδα των γυναικών με ανευπλοειδική εγκυμοσύνη χωρίς τρισωμία απώλειες απ' ό,τι στους ελέγχους. Τα αποτελέσματά δεν υποστήριξαν συσχέτιση μεταξύ της ανευπλοειδίαςβλαστοκύστης και των πολυμορφισμών SXCI ή AR CAG σε ασθενείς με RPL, υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με RPL με SXCI ή σύντομες επαναλήψεις

AR CAG δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανευπλοειδίας βλαστοκύστης από εκείνους χωρίς SXCI ή εκείνους εντός φυσιολογικού εύρους επαναλήψεων CAG.[28]

### **2.3 Αποβολές και θρομβοφιλία**

Ως θρομβοφιλία ορίζεται «το κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο ο μηχανισμός πήξης και ινωδόλυσης είναι διαταραγμένος με αποτέλεσμα να δημιουργείται προθρομβωτικό περιβάλλον». Κατά την κύηση παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των παραγόντων VII, VIII, IX, X, XII, και του παράγοντα von Willenbrand (vWF), και παράλληλα μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων (πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S) και αναστολή του συστήματος της ινωδόλυσης, γεγονός που καθιστά την κύηση προθρομβωτική κατάσταση. Διαταραχές της αναμενόμενης ισορροπίας των συστημάτων που προαναφέρθηκαν, οδηγούν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια της κυοφορούσας, τα οποία θέτουν σε κίνδυνο την κύηση προκαλώντας το σύνδρομο των καθ' ἑξίν αποβολών. [26]

Επί του παρόντος, η RPL είναι μια ετερογενής κατάσταση που προκαλείται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Η αιτιολογία των περιπτώσεων RPL παραμένει απροσδιόριστη και ένα όριο για την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής παραμένει στην κλινική πράξη. Οι ορμονικές και φυσικές αλλαγές στην εγκυμοσύνη αυξάνουν τον πιθανό σχηματισμό θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία του πλακούντα, οδηγώντας έτσι σε RPL. [29]

Για την αποφυγή κλινικών επιπλοκών, η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να συνταγογραφηθεί σύμφωνα με το ατομικό κλινικό ιστορικό. Συνήθως, αυτό βασίζεται στη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ως αντισυσσωματικού και/ή ηπαρίνης ως αντιπηκτικού. Στην πραγματικότητα, έχει αποδειχθεί πως η διαμόρφωση του μηχανισμού πήξης μπορεί να προστατεύσει τις εγκυμοσύνες μειώνοντας τη δέσμευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και τη φλεγμονή, διευκολύνοντας επίσης την εμφύτευση και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. [29]

Τις τελευταίες δεκαετίες, η προσοχή των ερευνητών έχει στραφεί στον Παράγοντα V, μια πρωτεΐνη πήξης του αίματος, γνωστή και ως προακσελερίνη ή ασταθής παράγοντας. Σε αντίθεση με τους περισσότερους άλλους παράγοντες πήξης, το FV δεν είναι ενζυμικά ενεργό, αλλά λειτουργεί ως συμπαράγοντας του Παράγοντα X για να ενεργοποιήσει την προθρομβίνη σε θρομβίνη, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει το σχηματισμό ινώδους και, επομένως, του θρόμβου ξεκινώντας από το μόριο του ινωδογόνου. Ορισμένες από τις παραλλαγές του Παράγοντα V, όπως η

παραλλαγή του LeidenG1691A, έχουν αναγνωρισθεί ως ο πιο κοινός γενετικός παράγοντας κινδύνου για κληρονομική θρομβοφιλία, ακόμη και για ασθενείς με RPL. [29]

Εκτός από τη μετάλλαξη FVLeiden, μια άλλη παραλλαγή, που συνήθως αναφέρεται ως H1299R, επηρεάζει τη συγκέντρωση του FV στο πλάσμα και προκαλεί μια ήπια αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Αυτή η λανθασμένη παραλλαγή, η υποκατάσταση ενός υπολείμματος νουκλεοτιδίου A 4070 στο G στο γονίδιο F5, έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του κωδικονίου 1299 Ιστιδίνη σε διαφορετικό αμινοξύ Αργινίνη και έχει επίσης περιγραφεί ως πολυμορφισμός R2. Η παραλλαγή H1299R έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης μόνη της ή σε σύνθετη ετεροζυγωτία με τη μετάλλαξη FVLeiden. Η παρουσία της παραλλαγής H1299R στο FV θα αύξανε τον κίνδυνο RPL. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων σχετικά με τη συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού και του κινδύνου αποβολής δεν υποστηρίζει σαφή συμπεράσματα. [29]

