



ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

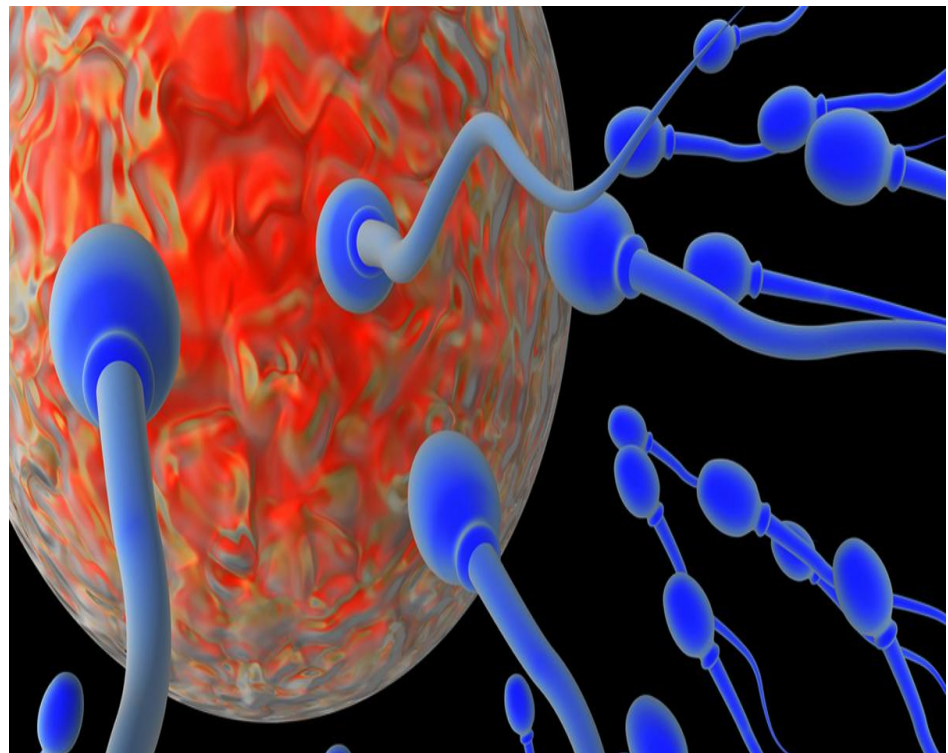
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΚΑΘ'ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Πτυχιακή εργασία της

Σαββουλίδου Ευτυχίας και
της Φιλιοπούλου Θωμαής



Επιβλέπουσα: Χατζηδημητρίου Μαρία, Αναπληρώτρια καθηγήτρια
Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας

2018

**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**



ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

ΕΥΤΥΧΙΑ ΣΑΒΒΟΥΛΙΔΟΥ ΘΩΜΑΗ ΦΙΛΙΟΠΟΥΛΟΥ

**ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ: Κ. ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΑΡΙΑ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής
Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας του Τμήματος Τεχνολόγων Ιατρικών Εργαστηρίων
ΣΕΥΠ, ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ 2018

*Ευχαριστούμε πολύ την
καθηγήτρια
και εισηγήτρια μας
κ. Χατζηδημητρίου Μαρία
για την
πολύτιμη βοήθειά της στην
διεκπεραίωση της
πτυχιακής μας
εργασίας και για την
υποστήριξη και την
καθοδήγηση της.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βασικό αντικείμενο, αυτής της εργασίας, όπως μαρτυρά και ο τίτλος της είναι οι καθ' έξιν αποβολές και η θρομβοφιλία. Ως καθ' έξιν αποβολές (RPL) ορίζονται οι επαναλαμβανόμενες αποβολές της κύησης χωρίς να μεσολαβήσει τοκετός. Κατά την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) οι αποβολές πρέπει να είναι 2 ή περισσότερες ενώ η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας προτείνει 3 ή περισσότερες αποβολές ως ορισμό των καθ' έξιν αποβολών (RPL).

Αν και ο αιτιολογικός παράγοντας των καθ' έξιν αποβολών στις περισσότερες περιπτώσεις των ζευγαριών είναι άγνωστος, υπάρχουν αρκετά γνωστά αίτια επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) σε ένα ζευγάρι, τα οποία περιλαμβάνουν ενδοκρινικές ανωμαλίες, ανοσολογικές ανωμαλίες, διαταραχές πηκτικότητας, ανατομικές ανωμαλίες καθώς και γενετικές ανωμαλίες.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η θρομβοφιλία . Ως θρομβοφιλία ορίζεται μια ομάδα κληρονομικών ή επίκτητων διαταραχών που αυξάνουν τον κίνδυνο ενός ατόμου για την ανάπτυξη θρόμβου.

Από την βιβλιογραφική αναζήτηση συγκεντρώθηκαν και αναφέρονται στο γενικό μέρος εκτενέστερα οι αυτόματες αποβολές, ο μηχανισμός της αιμόστασης και η θρομβοφιλία.

Στόχος του ερευνητικού μέρους της εργασίας είναι ο προσδιορισμός των αιτιολογικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για τις καθ' έξιν αποβολές , με έμφαση στην θρομβοφιλία. Ακόμα, στόχος είναι η σύγκριση σχετικών επιστημονικών ερευνών με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω ερωτηματολογίου, ώστε να καταστεί εφικτή η διεξαγωγή συμπερασμάτων στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών.

Στην έρευνα μας λάβανε μέρος 60 γυναίκες διαφόρων ηλικιών με ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες καθ' έξιν αποβολών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές ήταν σε ηλικία

άνω των 35 ετών και αυτό συνεπάγει πως η προχωρημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για RPL . Επιπλέον έδειξαν πως παρά τις διαγνωστικές εξετάσεις και τις μοριακές τεχνικές στο μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών η αιτία των RPL παραμένει απροσδιόριστη. Ωστόσο τα αποτελέσματα που είχαμε ήταν ενθαρρυντικά καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών με καθ' ἑξίν αποβολές (RPL) είχε τελικά αναπαραγωγική επιτυχία.

ABSTRACT

The main subject of this paper, as its title suggests, is recurrent pregnancy loss and thrombophilia. Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as multiple miscarriages without the mediation of labor. According to the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) the miscarriages have to be 2 or more, whereas, the European Society for Human Reproduction and Embryology suggests 3 or more miscarriages as the definition of the recurrent pregnancy loss (RPL).

Even though the etiological factor of recurrent pregnancy loss in most cases of couples is unknown, there are several known reasons of recurrent pregnancy loss (RPL) for a couple, which include endocrine disorders, immunological defects, coagulation disorders, anatomic defects as well as genetic.

In the present dissertation, thrombophilia was analyzed. Thrombophilia can be defined as a group of hereditary or acquired disorders which increase a person's risk to develop a clot.

From the bibliographical research, data about miscarriages, the mechanism of hemostasis and thrombophilia were collected and further analyzed in the general part of the dissertation.

The goal of the research in this paper is to define the etiological factors that are responsible for recurrent pregnancy loss, with emphasis placed upon thrombophilia. Furthermore, another goal is the comparison of relevant scientific research with the results of our own research, which was carried out through a questionnaire, so as to draw conclusions and further investigate the issue of recurrent pregnancy loss.

In our research 60 women of different ages took part, with various etiological factors of recurrent pregnancy loss. The results showed that the highest percentage of women with repeated miscarriages was over the age of 35, which indicates that the advanced age of the mother establishes a risk factor for RPL. Moreover, the results showed that despite current diagnostic testing and molecular biology techniques, the cause of RPL remains undermined for the majority of women. However, the results were

encouraging, as the highest percentage of women that suffered from recurrent pregnancy loss (RPL), were finally reproductively successful.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πτυχιακή εργασία της Σαββουλίδου Ευτυχίας και της Φιλιποπούλου Θωμαής φοιτήτριες του τμήματος Ιατρικών Εργαστηρίων, Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης, προκειμένου να επιτευχθεί η ολοκλήρωση του προγράμματος σπουδών.

Σκοπός της εργασίας είναι να προσδιορίσει τους αιτιολογικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για τις καθ' ἑξίν αποβολές, με έμφαση στον παράγοντα της Θρομβοφιλίας. Για την πραγματοποίηση της εργασίας μοιράστηκαν και αναρτήθηκαν ερωτηματολόγια σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Τα δεδομένα αντλήθηκαν τόσο από τον κοινωνικό περίγυρο όσο και από το διαδίκτυο από επίσημες ομάδες μαιευτικής και γυναικολογίας.

Η εργασία είναι χωρισμένη σε δύο μέρη στο Γενικό και το Ειδικό. Στο Γενικό Μέρος αρχικά αναλύονται οι αυτόματες αποβολές και οι κατηγορίες στις οποίες αυτές ταξινομούνται.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύονται οι καθ' ἑξίν αποβολές. Αναλύονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των επαναλαμβανόμενων αποβολών οι οποίοι μπορεί να είναι είτε ανοσολογικοί, είτε γενετικοί είτε να οφείλονται σε λοιμώξεις. Επίσης ευθύνονται οι ανατομικές ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων, οι ενδοκρινικές ανωμαλίες και οι διαταραχές της πήκτικότητας.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύεται το φαινόμενο της αιμόστασης που αποτελεί αμυντικό μηχανισμό για τον ανθρώπινο οργανισμό. Περιγράφονται τα στάδια της αιμόστασης και άλλα στοιχεία που συμμετέχουν στη διαδικασία. Ακόμη περιγράφεται ο μηχανισμός της πήξης του αίματος, ο καταρράκτης της πήξης αλλά και ο μηχανισμός ινωδόλυσης.

Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφεται το φαινόμενο της θρομβοφιλίας. Αναλύονται τα αίτια της κληρονομικής και της επίκτητης θρομβοφιλίας με έμφαση στο

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Στην συνέχεια αναφέρεται ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τις θρομβοφιλικές γυναίκες αλλά και η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Στο Ειδικό μέρος στο πέμπτο κεφάλαιο περιγράφονται τα ερωτήματα αλλά και τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου. Στο τελευταίο κεφάλαιο αναφέρονται τα συμπεράσματα της έρευνας καθώς και η σύγκριση με παρόμοιες έρευνες στο εξωτερικό.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

1.Αυτόματες αποβολές	12
1.1.Ορισμός αυτόματης έκτρωσης	12
1.2.Κατηγορίες αυτόματων αποβολών	12

Κεφάλαιο 2

2.Επανειλημμένες αποβολές(καθ' έξιν αποβολές).....	16
2.1.Γενικά	16
2.2.Αιτιολογία καθ' έξιν αποβολών	16
2.2.1.Ανατομικές-δομικές ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων	17

Κεφάλαιο 3

3.Αιμόσταση	36
3.1.Πρωτογενής αιμόσταση.....	36
3.1.1.Αγγειοσπασμός	36
3.1.2.Σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου.....	37
3.2.Δευτερογενής αιμόστασης	37
3.2.1.Μηχανισμός της πήξης του αίματος	37
3.2.2.Ανασταλτές του μηχανισμού της πήξης.....	40
3.3.Μηχανισμός ινωδόλυσης	41
3.3.1.Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού.....	44

Κεφάλαιο 4

4.Θρομβοφιλία.....	46
--------------------	----

4.1 Θρομβοφιλία και εγκυμοσύνη	48
4.2 Κληρονομικής θρομβοφιλία και κύηση.....	50
4.3 Επίκτητη θρομβοφιλία και κύηση	53
4.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening).....	61

Κεφάλαιο 5

5. Θεραπεία	64
5.1 Η θεραπεία της διαγνωσμένης θρομβοφιλίας στις καθ' έξιν αποβολές.....	67

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός	69
2.Μεθοδολογία	69
3.Συλλογή δεδομένων	70
4.Αποτελέσματα	71
5.Συμπέρασμα – Συζήτηση	89
6.Ερωτηματολόγιο.....	94
Βιβλιογραφία	96

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Αυτόματες αποβολές

1.1.Ορισμός αυτόματης έκτρωσης

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) ως αυτόματη έκτρωση ή αλλιώς αποβολή ορίζεται η διακοπή της κύησης που έγινε πριν από την 20^η συμπληρωμένη εβδομάδα της κύησης, όπως αυτή υπολογίζεται από την ημερομηνία της έναρξης της τελευταίας εμμηνορρυσίας. Η αποβολή μπορεί να περιλαμβάνει ένα μέρος ή ολόκληρο το προϊόν της σύλληψης, με ή χωρίς έμβρυο που ζυγίζει κάτω από 500 γραμμάρια.