Η μετα-ανάλυσή μας περιελάμβανε 13 μελέτες με συνολικά 3135 άτομα: 1466 υγιείς γυναίκες ως ομάδα ελέγχου και 1669 ασθενείς με RPL. Σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς, τα στοιχεία μας έδειξαν ότι η παραλλαγή H1299R δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την RPL, αν και η τάση έδειξε μια ελαφρά αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του H1299R που σχετίζεται με το RPL. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη μας αξιολόγηση χωρίς διάκριση μεταξύ της κατάστασης Het ή Hom, τα συγκεντρωμένα δεδομένα έδειξαν αύξηση 18% στην παραλλαγή H1299R για τα άτομα με RPL (OR: 1,18, 95% CI: 0,78–1,80, Δοκιμή για συνολική επίδραση  $p = 0,44$ ). [29]

Η παρουσία της παραλλαγής H1299R στην ετεροζυγωτία αυξήθηκε κατά 13% στην ομάδα RPL σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς (ομαδοποιημένα δεδομένα OR 1,13, 95% CI: 0,76–1,67,  $p = 0,56$ ). Ομοίως, η παραλλαγή H1299R στην ομοζυγωτία σχετιζόταν με την ομάδα RPL σε μεγαλύτερο βαθμό από την υγιή ομάδα κατά 111%, αν και όχι με σημαντικό τρόπο (ομαδοποιημένα δεδομένα OR: 2,11, 95% CI: 0,74–6,01,  $p = 0,16$ ). Αυτά τα συγκεντρωτικά δεδομένα επηρεάζονται από τις μελέτες των Dissanayakeetal., Izuhaetaal., και Sotiriadisetaal., στις οποίες η παρουσία των υποκειμένων GG ήταν ίση και στις δύο ομάδες ή ανώτερη στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χαμηλότερη συχνότητα των ομόζυγων

παραλλαγών σε σύγκριση με τους ετεροζυγώτες, γεγονός που οδηγεί σε περιορισμένα στοιχεία για ομόζυγες γυναίκες RPLH1299R χωρίς σαφή έκβαση. [29]

Εναλλακτικά, όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδας λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά κριτήρια για τον ορισμό του RPL στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, εμφανίζεται μια συγκρίσιμη τάση τόσο για τον ορισμό ESHRE όσο και για τον ορισμό ASRM (ομαδοποιημένα δεδομένα: 1,18 OR, 95% CI: 0,55–2,53,  $p = 0,67$ ) ή RCOG (ομαδοποιημένα δεδομένα: 1,22 OR, 95% CI: 0,87–1,70,  $p = 0,25$ ). Η σχέση μεταξύ της παραλλαγής H1299R και του RPL, όπως αναφέρθηκε, ήταν επίσης αμελητέα στην ανάλυση ευαισθησίας (ομαδοποιημένα δεδομένα: 1,20 OR, 95% CI: 0,75–1,91,  $p = 0,45$ ). Λαμβάνοντας υπόψη τον περιορισμένο αριθμό των εγγραφών που περιλαμβάνονται (13 άρθρα) και τον υψηλό βαθμό ετερογένειας μεταξύ των μελετών, το αποτέλεσμα θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. [29]

Τα στατιστικά στοιχεία των γονότυπων και των αλληλικών συχνοτήτων, εξαιρουμένου του βάρους των επιμέρους μελετών καθώς και του βαθμού ετερογένειας, υποδεικνύουν παρόμοια τάση αλλά με σημαντική σημασία (βλ. συμπληρωματικούς πίνακες S2 και S3). Άλλοι περιορισμοί αυτής της μετα-ανάλυσης πρέπει να αντιμετωπιστούν. Ορισμένοι σημαντικοί παράγοντες θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο, όπως η ηλικία, η κατάσταση συννοσηρότητας, η συνήθεια του καπνίσματος, η προηγούμενη εγκυμοσύνη, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ή άλλες εμπλεκόμενες γενετικές παραλλαγές. Επιπλέον, μπορούμε δεν αποκλείεται χαμηλότερος επιπολασμός χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αυτοάνοσων διαταραχών και διαταραχών του θυρεοειδούς ή άλλων καταστάσεων που δεν έχουν διαγνωστεί ή δεν έχουν αναφερθεί στις ομάδες μελέτης, αλλά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο RPL. [29]

Καμία συστηματική ανασκόπηση και μετα-αναλύσεις δεν έχει ασχοληθεί ειδικά με τον ρόλο του H1299R στο πλαίσιο της επαναλαμβανόμενης αποβολής. Τα πιο πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία, που δίνονται από τους Liu et al., αναφέρει το ρόλο της κληρονομικής θρομβοφιλίας και της υποτροπιάζουσας απώλειας εγκυμοσύνης, αλλά δεν εστιάζει αποκλειστικά στο H1299R. [29]

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας, δείκτες κινδύνου θρομβοφιλίας και γενετικοί δείκτες φαρμακογενετικής βαρφαρίνης ανιχνεύθηκαν σε σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού της Βοσνίας-Ερζεγοβίνης. Οι υπολογιζόμενες συχνότητες αλληλόμορφων είναι κοντά στον προηγούμενος αναφερόμενο ευρωπαϊκό μέσο όρο. Η

συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου επιπολασμού του FVL στη μελέτη ήταν 0,023. Στην Κεντρική Ευρώπη (Πολωνία, Σλοβακία, Τσεχία), η συχνότητα του μεταλλαγμένου FVL ήταν 0,039. Στην Ανατολική Ευρώπη (Ρωσία, Ουκρανία, Λευκορωσία) ήταν 0,019, ενώ στη Νοτιοανατολική Ευρώπη (Κροατία, Σερβία/Σερβία και Μαυροβούνιο, Μακεδονία, Σλοβενία, Βουλγαρία), ήταν 0,025. Ένας κάπως χαμηλότερος επιπολασμός FVL αναφέρθηκε από τα δεδομένα φάσης III του Έργου 1000 Genomes. Το MAF για F2 c.\*97G>A (PTM) 0,008 στην παρούσα έρευνα συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες στην B&H και παγκοσμίως, στις οποίες το δευτερεύον αλληλόμορφο ήταν είτε το λιγότερο άφθονο είτε απόν από τον πληθυσμό. Οι παραλλαγές του MTHFR είναι παγκοσμίως πιο κοινές στους Ευρωπαίους και τους Ισπανόφωνους, αν και οι ετερόζυγοι c.665C>T, ομόζυγοι c.1286A>C ή σύνθετοι ετερόζυγοι γονότυποι δεν φαίνεται επί του παρόντος να έχουν καμία κλινική σημασία στον έλεγχο θρόμβωσης. Ο πολυμορφισμός MTHFR δεν περιλαμβάνεται στο πάνελ για τον έλεγχο κληρονομικής θρομβοφιλίας από τη Βρετανική Επιτροπή Προτύπων στην Αιματολογία και τη Βρετανική Εταιρεία Αιματολογίας. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γονιδιωματικής (ACMG) δηλώνει ότι η καταλληλότητα των δοκιμών MTHFR είναι περιορισμένη και ότι τα επίπεδα ομοκυστεΐνης θα πρέπει να μετρώνται αντ' αυτού. Επιπλέον, η ACMG συνιστά κατά της εξέτασης MTHFR για την ανάλυση της κληρονομικής θρομβοφιλίας, της υποτροπιάζουσας απώλειας εγκυμοσύνης ή για τα μέλη της οικογένειας που βρίσκονται σε κίνδυνο. Η παραλλαγή c.665C>T έχει επικράτηση περίπου 20% στους Καυκάσιους και τους Ισπανόφωνους, 11% στους Ασιάτες και 1% στους Αφροαμερικανούς. Όσον αφορά τον πολυμορφισμό PAI-1 c.-816A>G, επίσης γνωστό ως PAI-1 4G/5G, η παρούσα μελέτη ανέφερε συχνότητα αλληλόμορφων 5G 0,446, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη από ό,τι είχε αναφερθεί προηγουμένως. Ο δείκτης PAI-1 c.-844G>A είχε ακόμη υψηλότερο επιπολασμό στον πληθυσμό μας, με το αλληλόμορφο -844A να έχει συχνότητα 0,588, που είναι πολύ κοντά στον ευρωπαϊκό μέσο όρο 0,594.[30]