Μία στις οκτώ γυναίκες αποβάλλουν στο **πρώτο τρίμηνο της κύησης**, διότι σε αυτή τη χρονική περίοδο, η προσκόλληση του χορίου με τον βασικό φθαυτό είναι σχετικά χαλαρή και εύκολα μπορεί να διαταραχτεί. Κατά την αποκόλληση μπορεί να σχηματιστεί ένα μικρό αιμάτωμα το οποίο την επιτείνει περαιτέρω, με αποτέλεσμα να αποβάλλεται το κύημα από τη μήτρα.

1.2.Κατηγορίες αυτόματων αποβολών

Ανάλογα με την κλινική εικόνα, οι αυτόματες αποβολές ταξινομούνται στις κάτωθι κατηγορίες:

1.Απειλούμενη αποβολή (threatened abortion)

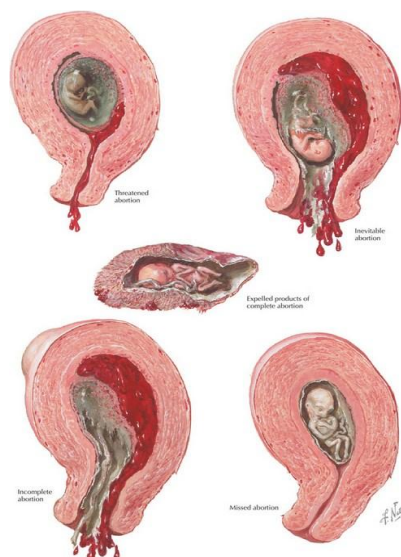
Η απειλούμενη έκτρωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία ήπιας κοιλιακής αιμόρροιας συνεχούς ή σταγονοειδής που επιμένει για μέρες. Τουλάχιστον το 20% των εγκύων παρουσιάζουν κάποιου βαθμού αιμορραγία στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Στην απειλούμενη αποβολή, υπάρχει αιμορραγία από το τραχηλικό στόμιο,

που είναι κλειστό, με ή χωρίς άλγος στο υπογάστριο (συσπάσεις μήτρας). Στα ευρήματα από το τραχηλικό στόμιο, δεν εμφανίζεται αμνιακό υγρό ή τμήματα ιστών, ενώ η μήτρα είναι διογκωμένη και αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης. Τα ευρήματα αυτά θα διαπιστωθούν με την κατάλληλη γυναικολογική εξέταση, που πρέπει να γίνεται με ήπιους χειρισμούς. Σύμφωνα με τον υπερηχογραφικό έλεγχο, διαπιστώνεται ενδομήτρια κύηση με θετική καρδιακή λειτουργία, και ήπια αποκόλληση του πλακούντα.

Αν η κύηση εξελιχτεί κανονικά, το αίμα τις επόμενες μέρες είναι λιγότερο και πιο σκούρο, γεγονός που δηλώνει ότι δεν υπάρχει ενεργός αιμορραγία, ενώ συστήνεται η κατάκλιση και η αποχή από τη συνουσία.

Στο 90% των απειλούμενων αποβολών η κύηση εξελίσσεται φυσιολογικά, και τελειώσιμη κύηση επιτυγχάνεται σε ποσοστό 50%.

Ταυτόχρονα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων και γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος .



Εικόνα 1: Είδη αποβολών: Α. Απειλούμενη αποβολή. Β. Αναπόφευκτη αποβολή. Γ. Ατελής αποβολή. Δ. Παλίνδρομη κύηση. Ε. Στοιχεία τέλειας αποβολής (έμβρυο, πλακούντας).

2. Αναπόφευκτη αποβολή (inevitable abortion)

Σε αντίθεση με την απειλούμενη αποβολή, η αναπόφευκτη αποβολή χαρακτηρίζεται από έντονη κοιλιακή αιμορραγία και έντονο άλγος υπογαστρίου, υπάρχει διαστολή του έσω τραχηλικού στόμιου και εκροή αμνιακού υγρού, ενώ η ρήξη εμβρυικών υμένων προκαλούν κοιλιακό πόνο ή πόνο στην μέση. Ο υπέρηχος δείχνει επέκταση της αποκόλλησης του πλακούντα, ταχυκαρδία και εικόνα εμβρυικής δυσπραγίας.

Ο τράχηλος υφίσταται μη αναστρέψιμες μεταβολές, ενώ είναι ανώφελη η προσπάθεια διατήρησης της κύησης.

3. Ατελής αποβολή (incomplete abortion)

Ως ατελής χαρακτηρίζεται η αποβολή ενός μέρους του κυήματος. Το υπόλοιπο κύημα κατακρατείται και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να συνεχίζεται ο πόνος και η κολπική αιμορραγία. Στον κόλπο υπάρχουν εμβρυικά στοιχεία και υμένες. Στον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώνεται παραμονή εμβρυικών στοιχείων εντός της ενδομήτριας κοιλότητας (ηχογενή στοιχεία με αντανάκλασεις κολλημένα στο τοίχωμα της μήτρας), μικρός αμνιακός σάκος ανώμαλου σχήματος, ενώ το πάχος του ενδομητρίου είναι μεγαλύτερο από 15mm με ανομοιογενή μορφή και αντανάκλασεις.

4. Τελεία αποβολή (complete abortion)

Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται από έντονα συμπτώματα κολπικής αιμορραγίας και πυελικού άλγους τα οποία υποχωρούν μετά την εξώθηση του κυήματος και του πλακούντα. Επιβάλλεται ο επιμελής έλεγχος του κυήματος για διαπίστωση τυχόν υπολειμμάτων εντός της μήτρας και η ιστολογική του εξέταση.

5. Παλίνδρομη αποβολή (missed abortion)

Είναι η **νέκρωση και κατακράτηση του κυήματος** εντός της κοιλότητας της μήτρας, πιθανόν για αρκετό χρονικό διάστημα. Συχνά η γυναίκα διαπιστώνει παύση των συμπτωμάτων της κύησης, δεν είναι όμως απίθανο να υπάρξει μια μικρή κολπική αιμορραγία και πολύ ήπιο κοιλιακό άλγος. Ένα από τα κλινικά ευρήματα είναι ότι το μέγεθος της μήτρας δεν αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης και ότι η τιμή της β-hCG παρουσιάζει πτώση σε διαδοχικές μετρήσεις, ενώ το τεστ κύησης μπορεί να είναι αρνητικό. Δεν είναι γνωστό το αίτιο κατακράτησης του κυήματος εντός της μήτρας, πιθανολογείται ότι οφείλεται στην κανονική παραγωγή της προγεστερόνης από τον πλακούντα ενώ τα επίπεδα των οιστρογόνων πέφτουν, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συσταλτικότητας της μήτρας.

6.Σηπτική αποβολή (septic abortion)

Είναι η επιμόλυνση εμβρυικών στοιχείων σε ατελή ή παλίνδρομη έκτρωση από διάφορα μικρόβια, όπως είναι τα αναερόβια βακτηρίδια, το κολοβακτηρίδιο, ο αιμόφιλος του κόλπου, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A, και το *Campylobacter*. Εκδηλώνεται με πυώδη κολπική έκκριση, υψηλό πυρετό, πυελικό και κοιλιακό άλγος, ενώ συχνά υπάρχει ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της υπερηβικής περιοχής και κατά την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση. Σε περίπτωση που καθυστερήσει η θεραπευτική αγωγή, προκαλείται εξάπλωση της σηπτικής κατάστασης σε ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα, το λεγόμενο σηπτικό shock, που εκδηλώνεται με υποθερμία, περιτονίτιδα, ολιγουρία και τελικώς διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

7. Σύνδρομο κενού σάκου (blighted ovum ή anembryonic pregnancy)

Στην περίπτωση της κύησης με σύνδρομο κενού σάκου το έμβρυο δεν καταφέρνει να αναπτυχθεί. Υπερηχογραφικά εντοπίζεται μόνο ο σάκος της κύησης με ή χωρίς λεκιθικό ασκό.

2.Επανειλημμένες αποβολές (καθ' έξιν αποβολές)

2.1.Γενικά

Ο όρος επανειλημμένες ή καθ' έξιν αποβολές (Recurrent Pregnancy Loss-RPL) χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχουν τρεις ή και περισσότερες **διαδογικές** αυτόματες αποβολές, χωρίς να έχει μεσολαβήσει τοκετός. Αφορά σε αποβολές κλινικά αναγνωρισμένων κυήσεων που συμβαίνουν μέχρι την 20^η εβδομάδα της κύησης και σε έμβρυα που ζυγίζονται κάτω από 500 γραμμάρια. Η συχνότητά τους είναι 1%-3,5% στο σύνολο των ζευγαριών που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν. Σύμφωνα με έρευνες μετά την πρώτη αποβολή, ο κίνδυνος για την επόμενη είναι 20%, μετά από δύο αποβολές είναι 25% και μετά από τρεις αποβολές είναι 30%. Παρόλα αυτά, υπάρχει καλή πρόγνωση μετά από επανειλημμένες αποβολές και τα περισσότερα ζευγάρια έχουν 60 % πιθανότητα βιώσιμης κύησης. Οι καθ' έξιν αποβολές ταξινομούνται σε **πρωτοπαθείς** και **δευτεροπαθείς**.

Ο όρος **πρωτοπαθείς** αναφέρεται σε τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές με τον ίδιο σύντροφο και **καμία κύηση μετά την 20η εβδομάδα**.

Ενώ ο όρος **δευτεροπαθείς** αναφέρεται σε τρεις ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές με τον ίδιο σύντροφο μετά από τη γέννηση ενός παιδιού ή ενδομήτριο θάνατο.

2.2.Αιτιολογία καθ' έξιν αποβολών

Παρότι στο 40% των περιπτώσεων των επαναλαμβανόμενων αποβολών η πραγματική αιτία της αποβολής είναι άγνωστη, στις υπόλοιπες περιπτώσεις ενοχοποιούνται τα ακόλουθα αίτια:

2.2.1. Ανατομικές-δομικές ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων

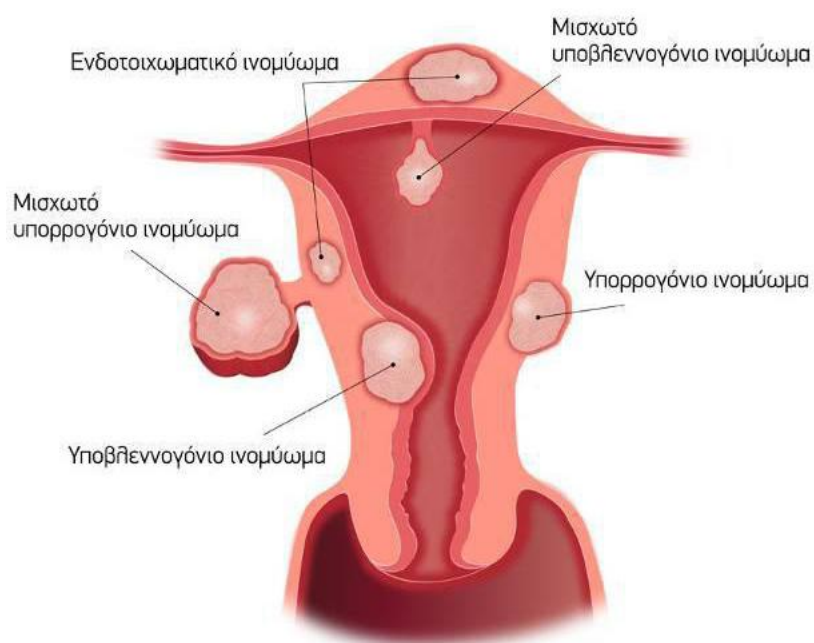
Οι ανατομικές ανωμαλίες διακρίνονται σε **συγγενείς** και **επίκτητες** και είναι υπεύθυνες για το 10 με 15% των περιπτώσεων των καθ' ἑξιν αποβολών.

Στις **συγγενείς** ανωμαλίες συγκαταλέγονται η μονόκερη, η δίκερη, η δίδελφους, η διθάλαμη και η υποπλαστική μήτρα που είναι αποτέλεσμα παθολογικής διαφοροποίησης των πόρων του Müller. Το 60% των κυήσεων με συγγενής ανωμαλίες της μήτρας οδηγείται σε αποβολή λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης.

Επιπλέον, στα ανατομικά αίτια συγκαταλέγεται και η **ανεπάρκεια του τραχήλου**. Ο τράχηλος αποτελεί το κατώτερο τμήμα της μήτρας καταλήγοντας στον κόλπο. Αποτελείται από κολλαγόνες ίνες και πολύ λίγες μυϊκές ίνες, που του προσδίδουν σκληρή σύσταση. Έτσι κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης κρατά κλειστό το έσω στόμιο του και στενό τον αυλό του. Η κατάσταση όπου χάνεται η ικανότητα του τραχήλου να είναι κλειστός στο έσω στόμιο του και έτσι παύει πλέον να είναι ικανός να κρατήσει το κύημα, ονομάζεται **ανεπάρκεια του έσω τραχηλικού στομίου**. Η ανεπάρκεια αυτή έχει ως αποτέλεσμα την διαστολή του τραχήλου τόσο που να μην καταφέρνει να κρατήσει το κύημα με συνέπεια να αποβάλλεται. Η ανεπάρκεια του έσω τραχηλικού στομίου έχει είτε **συγγενή αιτιολογία (κοντός τράχηλος)**, είτε είναι αποτέλεσμα κάποιας **προηγηθείσας επέμβασης στη μήτρα** (π.χ. κωνοειδής εκτομή, κάκωση κατά την απόξεση). Στην περίπτωση αυτή συστήνεται προφυλακτική περίδεση, τοποθέτηση δηλαδή ενός ράμματος περιμετρικά του τραχήλου, προκειμένου να συγκρατείται κλειστός καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

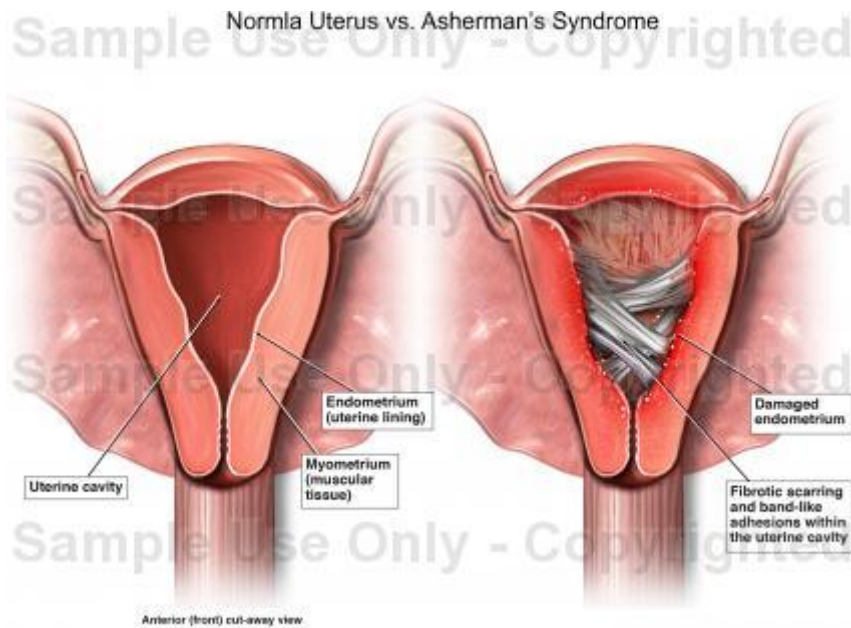
Τα **υποβλεννογόνια ινομύωματα** μπορούν επίσης να αποτελέσουν αιτία επανειλημμένων αποβολών. Τα ινομύωματα είναι καλοήθη νεοπλασμάτα της μήτρας που αποτελούνται από ίνες κολλαγόνου ιστού και λείες μυϊκές ίνες. Λόγω της προβολής τους στο εσωτερικό της μήτρας άλλοτε εμποδίζουν την γονιμότητα, φράζοντας ένα σαλπγγικό στόμιο, και άλλοτε την εμφύτευση μηχανικά. Επιπλέον έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν μερική διακοπή των περισταλτικών κινήσεων της μήτρας, οι οποίες παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην μεταφορά του σπέρματος και τη διατήρηση της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο. Η εκφύλιση των ινομυωμάτων που παρατηρείται κατά την εγκυμοσύνη, έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση προσταγλανδίνων με επακόλουθο να εμφανίζονται μυομητρικές συσπάσεις και

αποβολή του εμβρύου. Τέλος η παραμόρφωση της ενδομητρικής κοιλότητας που προκαλούν τα υποβλεννογόνια ινομύωματα και η μείωση του φυσιολογικού πάχους του ενδομητρίου, καθιστούν αδύνατη την ικανότητα της μήτρας να διαταθεί κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης.



Εικόνα 2: Ινομύωματα.

Στις επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας ανήκει το **σύνδρομο Asherman**. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία συμφύσεων στην ενδομητρική κοιλότητα. Οι συμφύσεις είναι μεμβράνες που δεν διατρέχονται από αγγεία, εμφανίζονται σε διάφορα σημεία του ενδομητρίου και ως επί το πλείστον είναι αποτέλεσμα απόξεσης της μήτρας. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν μετά από χειρουργική επέμβαση στο εσωτερικό της μήτρας, όπως η αφαίρεση των ινομυωμάτων ή πολυπόδων. Οι ενδομήτριες αυτές συμφύσεις εμποδίζουν την ένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο και αυτό οδηγεί σε αδυναμία σύλληψης και σε υπογονιμότητα. Ακόμη κι αν επιτευχθεί τελικά η γονιμοποίηση, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να μην καταφέρει να γίνει εμφύτευση του εμβρύου στο τοίχωμα της ενδομητρικής κοιλότητας ή να μην μπορέσει να αναπτυχθεί.

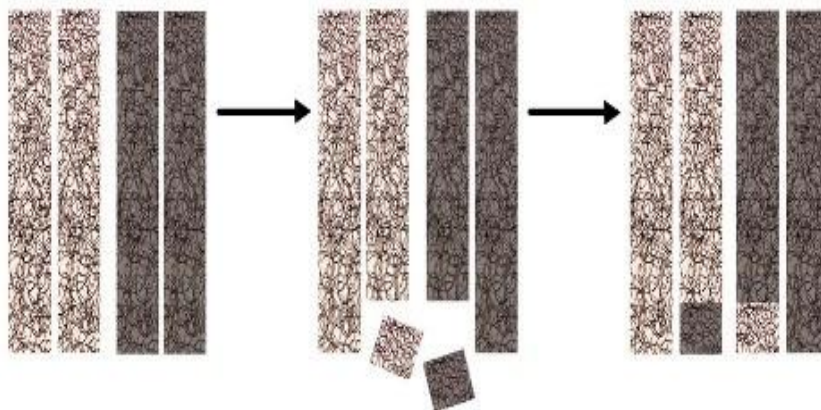


Εικόνα 3: Σύνδρομο Asherman.

2.2.2.Γενετικοί παράγοντες

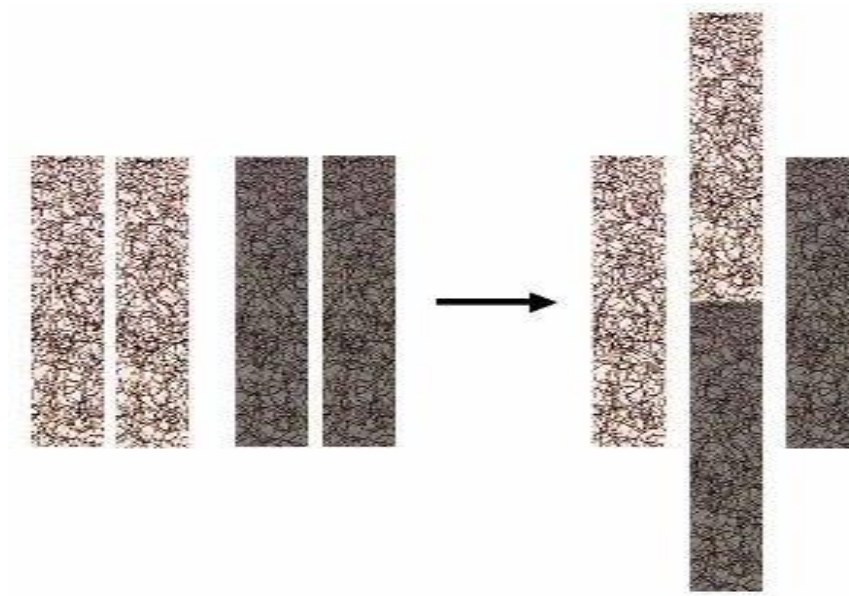
Περίπου το 2% έως 4% των καθ' έξιν αποβολών οφείλεται σε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία.

Συνήθως ο ένας από του δυο γονείς φέρει μία **ισορροπημένη χρωμοσωμική ανωμαλία**, με πιο συχνές τις **αμοιβαίες** και τις **κατά Robertson μεταθέσεις**. Στην αμοιβαία μετάθεση δύο χρωμοσωμικά τμήματα δύο διαφορετικών χρωμοσωμάτων σπάνε και έπειτα ανταλλάσσουν θέσεις μεταξύ τους.



Εικόνα 4: Αμοιβαία μετάθεση.

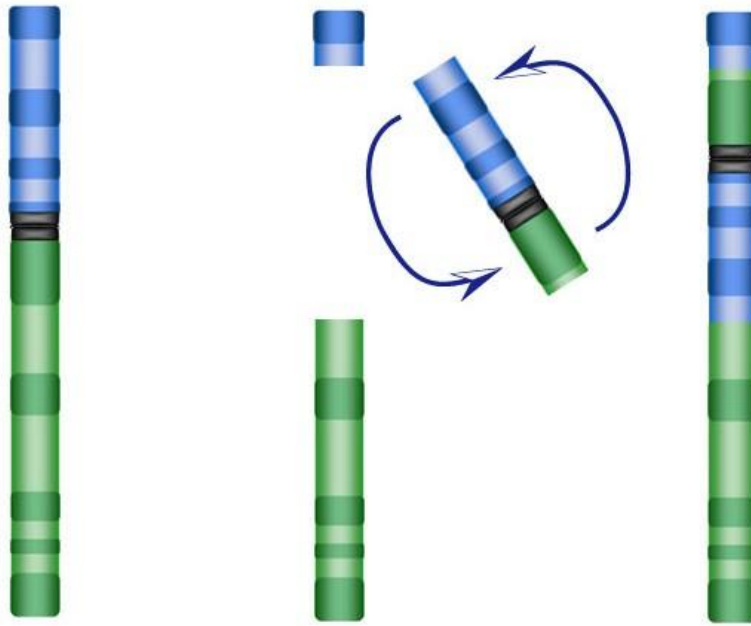
Ενώ στην κατά Robertson μετάθεση, ένα χρωμόσωμα συνενώνεται με ένα άλλο.