Στην παραλλαγή F13A1 c.103G>T, επίσης γνωστή ως Val35Leu, έχει εκχωρηθεί προστατευτικός ρόλος έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της στεφανιαίας νόσου. Ο MAF 0,315 για αυτόν τον δείκτη που λήφθηκε στην παρούσα μελέτη είναι κάπως υψηλότερος από τον προηγουμένως αναφερόμενο επιπολασμό αλληλόμορφου T 0,242 στους Καυκάσιους. Οι μεταλλάξεις στα τρία τελευταία γονίδια θεωρείται ότι έχουν προσθετική αξία σε άλλους



παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων FVL και PTM. Επίσης, οι παραλλαγές PAI-1 βρέθηκαν να έχουν ισχυρό προσθετικό ρόλο στην αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσία παραγόντων κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.[30]

Η παραλλαγή VKORC1 c.-1639G>A είναι ένας από τους πιο εκτενώς μελετημένους δείκτες της φαρμακοδυναμικής της βαρφαρίνης. Το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο A σχετίζεται με 2 φορές χαμηλότερη γονιδιακή έκφραση και επακόλουθες χαμηλότερες απαιτήσεις σε βαρφαρίνη, αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων και διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία (INR)>4. Το ίδιο ισχύει για τους απλότυπους A (ευαίσθητα στη βαρφαρίνη) και B (ανθεκτικά στη βαρφαρίνη), που αποτελούνται από c.-1639G>A και τέσσερις επιπλέον τόπους, συμπεριλαμβανομένων των c.174-136C>T και c.283 + 124G>C, κληρονομήθηκαν μαζί λόγω εξαιρετικά υψηλού επιπέδου ανισορροπίας σύνδεσης.[30]

Όσον αφορά τις παγκόσμιες συχνότητες αλληλόμορφων του c.-1639G>A, η παραλλαγή αλληλόμορφου A είναι η πιο συχνή στην Ανατολική Ασία (0,86), ακολουθούμενη από τους Ευρωπαίους (0,37) και τους Αφρικανούς (0,10). Στον Ισπανόφωνο πληθυσμό των ΗΠΑ, το MAF για αυτόν τον δείκτη ήταν 0,46. Τα αποτελέσματα από την τρέχουσα μελέτη για τις παραλλαγές VKORC1 είναι σε ευθυγράμμιση με προηγούμενως δημοσιευμένη βιβλιογραφία, ειδικά με δύο προηγούμενες μελέτες για τους πολυμορφισμούς του VKORC1 c.1173C>T και c.-1639G>A στην Κροατία. Στη μελέτη των Mandić et al σε 420 άσχετα υγιή άτομα από την Ανατολική Κροατία, αυτοί οι δύο τόποι βρίσκονταν σε τέλεια ανισορροπία σύνδεσης, με συχνότητες μείζονος και δευτερεύοντος αλληλόμορφου 0,593 και 0,407, αντίστοιχα. Μια άλλη μελέτη ανέλυσε τις ίδιες δύο παραλλαγές σε 186 Κροάτες ασθενείς σε σταθερή θεραπεία με βαρφαρίνη και διαπίστωσε ότι οι συχνότητες άγριου τύπου, ετερόζυγου και μεταλλαγμένου ομόζυγου γονότυπου ήταν 33,9%, 46,8% και 19,4% αντίστοιχα.[30]

Οι παραλλαγές VKORC1 c.-1320G>A και c.-679A>G, μαζί με την λανθασμένη αλλαγή Asp36Tyr από το εξόνιο 1 του ίδιου γονιδίου, συνθέτουν έναν απλότυπο που προδιαθέτει σε υψηλές απαιτήσεις βαρφαρίνης και αυτές οι παραλλαγές είναι πιο συχνές σε Εβραίους από σε άλλες εθνότητες. Ωστόσο, αυτοί οι δύο τόποι δεν ήταν πολυμορφικοί στο γενικό πληθυσμό της Βοσνίας-Ερζεγοβίνης.[30]