Εικόνα 5: Μετάθεση κατά Robertson.

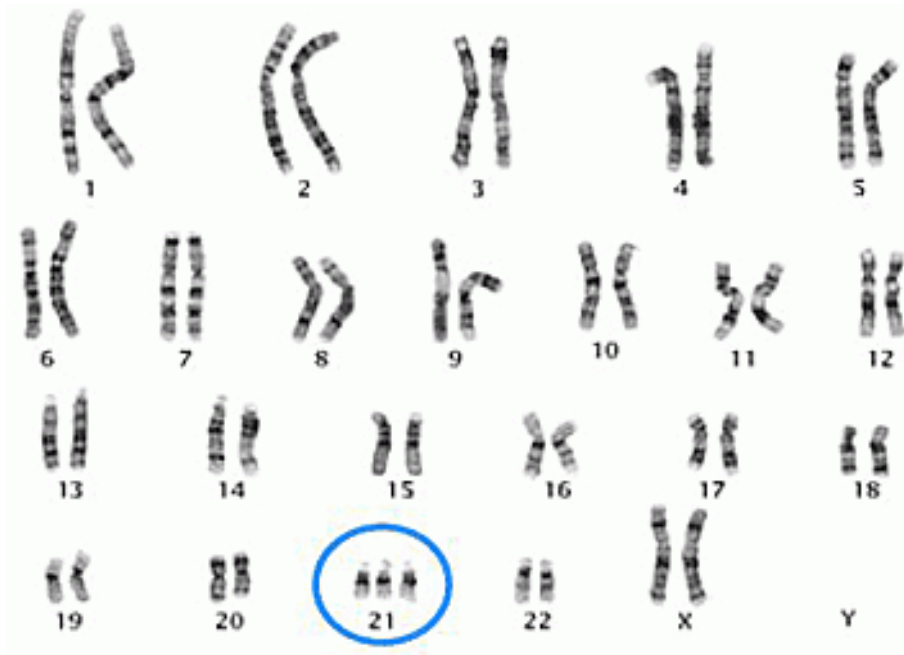
Όταν ένας γονέας φέρει μια ισορροπημένη αναδιοργάνωση χρωμοσωμάτων, συνήθως δεν εμφανίζει ο ίδιος κάποια φαινοτυπική επίδραση και πιθανόν δεν γνωρίζει καν ότι την έχει, αφού φέρει όλα τα γονίδια που χρειάζονται για να έχει μια φυσιολογική ζωή. Το πρόβλημα δημιουργείται όταν αποφασίσει να κάνει παιδιά διότι αυτά μπορεί να κληρονομήσουν μια μη ισορροπημένη μετάθεση, κατά την οποία μπορεί να εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμοσωμικό τμήμα ή να απουσιάζει ένα άλλο. Επομένως το έμβρυο, που θα προκύψει, δεν θα έχει όλα τα γονίδια που χρειάζεται για να επιβιώσει και να αναπτυχθεί και αυτός είναι ο λόγος που η φύση το αποβάλλει.

Επίσης, μια συχνή ανωμαλία που συνδέεται με επαναλαμβανόμενες αποβολές είναι η **χρωμοσωμική αναστροφή**. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται όταν ένα χρωμοσωμικό τμήμα αναστρέφεται με αποτέλεσμα η αλληλουχία των γονιδίων στο χρωμόσωμα να είναι ανεστραμμένη στο σημείο αυτό. Η αναστροφή μπορεί να είναι είτε **παρακεντρική** είτε **περικεντρική**. Παρακεντρική είναι όταν το κομμάτι του χρωμοσωμικού υλικού που αναστρέφεται δεν περιλαμβάνει το κεντρομερίδιο, ενώ περικεντρική είναι όταν το περιλαμβάνει.



Εικόνα 6: Περικεντρική αναστροφή.

Στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες εντάσσεται και η **ανευπλοειδία**, δηλαδή η αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία, στην οποία υπάρχει ένα επιπλέον ή ένα λιγότερο χρωμόσωμα.. Οι πιο συχνές ανευπλοειδίες είναι οι **τρισωμίες**, οι οποίες εξαρτώνται κυρίως από την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Η περισσότερο εμφανιζόμενη τρισωμία είναι η 16, ενώ ακολουθούν και οι 13, 18, 21 και 22. Το 90% των περιπτώσεων οφείλεται σε λάθη κατά την διαδικασία της πρώτης και δεύτερης μητρικής μείωσης, ενώ μόνο το 10% των τρισωμιών οφείλεται σε λάθη κατά την πατρική μείωση.



Εικόνα 7: Τρισωμία 21.

Τέλος, μία επιπλέον αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που προκαλεί επανειλημμένες αποβολές είναι η **μονοσωμία X(45X)**. Η μονοσωμία αυτή προκύπτει από την απώλεια του πατρικού φυλετικού χρωμοσώματος Y και δεν σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας.

Προκειμένου να διαπιστωθεί λοιπόν αν η χρωμοσωμική ανωμαλία έχει κληρονομηθεί από τους γονείς ή αφορά μόνο το κύημα γίνεται **έλεγχος του καρυοτύπου** και των δύο γονέων αλλά και **χρωμοσωμική ανάλυση των προϊόντων της αποβολής**(ιστού αποβληθέντος εμβρύου).

2.2.3.Λοιμώξεις

Ορισμένες λοιμώξεις των γυναικών από ιούς, βακτήρια και παράσιτα έχουν ενοχοποιηθεί για σποραδικές απώλειες της εγκυμοσύνης, ωστόσο δεν έχουν επιστημονικώς συσχετιστεί με επαναλαμβανόμενες αποβολές. Για να θεωρηθεί ότι ένας λοιμογόνος παράγοντας είναι ικανός να προκαλέσει υποκλινικές λοιμώξεις, θα πρέπει να μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους ένας λοιμώδης παράγοντας μπορεί να προκαλέσει απώλεια της εγκυμοσύνης είναι:

- I. η άμεση επιμόλυνση της μήτρας, του εμβρύου ή του πλακούντα
- II. η ανεπάρκεια του πλακούντα
- III. η χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση του ενδομητρίου
- IV. η αμνιονίτιδα

Η εμβρυϊκή λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες μερικές φορές είναι ασύμβατες με την βιωσιμότητα του, καταλήγοντας σε θάνατο. Το ίδιο ισχύει και με την πλακουντιακή λοίμωξη η οποία είναι πιθανόν να προκαλέσει ανεπάρκεια του πλακούντα οδηγώντας πάλι στον θάνατο του εμβρύου. Η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση του ενδομητρίου στις περισσότερες των περιπτώσεων προκαλεί διαταραχές στην διαδικασία της εμφύτευσης ενώ η αμνιονίτιδα ευθύνεται για πρόωρο τοκετό.

Οι μικροβιακοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για το μικρό ποσοστό των επανειλημμένων αποβολών(1%) είναι οι ακόλουθοι:

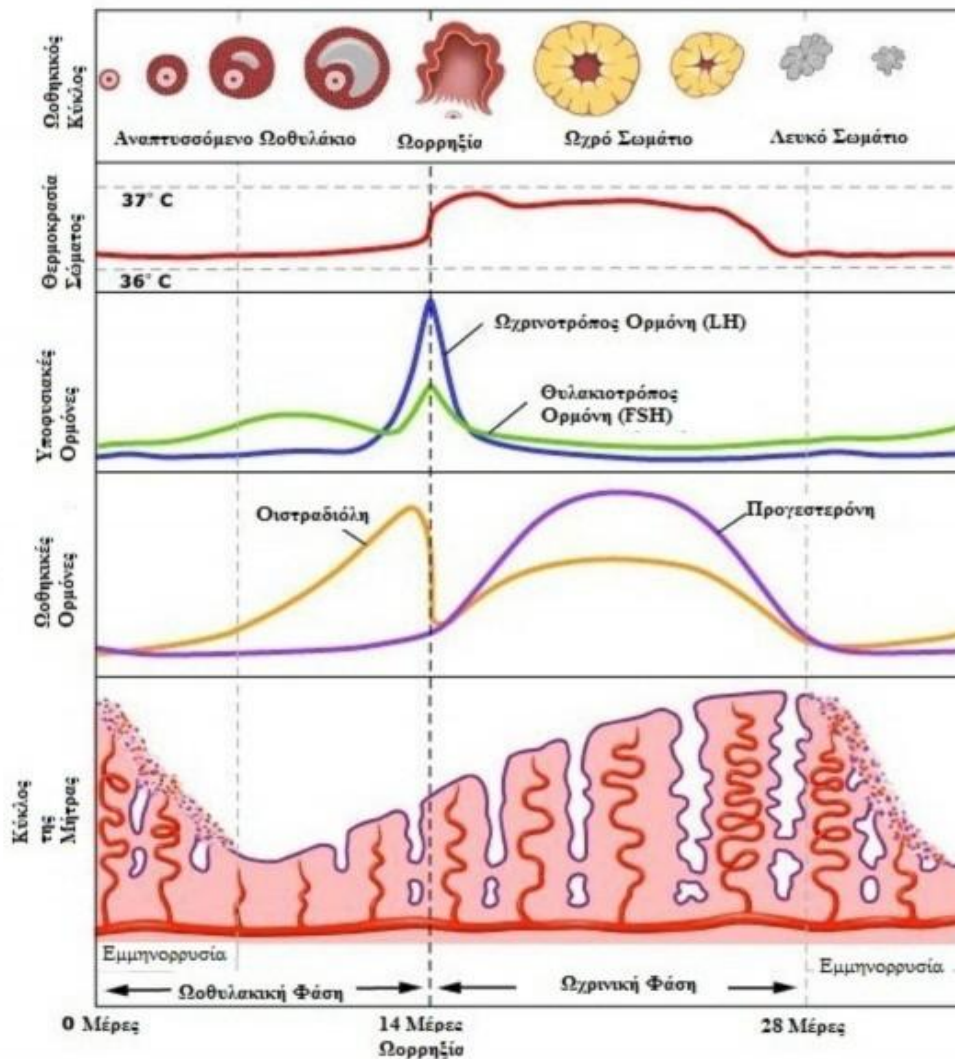
- ο ιός του απλού έρπητα (HSV)
- ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV)
- το *Toxoplasma gondii*
- ο ιός της ερυθράς
- το *Mycoplasma hominis*
- το *Ureoplasma urealyticum*
- τα *Chlamydia trachomatis*
- η *Listeria monocytogenes*
- ο παρβοϊός B19.

2.2.4.Ενδοκρινικές ανωμαλίες

Ενδοκρινικές ανωμαλίες, όπως η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών καθώς και τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης **ευθύνονται** τόσο για μεμονωμένες αυτόματες εκτρώσεις όσο και **για το 30% των καθ' έξιν αποβολών**. Η ωορρηξία, η εμφύτευση, όπως επίσης και τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης είναι

άμεσα εξαρτώμενα από το ενδοκρινικό σύστημα της μητέρας. Επειδή οι ορμονικές διαταραχές έχουν επιπτώσεις σχετικά νωρίς στην εγκυμοσύνη είναι στενά συνδεδεμένες με αποβολές που συμβαίνουν κατά το **πρώτο τρίμηνο της κύησης**.

Η ωχρινική ή αλλιώς εκκριτική φάση του κύκλου της γυναίκας είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στην ωορρηξία και την έναρξη του επόμενου εμμηνορρυσιακού κύκλου (από την 15^η έως την 28^η ημέρα). Η φάση αυτή ξεκινά με την εκκριτική αιχμή της LH και χαρακτηρίζεται από τη ραγδαία αύξηση της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη είναι μια ορμόνη που παράγει το ωχρό σωματίο και είναι **απαραίτητη τόσο για την προετοιμασία του ενδομητρίου** που θα φιλοξενήσει το έμβρυο όσο και για τη διατήρηση της κύησης στα αρχικά της στάδια, προτού δημιουργηθεί ο πλακούντας.



Εικόνα 8:Ωοθηκικός Κύκλος.

Η **ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης** είναι η κατάσταση όπου η ωχρινική φάση διαρκεί λιγότερο από 12 ημέρες με αποτέλεσμα το ενδομήτριο να μην προλαβαίνει να ωριμάσει κατάλληλα για την επικείμενη εμφύτευση του κηήματος. Επίσης λόγω της ανεπαρκούς έκκρισης της προγεστερόνης από το ωχροό σωματίο η μήτρα δεν καταφέρνει να διατηρήσει την εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο και έτσι το κηήμα αποβάλλεται.

Αν η τιμή της προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση είναι κάτω από 10 ng/ml, τότε σύμφωνα με μελέτες σε ποσοστό 70% υπάρχει ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ιστολογικά μετά από βιοψία του ενδομητρίου στην ωχρινική φάση του κύκλου εφόσον υπάρχει ιστολογική καθυστέρηση στην ωρίμανση μεγαλύτερη των δύο ημερών σε σχέση με την αναμενόμενη για την φάση του κύκλου.

Ο **θυροειδής αδένας** διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και επηρεάζει σε μέγιστο βαθμό την υγεία του εμβρύου καθώς και την έκβαση της κηησης. Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυροειδούς που συσχετίζονται με τις καθ' έξιν αποβολές είναι ο υποθυροειδισμός, ο υπερθυροειδισμός καθώς και η παρουσία αντιθυροειδικών αντισωμάτων.



Εικόνα9: Θυροειδής αδένας.

Περίπου το 2,5% των γυναικών εμφανίζουν **υποθυρεοειδισμό** κατά την διάρκεια της κύησης. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών αυτών δεν εμφανίζουν συμπτώματα αλλά έχουν αυξημένα επίπεδα TSH στον ορό. Ο υποθυρεοειδισμός ωστόσο ευθύνεται για πρόωρο τοκετό και για γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος. Επιπλέον είναι υπεύθυνος για πρόωρη αποκόλληση πλακούντα και υπέρταση της κύησης, καταστάσεις που οδηγούν σε υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, σε καθυστέρηση της νοητικής ανάπτυξης του και συνεπώς αυξημένο κίνδυνο αποβολών.

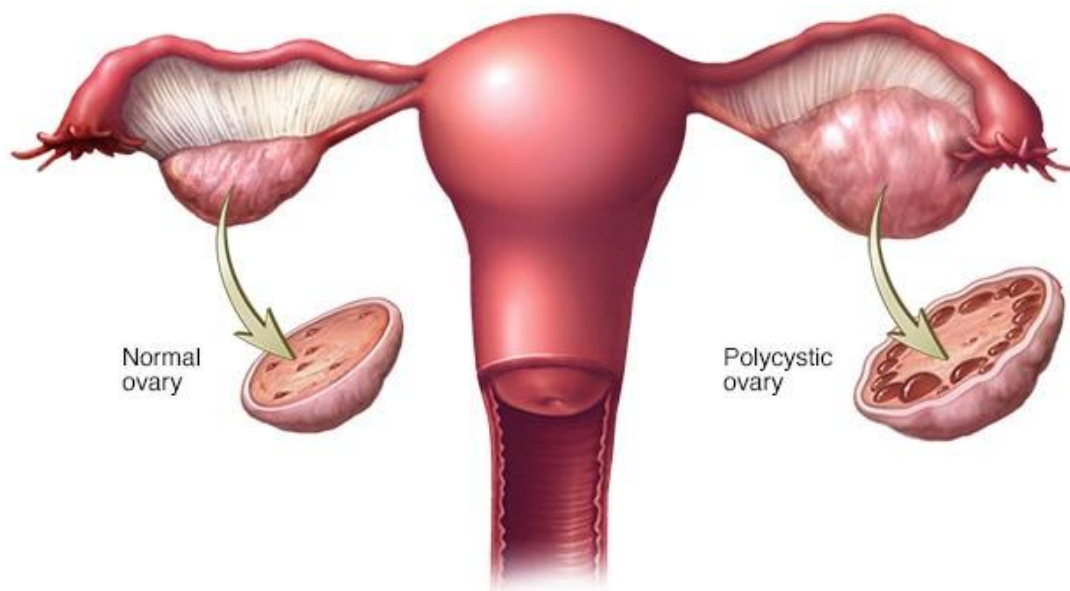
Οι περισσότερες γυναίκες με **υπερθυρεοειδισμό** έχουν συμπτώματα πριν την εγκυμοσύνη, ενώ άλλες εκδηλώνουν την νόσο για πρώτη φορά κατά την περίοδο αυτή. Η πιο συχνή αιτία είναι η νόσος Graves η οποία ευθύνεται για έως και το 90% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με μελέτες ο υπερθυρεοειδισμός συσχετίζεται με πρόκληση προεκλαμψίας αλλά και θρομβοφιλικής κατάστασης. Επομένως κρίνεται απαραίτητη η καλή ρύθμιση και η συστηματική παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς τόσο πριν την σύλληψη, ώστε να είναι εφικτή, όσο και κατά την διάρκεια της κύησης για να επιτευχθεί μια όσο το δυνατόν πιο ομαλή έκβαση της.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς αδένος είναι η συχνότερη ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία. Μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία αντισωμάτων έναντι των μικροσωματίων της υπεροξειδάσης anti-TPO και της θυρεοσφαιρίνης anti-TG, σε συνδυασμό με παθολογική αύξηση της TSH αυξάνει τον κίνδυνο αποβολών, την εκδήλωση υποθυρεοειδισμού κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αλλά και την εμφάνιση θυρεοειδίτιδας αμέσως μετά τον τοκετό.

Γυναίκες με κατάλληλα ρυθμιζόμενο **σακχαρώδη διαβήτη**, δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αποβολών. Ωστόσο, γυναίκες με αρρυθμιστο διαβήτη, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c > 8% κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου σε συνδυασμό με περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αποβολών αλλά και διαταραχών κατά τον σχηματισμό του εμβρύου. Έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη σε ασυμπτωματικές γυναίκες είναι απαραίτητος εφόσον υπάρχει ιστορικό προηγούμενης παλίνδρομης κύησης ή καθ' έξιν αποβολών. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου είναι το αυξημένο

βάρος πριν την εγκυμοσύνη, ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών, η κληρονομική προδιάθεση για διαβήτη καθώς και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

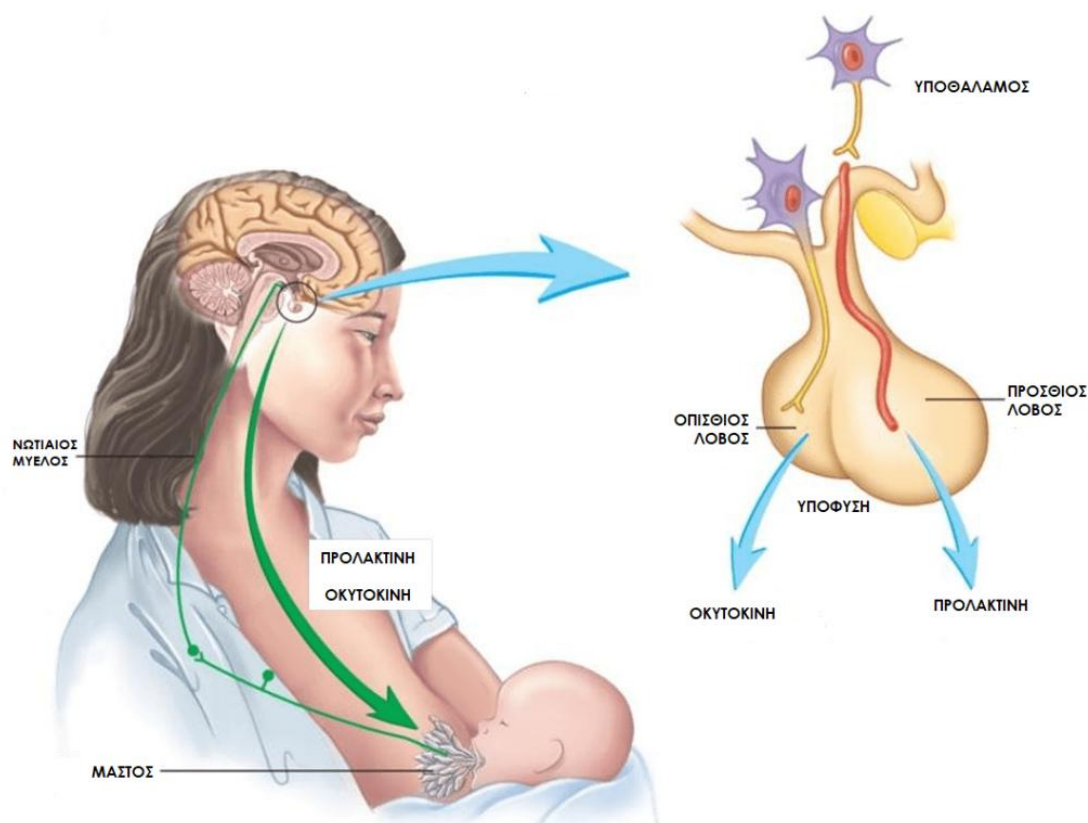
Μελέτες έδειξαν ότι το 40% των κυήσεων σε γυναίκες με **σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών** (polycystic ovarian syndrome-PCOS) θα καταλήξουν σε αποβολή. Οι γυναίκες με PCOS συνήθως εμφανίζουν ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως, αυξημένα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης-LH, αυξημένα ανδρογόνα και παχυσαρκία. Επίσης εμφανίζουν υπερπρολακτιναιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμία. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι σε γυναίκες με PCOS έχουν βρεθεί τρεις φορές συχνότερα αντιθυρεοειδικά αντισώματα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.



Εικόνα10: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης αποβολών των γυναικών με PCOS είναι άγνωστος, ωστόσο φαίνεται να συνδέεται με την αυξημένη περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, την καθυστερημένη ωοθυλακιορρηξία και την διαταραχή στην παραγωγή των προσταγλανδινών και των κυτοκινών. Επιπλέον τα υψηλά επίπεδα των ανδρογόνων φαίνεται πως παρεμποδίζουν την φυσιολογική ωρίμανση του ενδομητρίου η οποία είναι απαραίτητη για την εμφύτευση και την ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Η **υπερπρολακτιναιμία** είναι επιπλέον μια συνηθισμένη αιτία επανειλημμένων αποβολών. Η προλακτίνη (PRL) είναι μια ορμόνη που παράγεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, έχει πολλαπλή δράση με κύρια αυτή της παραγωγής του γάλακτος από τον μαστικό αδένα αμέσως μετά τον τοκετό γι' αυτό και τα επίπεδα της στο αίμα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, η προλακτίνη επηρεάζει τα επίπεδα των ορμονών του φύλου τα οιστρογόνα και την τεστοστερόνη.