Το αλληλόμορφο CYP2C9\*2 (CYP2C9 c.430C>T) ήταν η πρώτη παραλλαγή του CYP2C9 που ανακαλύφθηκε και παραμένει το πιο μελετημένο SNP σε αυτό το γονίδιο. Αντικατάσταση Arg144Cys που κωδικοποιείται από αυτό το SNP ενεργοποιεί μια σωστή αλληλεπίδραση του κυτοχρώματος P450 με την εξαρτώμενη από NADPHοξειδοοδουκτάση του κυτοχρώματος P450 και μειώνει τον ρυθμό της ενζυμικής δραστηριότητας. Μια άλλη σημαντική παραλλαγή, το CYP2C9 c.1075A>C (CYP2C9\*3), επηρεάζει τη διαμόρφωση του ενζύμου, μειώνοντας έτσι την ικανότητά του να δεσμεύει διαφορετικά υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης. Οι Dalyetal αναφέρουν την παγκόσμια συχνότητα του αλληλόμορφου \*2 0,0914, ενώ το αλληλόμορφο \*3 είναι λιγότερο κοινό, με μέση παγκόσμια συχνότητα 0,0637. Μια προηγούμενη πληθυσμιακή γενετική μελέτη των πολυμορφισμών του CYP2C9 σε 200 άσχετα άτομα στον πληθυσμό της Κροατίας έδωσε αποτελέσματα παρόμοια με τα δικά μας. Τα αλληλόμορφα \*2 και \*3 είχαν συχνότητες 0,165 και 0,095, αντίστοιχα. Στη μελέτη 129 υγιών Σλοβένων ατόμων, τα αλληλόμορφα \*2 και \*3 είχαν συχνότητες 0,122 και 0,063, αντίστοιχα. Η μόνη προηγούμενη μελέτη για το αλληλόμορφο CYP2C9\*2 στον πληθυσμό της Βοσνίας-Ερζεγοβίνης, η οποία διερεύνησε την επίδραση αυτού του αλληλόμορφου στην ευαισθησία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) προσδιορίζοντας γονότυπο 37 ασθενείς με ΣΔ2 και 44 υγιείς μάρτυρες, ανέφερε χαμηλή συχνότητα μεταλλαγμένων αλληλόμορφων 0,09).[30]

Τα νέα ή άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs, DOACs) θεωρούνται επί του παρόντος ως σημαντική βελτίωση στην παραδοσιακή από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία, καθώς είναι λιγότερο επιρρεπή σε διακύμανση μεταξύ ασθενών, έχουν σταθερά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά προφίλ που παρουσιάζουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις και δεν απαιτούν συχνή παρακολούθηση INR. μειώνοντας ή εγκαταλείποντας έτσι την ανάγκη για αλγόριθμους δοσολογίας βαρφαρίνης. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία γενικά δίνει πλεονέκτημα στα NOAC έναντι της θεραπείας με VKA για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην ΚΜ και τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Αν και δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα σχετικά δεδομένα για τη χρήση του NOAC στην B&H, η έρευνα BALKAN-AF που διεξήχθη σε επτά χώρες, συμπεριλαμβανομένης της B&H, ανέφερε ότι το 10,1% όλων των ασθενών που υποβάλλονταν σε από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία λάμβαναν NOAC πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη.

Αυτός ο αριθμός αυξήθηκε σε 17,2% μετά την επίσκεψη εγγραφής ή τη νοσηλεία.[30]

#### **2.4 Αποβολές και οξειδωτικό στρες**

Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η κατάσταση ανισορροπίας δημιουργίας και καταστροφής των ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι δραστικά μόρια που σχηματίζονται κατά την αναπνοή και τον μεταβολισμό, και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Η παραγωγή και η δράση τους εξαρτάται από εξωγενείς παράγοντες, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, η ραδιενεργός ακτινοβολία, το όζον, η περιβαλλοντική μόλυνση, τα φάρμακα και το κάπνισμα.[31]

Σε παθολογικές καταστάσεις στις οποίες οι ελεύθερες ρίζες υπέρ ή υπολειτουργούν, και δρουν σε πρωτεΐνες, λιπίδια και το DNA. Κατά την κύηση, αυξάνονται οι μεταβολικές λειτουργίες του οργανισμού της μητέρας άρα και οι απαιτήσεις σε οξυγόνο, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος πρόκλησης οξειδωτικού στρες να είναι μεγαλύτερος. Σε προηγούμενες μελέτες έχει δειχτεί η συσχέτιση του οξειδωτικού στρες με την εμφάνιση καθ'έξιν αποβολών.[32]