Εικόνα 11

Υπερπρολακτιναιμία υπάρχει όταν τα επίπεδα της προλακτίνης στο αίμα είναι μεγαλύτερα από 20 ng/ml. Μπορεί να οφείλεται σε προλακτινωμα (όγκος της υπόφυσης), ενώ συχνά εμφανίζεται και σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Τα συμπτώματα της περιλαμβάνουν γαλακτόρροια, διαταραχές εμμήνου ρύσεως όπως oligομηνόρροια, αμηνόρροια, καθώς επίσης και ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, ωοθυλακιογένεσης και ωρίμασης του ωαρίου.

2.2.5.Ανοσολογικοί παράγοντες

Ένα χαρακτηριστικό των ανοσολογικών παραγόντων που είναι κοινό και που προκαλεί διακοπή της κύησης, φαίνεται να είναι η μειωμένη μητρική ανοσιακή ανοχή έναντι του εμβρύου.

Χαρακτηριστικό του ανοσοποιητικού μας συστήματος είναι να αναγνωρίζει οποιαδήποτε «ξένη» ουσία προς αυτόν, και να ανταποκρίνεται παράγοντας εξειδικευμένα κύτταρα και κυτταρικά προϊόντα π.χ. αντισώματα ώστε να την εξουδετερώσει. Αυτό επιτυγχάνεται με την ύπαρξη διαφορετικών υποδοχέων των T-λεμφοκυττάρων και αντισωμάτων που παράγονται από το ανοσολογικό σύστημα. Κατά την κύηση ο γυναικείος οργανισμός έρχεται αντιμέτωπος με πληθώρα ξένων αντιγόνων, καθώς το κύημα, φέροντας και πατρικά αντιγόνα, αποτελεί «ένα ξένο» οργανισμό. Παρ'όλα αυτά η μητέρα αναπτύσσει τόσο τοπικά όσο και συστηματικά ανοσολογική ανοχή, σημαντικό ρόλο στην δημιουργία των συνθηκών αυτών παίζει η παραγωγή των TREG.

Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αγνοεί τα συστατικά του ιδίου, ονομάζεται «ανοχή» (tolerance). Η «ανοσολογική ανοχή» είναι μια διαρκής και ενεργός διαδικασία, η οποία διακρίνεται, ανάλογα με το που επιτελείται, σε κεντρική και περιφερική. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και στην ανάπτυξη αυτοανοσίας δεν είναι πλήρως καθορισμένοι. Θεωρείται όμως, ότι πολλαπλοί παράγοντες συμμετέχουν (γενετικοί, ορμονικοί, ψυχολογικοί, περιβαλλοντικοί). Η κύηση χαρακτηρίζεται από **ανοσολογική ανοχή**, παρατηρείται δηλαδή μείωση της αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του κυήματος και του πλακούντα.

Οι αποβολές που οφείλονται σε ανοσολογικά αίτια αναφέρονται ως «ανοσιακές αποβολές» και διακρίνονται σε α) **αλλοάνοσες ΕΑΑ** όπου πραγματοποιούνται αλλογενείς αντιδράσεις όπως η απόρριψη του εμβρύου και β) **αυτοάνοσες** οι οποίες επιδρούν στην ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου λόγω απώλειας ανοσοαντοχής σε ιστούς που προέρχονται από το ίδιο το άτομο (παρουσία αυτοαντισωμάτων). Τα αυτοάνοσα νοσήματα που έχουν συνδεθεί με την εξέλιξη της κύησης αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Αυτοάνοσα νοσήματα και κήση.

Συχνότερα αυτοάνοσα νοσήματα	Σπανιότερα αυτοάνοσα νοσήματα
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο -Συστηματικός ερυθματώδης λύκος -Υπερθυρεοειδισμός -Υποθυρεοειδισμός -Θυρεοειδίτις	-Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία -PA -Βαρεία μυασθένεια -Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία -Πέμφιγα της κήσης -Λεύκη -Μεγαλοβλαστική αναιμία -Πρωτοπαθής χολική κίρρωση -Χρόνια ενεργός ηπατίτις κ.α.

Τα σημαντικότερα νοσήματα για την πρόκληση ανοσιακών αποβολών είναι:

1. Το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: είναι μια κατάσταση επίκτητης θρομοφιλίας διαμεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL). Τα aPL είναι μια μεγάλη ομάδα αντισωμάτων, τα οποία αντιδρούν με επιτόπους που αποκαλύπτονται ή σχηματίζονται, όταν διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος συνδέονται με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Οι περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες εμπλέκονται στις διεργασίες της πήξης του αίματος. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες φλεβικές και / ή αρτηριακές θρομβώσεις και επιπλοκές στην κήση. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι μια ετερογενής ομάδα αυτοαντισωμάτων διότι στρέφονται εναντίον μεγάλης ποικιλίας αντιγονικών στόχων. Αντιγονικοί στόχοι τους είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (αντί β2-GPI αντισώματα), η προθρομβίνη (αντιπροθρομβινικά αντισώματα), ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου t-PA (αντί t-PA αντισώματα), ο ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C EPCR (αντί EPCR αντισώματα), η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S ο παράγοντας XII, η αννεξίνη 5, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο, το πλασμινογόνο, φωσφολιπάσες, ο παράγων συμπληρώματος H και άλλοι. Οι παραπάνω πρωτεΐνες στόχοι περιέχουν στη δομή του μορίου τους περιοχές - τμήματα που δεσμεύουν φωσφολιπίδια (phospholipid binding domains) όπως καρδιολιπίνη, φωσφατιδυλοσερίνη, φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη,

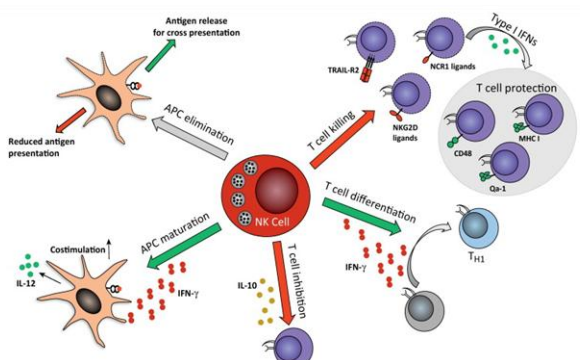
φωσφατιδικό οξύ και άλλα. Εναντίον αυτών των πρωτεϊνών που δεσμεύουν φωσφολιπίδια κατευθύνονται τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. **Ανάμεσα στα αντιγόνα που αναφέρθηκαν τη μεγαλύτερη σημασία για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-GPI).** Τα αντιφωσφολιπιδικά είναι παρόντα στο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 300 μg/ml και αποτελούν φυσικό αναστολέα της πήξεως. Συντίθενται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στον πλακούντα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα ηπατοκύτταρα αλλά η μεγαλύτερη πηγή σύνθεσής της είναι το ήπαρ. Ο έλεγχος των aPL μετά από μια μοναδική αποβολή δεν έχει να προσφέρει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες. Αντίθετα αποτελεί μέρος ελέγχου των γυναικών που έχουν ιστορικό τριών ή περισσότερων διαδοχικών αποβολών. Ο τίτλος των aPL ελαττώνεται, πολλές φορές.

- 2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ):** είναι ένα πρότυπο αυτοάνοσο νόσημα με ποικίλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που χαρακτηρίζεται από παραγωγή αντισωμάτων έναντι συστατικών του κυτταρικού πυρήνα. Η νόσος προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Το εξαιρετικά μεταβαλλόμενο εύρος των συμπτωμάτων μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές κλινικές εικόνες που διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και κυμαίνονται από οξεία εισβολή που οδηγεί στον θάνατο έως αθόρυβη ή χρόνια νόσο με μακροχρόνιες εξάρσεις και υφέσεις. Οποιοδήποτε σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού μπορεί να προσβληθεί στον ΣΕΛ. Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και απώλεια της αυτοανοχής. Το ανοσολογικό σύστημα αντιδρά σε μια πληθώρα αυτοαντιγόνων και αναπτύσσει αυτοαντισώματα που προκαλούν βλάβη σε πολλά όργανα άμεσα ή μέσω καθήλωσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Το αποτέλεσμα είναι γενικευμένη αυτοανοσία που εκδηλώνεται με πολυσυστηματική χρόνια φλεγμονώδη νόσο. Ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων υπερτερεί έναντι του ρυθμού απομάκρυνσης και ευνοεί την εναπόθεση τους στους ιστούς όπως τα τοιχώματα των αγγείων, νεφρικά σπειράματα και αρθρικούς υμένες όπου με σύνδεση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή. Συνήθως σε γυναίκες με ερυθματώδη λύκο υπάρχει αύξηση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και επανειλημμένες αποβολές (σε προχωρημένη ηλικία κύησης).

3. Αντιθυροειδικά αντισώματα (ΑΘΑ): ο θυροειδής είναι ένας μικρός αδένας, ο οποίος παράγει ορμόνες που ρυθμίζουν το μεταβολισμό. Αντιθυροειδικά καλούνται τα αντισώματα που στρέφονται έναντι των τριών κυρίων αντιγόνων του θυροειδούς αδένου, δηλαδή της θυροσφαιρίνης (TG), της θυροειδικής υπεροξειδάσης (TPO), και του υποδοχέα της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Παρατηρούνται στον γενικό πληθυσμό αυξημένα αντιθυροειδικά αντισώματα χωρίς θυροειδική νόσο, κυρίως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Η παρουσία των αντιθυροειδικών αυτοαντισωμάτων χαρακτηρίζει τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυροειδούς (autoimmune thyroid disease, AITD) και ποιο συγκεκριμένα τη νόσο Graves, την αυτοάνοση θυροειδίτιδα και την θυροειδίτιδα μετά από τοκετό. Στα AITD ανιχνεύονται, επίσης, περιστασιακά, αντισώματα που αντιδρούν με διάφορα συστατικά των θυροειδικών κυττάρων, όπως η T₃, η T₄, η τουμπαλίνη, το DNA, πρωτεΐνες συνδεδεμένες με το DNA κ.α.

Οι διαταραχές του αδένου σχετίζονται άμεσα με τις καθ' ἑξίν αποβολές. Φυσιολογικά τα ΑΘΑ μειώνονται προοδευτικά κατά το δεύτερο και τρίτο 3μηνο της κύησης για να αυξηθούν και πάλι, συνήθως μετά τον τοκετό. Η ανεύρεση αυξημένων ΑΘΑ προ και στην αρχή της κύησης μπορεί να μας δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την πιθανότητα αποβολής παρόλα αυτά δεν συμπεριλαμβάνεται στις προληπτικές εξετάσεις της κύησης. Το 50% αυτών που έχουν αντιθυροειδικά αντισώματα έχουν παράλληλα αυξημένα τα NK κύτταρα.

4. Natural killer Cells Κύτταρα φυσικοί φονείς: τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό μας ως πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον ιογενών λοιμώξεων και καρκινικών κυττάρων. Είναι μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα (LGL) δεν έχουν BCR ούτε TCR υποδοχέα, επίσης δεν έχουν δείκτες T ή B-λεμφοκυττάρου και δεν είναι θυμοεξαρτώμενα. Χαρακτηρίζονται από την έκφραση στην επιφάνεια τους Fc υποδοχέα για την IgG (CD16) που δεν εκφράζονται από τα T.



Εικόνα 12: Natural Killer cells.

Είναι δε τα κύτταρα που κυρίως υπάρχουν στη μήτρα (φθαρτό) τη στιγμή της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου (εμβρύου). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ελέγχουν την υπέρμετρη διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό (δηλαδή του εμβρύου μέσα στο ενδομήτριο της μήτρας), ελέγχουν τις τυχόν ανιούσες μικροβιακές λοιμώξεις στην εμβρυομητρική επιφάνεια και με τις ουσίες που εκκρίνουν (κυτταροκίνες) συμμετέχουν στη φυσιολογική ανάπτυξη της τροφοβλάστης και του εμβρύου. Από την άλλη πλευρά, επειδή είναι κύτταρα που δεν χρειάζονται ειδική αναγνώριση του στόχου τους (προετοιμασία) για να ασκήσουν τις δράσεις τους, ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις να δρουν κυτταροτοξικά έναντι της τροφοβλάστης, δηλαδή στη περιοχή που εμφυτεύουμε το έμβρυο, χωρίς να υπάρχει κάποιος ειδικός εμφανής λόγος.

5. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA): τα ANA αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αυτοαντισωμάτων, τα οποία στρέφονται έναντι διαφόρων αντιγονικών συστατικών του πυρήνα, όπως το DNA, πυρηνισκικά αντιγόνα, οι ιστόνες, μη ιστονικές πρωτεΐνες, συμπλέγματα RNA-πρωτεΐνης, κ.α. Τα Αντιπυρηνικά αντισώματα αναγνωρίστηκαν στην προσπάθεια να προσδιοριστούν οι παράγοντες που ευθύνονται για το φαινόμενο των κυττάρων του λύκου (LE cells). Τα αντισώματα αυτά στρέφονται κατά του γενετικού υλικού του εμβρύου (DNA) και οδηγούν σε αποβολές. Τα ANA αυξάνονται κυρίως σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, Φαρμακευτικός λύκος, Σκληρόδερμα κ.α. Επίσης αυξημένα ανευρίσκονται σε παθήσεις οργάνων που οφείλονται σε αυτοάνοση δραστηριότητα μερικές από αυτές είναι η Πρωτοπαθής αυτοάνοση χολαγγειίτιδα, Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Νόσος του Graves, Θυροειδίτιδα Hashimoto κ.α. Άλλες καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένους τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων είναι οι χρόνιες λοιμώδεις νόσοι όπως η μονοκυττάρωση, η υποξία βακτηριακή εδοκαρδίτιδα, η ηπατίτιδα C, η φυματίωση, το AIDS, σπάνια αυξάνονται σε περιπτώσεις καρκίνου. Ο αυξημένος ή μειωμένος τίτλος ANA μας υποδεικνύει μόνο την ύπαρξη κάποιας νόσου και δεν αποτελεί αποδεικτικό στοιχείο αυτής.

6. Αντιπατρικά αντισώματα (APCA): τα APCA είναι αντισώματα που κυκλοφορούν στον ορό της μητέρας και στρέφονται έναντι των HLA-αντιγόνων του πατέρα. Αυτά τα μητρικά δεσμευτικά αντισώματα

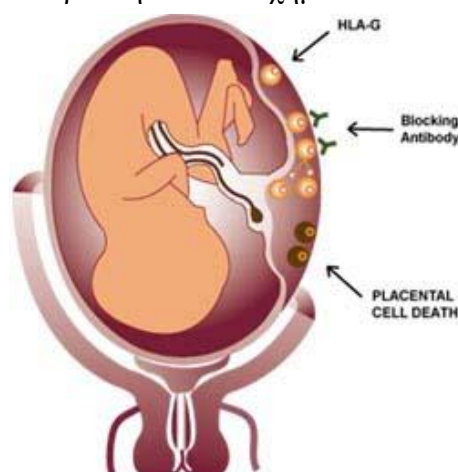
ενεργοποιούνται λόγω του εμβρύου. Παράγονται από τα λεμφοκύτταρα της μητέρας, ανιχνεύονται από την 5^η εβδομάδα της κύησης. Θεωρείται ότι καλύπτουν τα πατρικά HLA-αντιγόνα, που εκφράζονται στα κύτταρα του εμβρύου, με αποτέλεσμα να το προστατεύουν από τα ανοσοδραστικά κύτταρα της μητέρας.

Οι ιστικές πληροφορίες που προέρχονται αποκλειστικά από τον πατέρα του εμβρύου καθορίζουν στον πλακούντα ένα γενετικό τόπο που καλείται «HLA-G αντιγόνο». Η παραγωγή αυτού του τύπου αντισωμάτων από την υποψήφια μητέρα θεωρείται σημαντική λειτουργία για την επιβίωση του νεοσχηματισθέντα πλακούντα και, κατ' επέκταση, του εμβρύου.

Το ανοσιακό σύστημα της μητέρας όταν έρχεται σε επαφή με το γενετικό υλικό του πατέρα πρωτίστως στην μήτρα (επαφή με το σπέρμα) απαντά με ένα προστατευτικό δίκτυο ειδικών αντισωμάτων (τα αντιπατρικά αντισώματα), επιτρέποντας την ανάπτυξη της κύησης. Η δυσλειτουργία αυτού του προσαρμοστικού μηχανισμού προδιαθέτει την απόρριψη της κύησης.

Το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας για να δεχθεί τα πατρικά στοιχεία όπου μεταφέρονται με τα σπερματοζωάρια (όλες οι ιστικές πληροφορίες που προέρχονται από τον πατέρα κωδικοποιούμενες με γενετικές διαδικασίες καθορίζουν στο μόλις αρχόμενο πλακούντα ένα γενετικό τόπο που καλείται «HLA-G αντιγόνο» που εντοπίζεται αμέσως στο νεοσχηματισθέντα πλακούντα) και να μην τα αναγνωρίσει σαν «ξένα» αντιδρά με την παραγωγή **δεσμευτικών αντισωμάτων**.

Η παραγωγή αυτών των αντισωμάτων από την υποψήφια μητέρα θεωρείται ότι είναι μια πολύ σημαντική λειτουργία, για την επιβίωση του νεοσχηματισθέντα πλακούντα και κατ' επέκταση για την εξέλιξη και ανάπτυξη του εμβρύου. Τα αντιπατρικά αντισώματα δημιουργούν τρόπο τινά ένα μανδύα που περιβάλλει γύρω γύρω τον πλακούντα έτσι ώστε να αποκρύψει τα πατρικά στοιχεία του εμβρύου που βρίσκονται πάνω στον πλακούντα (δηλαδή τα HLA-G αντιγόνα)



Εικόνα 13

και τα οποία είναι ένας «ξένος» ιστός για

τη μητέρα, ο οποίος ως ξένος θα έπρεπε να δεχθεί την επιθετικότητα του ανοσολογικού-αμυντικού συστήματος της μητέρας, με στόχο να τον καταστρέψει.

2.2.6. Διαταραχές πήκτικότητας

Η θρομβοφιλία είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που προδιαθέτει σε φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις. Όταν το αίμα πήζει, δημιουργούνται θρόμβοι, οι οποίοι θεωρούνται επικίνδυνοι, αφού μπορούν να φράξουν μερικώς ή ολικώς ένα αιμοφόρο αγγείο. Μπορεί να οφείλεται σε κληρονομική ή επίκτητη μεταβολή του αιμοστατικού μηχανισμού ή ακόμη και στην δυσλειτουργία των παραγόντων πήξης ή έλλειψη πρωτεϊνών. Η θρομβοφιλία έχει συνδεθεί με τις επαναλαμβανόμενες αποβολές και πιθανώς με ποικίλες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη, όπως είναι η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, η θνησιγένεια, σοβαρή προεκλαμψία ή και πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα. Δε σημαίνει όμως ότι όταν μια γυναικά διαγνωστεί με θρομβοφιλία κατά την εγκυμοσύνη της θα έχει σίγουρα προβληματική κύηση ή αποβολή. Η θρομβοφιλία δεν είναι μια σπάνια νόσος, εφόσον εμφανίζεται σε 1 στους 15 ανθρώπους, ενώ από μοριακές αναλύσεις αποδείχτηκε πως από θρομβοφιλία πάσχει 1 στους 7 Έλληνες.

2.2.7. Διάφορα αίτια

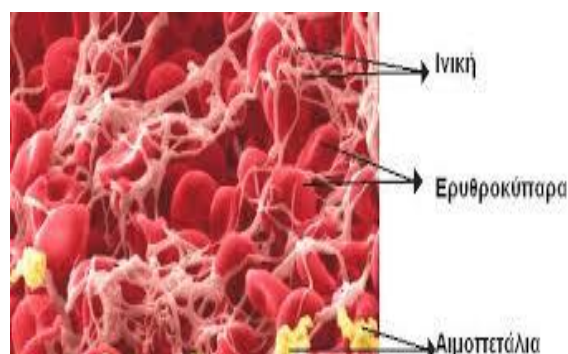
Μπορεί να είναι διάφοροι εξωγενείς παράγοντες όπως η ακτινοβολία, ο μόλυβδος, πολύ έντονη άσκηση το stress. Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η καφεΐνη έχουν συνδεθεί με τις καθ' έξιν αποβολές. Επίσης καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες και σοβαρές χρόνιες παθήσεις της μητέρας συσχετίζονται με τις επαναλαμβανόμενες αποβολές. Ορισμένοι θεωρούν ότι και οι σεξουαλικές επαφές στη διάρκεια της κύησης μπορούν να ευθύνονται για τυχόν αποβολή.

2.2.8. Άγνωστα Αίτια

Δυστυχώς μεγάλο ποσοστό ζευγαριών με ιστορικό αποβολών ανήκει σε αυτήν την κατηγορία όπου η αιτιολογία των επαναλαμβανομένων αποβολών παραμένει άγνωστη.

3.Αιμόσταση

Είναι ο φυσιολογικός θεμελιώδης αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού που αποσκοπεί στην επίσχεση της αιμορραγίας και στη διατήρηση ανοικτού του αυλού των αγγείων για την ομαλή ροή του αίματος ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση. Ο μηχανισμός αυτός περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ «παραγόντων της πήξης», κυττάρων του αίματος (κυρίως των αιμοπεταλίων) και του ενδοθηλίου του αγγείου. Η αιμόσταση πραγματοποιείται με διάφορους τρόπους που περιλαμβάνουν αγγειοσπασμό, σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου, πήξη του αίματος και ανάπτυξη ινώδους ιστού μέσα στον θρόμβο του αίματος. Η αιμόσταση μπορεί να περιγραφεί πολύ συνοπτικά σε τρία στάδια:



Εικόνα 14: Θρόμβος.

1. Πρωτογενής αιμόσταση, που περιλαμβάνει τη σύσπαση του τραυματισμένου αγγείου και τη δημιουργία ενός «πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου» (λευκού θρόμβου).
2. Δευτερογενής αιμόσταση, που περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός πλέγματος ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο (σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης, αναστολείς και κύτταρα)
3. Ινωδόλυση, διαδικασία, που αποτρέπει την υπερβολική αύξηση του θρόμβου και μεσολαβεί στη διάλυσή του.