Οι S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης ( Glutathione S-transferases , GSTs ), είναι μια ομάδα ενζύμων που συμμετέχουν στην σύζευξη της ανηγμένης μορφής της γλουταθειόνης με τη βοήθεια της σουλφυδρυλικής τους ομάδας με εξωγενή υποστρώματα με σκοπό την μετατροπή τους σε υδατοδιαλυτές ουσίες και επομένως την εξουδετέρωση και απομάκρυνση αυτών των εξωγενών υποστρωμάτων. Παράλληλα, συμμετέχουν στα βιοσυνθετικά και τα μεταβολικά μονοπάτια των προσταγλανδινών, των στεροειδών ορμονών και των λευκοτριενίων, ενώ συμβαλλουν στη μεταγωγή ενδοκυτταρικού σήματος. [33]

Μελέτες έχουν συσχετίσει πολυμορφισμούς των τρανσφερασών με τις καθ'έξιν αποβολές και συγκεκριμένα τους GSTP1\*I105V, GSTM1 null και GSTT1 null. Συγκεκριμένα, μελέτη του 2012 συσχέτισαν τον πολυμορφισμό GSTA1 -69C/T , rs3957357 με επαναλαμβανόμενες αποβολές σε ιταλικό πληθυσμό. Σε αυτόν , στο γονίδιο της GSTA1 έχει αντικατασταθεί στη θέση 69 η κυτιδίνη με θυμιδίνη . Ο επιπολασμός του στον Καυκάσιο πληθυσμό ανέρχεται σε περίπου 26% . Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον πληθυσμό με καθ'έξιν αποβολές και στην ομάδα ελέγχου ( OR=2,00 , CI=1,14-3,52 , P=0,008). [34]

## *ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ*

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται «η αδυναμία ενός ζευγαριού επιτυχημένης σύλληψης και απόκτησης τέκνου, έπειτα από συνεχή προσπάθεια σύλληψης για ένα έτος τουλάχιστον, χωρίς τη λήψη αντισυλληπτικών μεθόδων». Σε περίπτωση που η ηλικία της μητέρας υπερβαίνει τα 36 έτη, το χρονικό περιθώριο περιορίζεται στους 6 μήνες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) αναγνώρισε την υπογονιμότητα ως διαταραχή της υγείας, η οποία απαιτεί την εφαρμογή διάφορων μεθόδων για την αντιμετώπισή της. Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετές φορές ο όρος της υπογονιμότητας ταυτίζεται με τον όρο της στειρότητας. Η στειρότητα είναι η απόλυτη αδυναμία τεκνοποίησης λόγω βιολογικών αιτιών, όπως για παράδειγμα η χειρουργική αφαίρεση της μήτρας ή/και των ωοθηκών.

Η έννοια της επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) βρίσκεται στο επίκεντρο των συζητήσεων τα τελευταία χρόνια και προκαλεί διχασμό στην επιστημονική κοινότητα. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. και το Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) ως RPL ορίζονται οι τρεις διαδοχικές απώλειες εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων και των μη γνωστών. Παράλληλα, η Ευρωπαϊκή εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE το 2017) και η Αμερικανική εταιρεία για την αναπαραγωγική Ιατρική (ASRM), υποστηρίζουν οι RPL ορίζονται ως δύο ή περισσότερες κλινικές απώλειες εγκυμοσύνης τεκμηριωμένες με υπερηχογραφικά ή ιστοπαθολογικά ευρήματα κύησης, αλλά όχι απαραίτητα διαδοχικές.

Το 1-2% των ζευγαριών υποφέρουν από τη συγκεκριμένη παθογένεια, η οποία οφείλεται σε πολλαπλές αιτίες, παρόλο που στο 50% των περιπτώσεων η αιτία παραμένει άγνωστη. Για τη σωστή και επιτυχή αντιμετώπιση του θέματος απαιτείται η διενέργεια εξετάσεων και η σωστή θεραπεία. Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης είναι απαραίτητη η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η ταξινόμηση των αιτιών πρόκλησης. Η ηλικία, ανατομικές ανωμαλίες, ορμονικές διαταραχές και λοιμώξεις, είναι μερικοί από τους βασικούς παράγοντες.

Ως Φαρμακογενετική ορίζεται ο επιστημονικός κλάδος που συνδέει τη Γενετική με τη Φαρμακολογία, δηλαδή συσχετίζει ένα ή περισσότερους γονιδιακούς πολυμορφισμούς με τη φαρμακολογική θεραπεία. Αποτελεί μια προσπάθεια

εξατομικευμένης θεραπείας, κατά την οποία αξιοποιείται η γενετική πληροφορία και επιλέγεται η καλύτερη δυνατή φαρμακευτική αγωγή με τη μέγιστη δράση. Παράλληλα, αποτελεί σημαντικό εργαλείο στους κλινικούς ιατρούς για την επιλογή της βέλτιστης δόσης, η οποία οδηγεί στην πιο αποτελεσματική θεραπεία, ενώ ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες.

Η ανάπτυξη του κλάδου της Μοριακής Βιολογίας οδήγησε στην ανακάλυψη τεχνικών που πλέον καθιστούν δυνατή την ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος, ένα ακόμη χρήσιμο εργαλείο για τη διαμόρφωση της εξατομικευμένης θεραπείας. Ο κλάδος της Φαρμακογονιδιοματικής μελετά το πλήθος των γονιδίων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα, αξιοποιώντας τα γονιδιοματικά ευρήματα εντοπίζεται η προδιάθεση του ασθενούς σε μια συγκεκριμένη νόσο. Αξίζει, λοιπόν, να διασαφηνιστεί πως οι όροι Φαρμακογενετική και Φαρμακογονιδιοματική δεν είναι ταυτόσημοι καθώς ο πρώτος κλάδος μελετά την απάντηση του ασθενή σε μια γενετικά κληρονομική ασθένεια, ενώ ο δεύτερος κλάδος ερευνά τη ρύθμιση και την έκφραση των γονιδίων που συνδέονται με την απόκριση του οργανισμού στο σκεύασμα.

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας, είναι αρχικά να αναλυθούν σε θεωρητικό πλαίσιο τα είδη και οι περιπτώσεις των καθ' ἑξιν αποβολών καθώς και ποίκιλα στοιχεία για τον κλάδο της Φαρμακογενωμικής επιστήμης. Επιπροσθέτως, στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρούσας στάθμης της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μελέτη γενετικών πολυμορφισμών που ενδεχομένως να σχετίζονται με περιπτώσεις ιδιοπαθών καθ' ἑξιν αποβολών . Απώτερος σκοπός είναι να διευκρινιστεί η σκοπιμότητα ενός προσφερόμενου πάγιου τακτικού έλεγχουστοχευμένων γενετικών διαγνωστικών εξετάσεων μετά το τέλος της τυπικής διαγνωστικής διαδικασίας σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές.

Επομένως, ο κλάδος της φαρμακογενωμικής είναι δυνατό να αξιοποιηθεί για τη μελέτη των γενετικών παραγόντων που προκαλούν τις επαναλαμβανόμενες αποβολές, να ταυτοποιήσει τα γονίδια που σχετίζονται με το συγκεκριμένο ζήτημα και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του προβλήματος. Τα ευρήματα μπορούν να αξιοποιηθούν για την πρόληψη αλλά και την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να εφαρμοστεί, και να βοηθήσει πολλά ζευγάρια να επιλύσουν το συγκεκριμένο ζήτημα.

## ***ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ***

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] P. M., «Pharmacogenetics and pharmacogenomics.» *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(4):345-7. , 2001.
- [2] M. R. W. H. Nussbaum R., “Thomson & Thomson Genetics in Medicine”, 7th Edition, Elsevier Inc., 2007.
- [3] B. A. D. Z. Shin SH, «“Precision Medicine: the Foundation Of Future Cancer Therapeutics”,» *NPJ Precis Oncol*. 2017;1(1):12. , 2017.
- [4] Γ. Ν. ΓΚΕΛΕΡΤΕΡ ΤΟΜΑΣ, ΑΡΧΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2003.
- [5] M. Pirmohamed, «Pharmacogenetics and pharmacogenomics,» *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x> , 2001.
- [6] M. C. W. S. L Mancinelli, «Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine,» *AAPS PharmSci*, p. 10.1208/ps020104, 2000.
- [7] J. Olsen, «Subfecundity according to the age of the mother and father.,» *Dan Med Bull* 1990; 37:281-2 , 1990.
- [8] WHO, «<https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>,» [Ηλεκτρονικό].
- [9] F. & D. A. Shamma, «Infertility: A historical perspective.» *Philadelphia: Saunders*, 1995: 3-7 .
- [10] 1. R. S. a. R. S. Radhey Shyam Sharma, «Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective» *Indian J Med Res*. 2018 Dec; 148(Suppl 1): S10–S14..
- [11] C. E. G. a. M. D. H. Anabel Starosta, «Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review,» *Fertil Res Pract*. 2020; 6: 23., 2020.
- [12] K. Grens, «After IVF, some couples get pregnant without help,» *Healthcare & Pharmaceuticals*, 2012.
- [13] Editoria, «The current status of IVF: are we putting the needs of the individual first?,» *eClinicalMedicine*, p. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102343>, 2023.
- [14] «Fertility problems: assessment and treatment,» *Clinical guideline*, 2013.
- [15] S. B. T. K. M. H. C. H. J. S. C. K. E. K. P. H. C. L. N.S. Weiss, «How long should we continue clomiphene citrate in anovulatory women?». *Human Reproduction*, Volume 29, Issue 11, 1 November 2014, Pages 2482–2486.



- [16] M. V. K. G. Wade JJ, «"The success rate of IVF has significantly improved over the last decade".»,» *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology.* , 2015.
- [17] O. C. M. L. S. C. O. M. Oliveira MTS, «Factors associated with spontaneous abortion: A systematic review.»,» *Rev Bras Saude Matern Infant.* , 2020.
- [18] H. J. T. C. H. S. S. A. D. P. e. a. Merviel P, «Abortos espontáneos recurrentes.».*Elsevier.* 2021;57(3):1–17..
- [19] C. B. L. Kar B, «Genetic Factors Associated With Recurrent Pregnancy Loss,» *Obstet Gynecol Int J.* 2017;7(6)., 2017.
- [20] U. Fertility., « Causes of pregnancy loss [Internet].»,» *Keck School of Medicine of USC,* 2022.
- [21] M. M. V. T. P. R. Korevaar TIM, «Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management.,» *Nat Rev Endocrinol,* 2017.
- [22] H. M. W. K. G. S. R. N. M. R. e. a. Mayrhofer D, «The prevalence and impact of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage: A retrospective cohort study and meta-analysis.,» *J Clin Med.* 2020;9(9):1–15., 2020.
- [23] G. M. J. O. R. J. T. G. V. Olivo Román LA, «Aborto recurrente: etiología, diagnóstico y tratamiento.».*Reciamuc.* 2019;3(1):443–63..
- [24] J. Y. P. C. H. R. M.-T. A. L. M. Ali SB, «The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration?».*Am J Reprod Immunol.* 2018;79(3):1–8..
- [25] C. B. S. C. M. R. C. C. A. K. I. P. P. K. M. K. M. Priyanka Srivastava, «Identification of genetic alterations in couples and their products of conceptions from recurrent pregnancy loss in North Indian population,» *Genetics of Common and Rare Diseases,* p. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1155211>, 2023.
- [26] Ö. T. O. O. Ocak Z1, «Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias.,» *Afr Health Sci.* 2013 , pp. Jun;13(2):447-52.
- [27] M. Y. |. A. A. |. E. S. |. S. A. R. |. S. A. Khiaban, «Role of CYP1A1, CYP2D6, and NOS3 gene polymorphisms in idiopathic recurrent pregnancy loss in the Iranian Azeri population: A case-control study,» *IJRM,* 2022.
- [28] J. F. S. Z. L. L. a. X. Yilun Sui, «Investigation of the role of X chromosome inactivation and androgen receptor CAG repeat polymorphisms in patients with recurrent pregnancy loss: a prospective case–control study,» *BMC Pregnancy Childbirth,* 2022.
- [29] A. A. S. B. M. A. L. R. S. M. M. C. a. E. E. Anna Paola Capra, «A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the FV H1299R Variant and the Risk of Recurrent Pregnancy Loss,» *Biology* 2022, 11(11), 1608;, p.

<https://doi.org/10.3390/biology11111608>.

- [30] R. S. N. S. S. D. W. H. M. a. D. P. Adna Ašić, «Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina». *Croat Med J*. 2019 Jun; 60(3): 212–220..
- [31] S. Y. X. H. W. J. C. D. L. J. W. B. C. Y. Zong C1, «Glutathione S-transferase A1 polymorphism and the risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population.». *J Assist Reprod Genet*. 2014 Mar;31(3):379-82..
- [32] S. T. S. M. L. M. C. X. S. B. R. A. Peter Stein T1, « Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome.». *Free Radic Res*. 2008 Oct;42(10):841-8..
- [33] L. E., « Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death.». *Cell Death Differ*. 2010 Sep;17(9):1373-80..
- [34] P. S. L. N. V. E. R. M. M. D. F. M. Polimanti R1, « Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women.». *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):396-400..