3.1.Πρωτογενής αιμόσταση

3.1.1.Αγγειοσπασμός

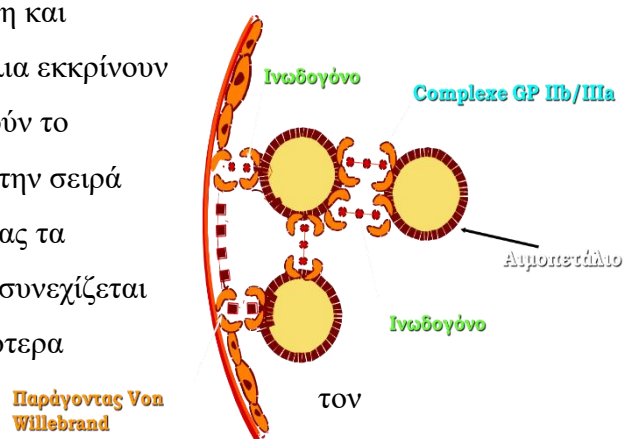
Αμέσως μετά τη διατομή ή την ρήξη ενός αγγείου το τοίχωμά του πραγματοποιεί συσπάσεις με σκοπό την ελάττωση της ροής του αίματος από το άνοιγμα. Η σύσπαση οφείλεται τόσο σε νευρικά αντανακλαστικά όσο και σε τοπικό ομοιογενή σπασμό. Ο αγγειοσπασμός διαρκεί περίπου μέχρι 20-30 λεπτά, χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο

πραγματοποιούνται οι διαδικασίες σχηματισμού του αιμοπεταλιακού θρόμβου και της πήξης.

3.1.2. Σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου

Όταν τα αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή με την αγγειακή επιφάνεια που έχει υποστεί βλάβη παρουσιάζουν αμέσως μεταβολή των χαρακτηριστικών τους. Αρχίζουν να διογκώνονται, παίρνουν ακανόνιστο σχήμα, ακόμη παρουσιάζουν ακτινοειδείς προσεκβολές στην επιφάνεια τους, γίνονται κολλώδη και προσκολλώνται στις κολλαγόνες ίνες. Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ADP και ενζύμων, που προκαλούν το σχηματισμό μέσα στο πλάσμα θρομβοξάνης Α. Με την σειρά τους η ADP και η θρομβοξάνη δρουν ενεργοποιώντας τα γειτονικά αιμοπετάλια. Η κυκλική αυτή διαδικασία συνεχίζεται με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται όλο και περισσότερα αιμοπετάλια που αθροίζονται και σχηματίζουν

αιμοπεταλιακό θρόμβο με σκοπό να σταματήσει η απώλεια αίματος.



Εικόνα 15: Προσκόλληση και συσσώρευση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων.

Στον θρόμβο του αίματος μετά τον σχηματισμό του μπορεί να μπουν ινοβλάστες και να σχηματίσουν συνδετικό ιστό σε όλη του την έκταση, ή να διαλυθεί. Στην περίπτωση όπου υπάρχει μικρό άνοιγμα ενός αγγειακού τοιχώματος οι ινοβλάστες εισέρχονται (μέσα σε λίγες ώρες μετά τον σχηματισμό του) και επιτυγχάνουν τον σχηματισμό του ινώδους ιστού μέσα σε περίπου 7-10 ημέρες. Αντίθετα όταν πήζει μια μεγάλη ποσότητα αίματος (μεγάλος θρόμβος) ενεργοποιούνται ειδικές ουσίες, μέσα στον ίδιο τον θρόμβο, που ενεργούν ως ένζυμα και τον διαλύουν.

3.2. Δευτερογενής αιμόσταση

3.2.1. Μηχανισμός της πήξης του αίματος

Αποστολή του μηχανισμού της πήξεως είναι να μετατρέψει μια διαλυτή πρωτεΐνη του πλάσματος, το ινωδογόνο, σε μορφή που μπορεί να πολυμεριστεί, έτσι ώστε να

σχηματίζει ένα τρισδιάστατο δίκτυο, το ινώδες. Μέσα στο ινώδες εγκλωβίζονται και έμμορφα συστατικά του αίματος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να στεγανοποιείται το αγγείο. Το πλέγμα τις ινικής με τα εγκλωβισμένα σε αυτό στοιχεία του αίματος αποτελεί το **πήγμα**.

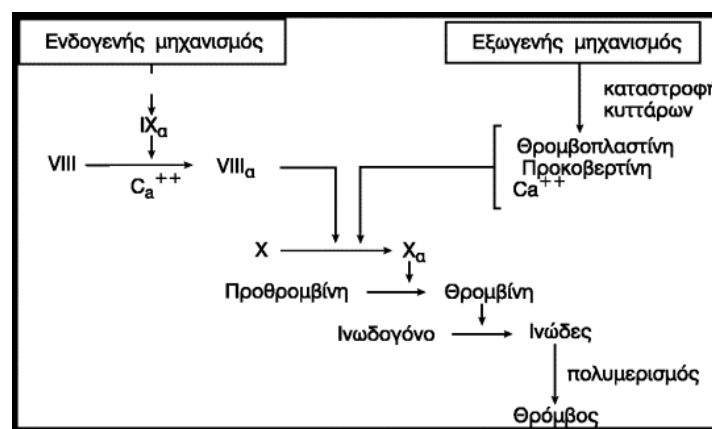
Στον μηχανισμό της πήξης συμμετέχουν **οι παράγοντες της πήξεως, φωσφολιπίδια, αιμοπετάλια** και ο **παράγοντας von Willebrand**. Στο αίμα τα φωσφολιπίδια προέρχονται από τα αιμοπετάλια και τους ιστούς, δημιουργούν μια αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια, όπου γίνονται όλες οι ενζυμικές αντιδράσεις του μηχανισμού της πήξεως. Τα αιμοπετάλια, μετά την ενεργοποίηση τους εμφανίζουν στην επιφάνεια τους αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια (PF3), προσφέρουν παράγοντες πήξεως (από τα κοκκία τους), και έλκουν εξαιτίας της σύσπασης τους κλάδους του πλέγματος τις ινικής και προκαλούν την σύσπαση του θρόμβου. Ο παράγοντας von Willebrand μεταφέρει τον παράγοντα VII. Οι παράγοντες της πήξεως είναι οι κύριοι συντελεστές του πηκτικού μηχανισμού. Συμβολίζονται με τους λατινικούς αριθμούς από το I έως το XII. Όλοι βρίσκονται και κυκλοφορούν στο πλάσμα εκτός από τον ιστικό παράγοντα ο οποίος εκφράζεται και εμφανίζεται στο ενδοθήλιο των αγγείων σε περίπτωση ιστικής βλάβης. Οι παράγοντες της πήξεως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Παράγοντες πήξεως.

Πηκτικός παράγοντας	Ονομασία	Επίπεδα στο πλάσμα (mg/100ml)	Δράση
I	Ινωδογόνο	200-400	Δομική
II	Προθρομβίνη	12	Πρωτεολυτική
III	Ιστικός παράγοντας	0	Βοηθητική
IV	Ασβέστιο	10	Σύνδεση με φωσφολιπίδια
V	Προαξελεπίνη	1	Βοηθητική
VI	Αξελερίνη	-	
VII	Προκονβερτίνη	0,1	Πρωτεολυτική
VIII	Αντιαιμορροφιλικός	0,005	Βοηθητική

	παράγοντας		
IX	Christmas	0,4	Πρωτεολυτική
X	Stuart-Prower	1,2	Πρωτεολυτική
XI	PTA	0,6	Πρωτεολυτική
XII	Hageman	4	Πρωτεολυτική
XIII	Σταθεροποιητής του ινώδους	4-8	Σταθεροποίηση του ινώδους

Το 1964 προτάθηκε από τον Macfarlane το μοντέλο του καταρράκτη της πήξεως στο οποίο ο κάθε παράγοντας ενεργοποιεί τον επόμενο και μπορεί να γίνει απόλυτα κατανοητός ο μηχανισμός δράσης. Το σύστημα αυτό αποτελείται από δυο οδούς ενεργοποίησης, την ενδογενή και την εξωγενή οδό, με στόχο την ενεργοποίηση του παράγοντα X. Στην συνέχεια όπως μπορούμε να δούμε και παρακάτω οι δυο οδοί ενώνονται (κοινός κορμός) και οδηγούν στο σχηματισμό του αδιάλυτου ινώδους.



Εικόνα 16: Καταρράκτης της πήξεως.

Η ενδογενής οδός της πήξης πυροδοτείται με ενεργοποίηση του παράγοντα XII, επάνω στην αλλοιωμένη αγγειακή επιφάνεια. Η ενεργοποίηση του παράγοντα XII, προάγεται από την προκαλλικρεΐνη, από το μεγάλο μοριακού βάρους κινινογόνο και από τον παράγοντα XI. Σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα, που εντοπίζεται στην αλλοιωμένη επιφάνεια, το οποίο ενεργοποιεί τον παράγοντα XII. Στη συνέχεια ο ενεργοποιημένος παράγων (XIIa) δρώντας σαν ένζυμο, καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI, ο οποίος ακολούθως ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Η ενεργοποίηση του παράγοντα IX από τον XIa απαιτεί την παρουσία ιόντων

ασβεστίου. Ο ενεργοποιημένος παράγων IX συνδέεται με τον παράγοντα VIII (αντιαιμορροφιλικό παράγοντα). Με τη μεσολάβηση ιόντων ασβεστίου και ενός φωσφολιποειδούς, ο ενεργοποιημένος παράγων IX ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε Xa. Η ενεργοποίηση αυτή πραγματοποιείται συνήθως, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που έχουν ενεργοποιηθεί, μπορεί όμως να γίνει και επάνω στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται, όταν ο ιστικός παράγοντας (tissue factor-TF) εκτίθεται στην κυκλοφορία. Ο TF είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε διάφορα είδη κυττάρων, και κυρίως τα ενδοθηλιακά. Μετά από αγγειακή βλάβη ή φλεγμονώδη διέγερση, ο εκτεθειμένος στην επιφάνεια των κυττάρων TF, έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII (FVII), με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια και σχηματίζει πάνω στην επιφάνεια του κυττάρου ισχυρό σύμπλεγμα με την ενεργοποιημένη μορφή του (σύμπλεγμα TF/ FVIIa). Το σύμπλεγμα TF/FVIIa έχει δύο στόχους: (α) την ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa και (β) την ενεργοποίηση του παράγοντα IX σε IXa.

Στην κοινή οδό ο FXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον FVa, πάνω στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου, το οποίο καταλύει τη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων προθρομβίνης, σε θρομβίνη. Αυτή η «εκρηκτική» παραγωγή θρομβίνης, είναι ικανή να αποσπάσει από το ινωδογόνο τα ινωδοπεπτίδια A και B και να ενεργοποιήσει τον παράγοντα FXIII. Τα παραγόμενα μονομερή του ινώδους, πολυμερίζονται, δημιουργούν έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος υπό την επίδραση του παράγοντα XIIIa, μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους. Ο θρόμβος αυτός προστατεύεται από την ινωδόλυση, από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης (Thrombin Activatable, Fibrinolysis Inhibitor-TAFI), ο οποίος δραστηριοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης.

3.2.2.Ανασταλτές του μηχανισμού της πήξης

Ο σχηματισμός του θρόμβου θα ήταν ανεξέλεγκτος σε περίπτωση που δεν υπήρχαν τα συστήματα αναστολής του καταρράκτη της πήξεως. Ο έλεγχος της διαδικασίας του σχηματισμού του θρόμβου είναι απαραίτητος, προκειμένου ο θρόμβος, πρωτίστως να

περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και έπειτα να λύεται σε βαθμό ικανοποιητικό, όταν αυτό απαιτείται.

Υπάρχουν 3 κύριοι μηχανισμοί που αντιτάσσονται στο σχηματισμό του θρόμβου.

- Στην αρχική φάση της θρόμβωσης δρά ο πρώτος αντιπηκτικός μηχανισμός, ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor) TFPI, ο οποίος εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο TFPI ενώνεται στα συμπλέγματα μεταξύ του ιστικού παράγοντα και του παράγοντα VIIa και αναστέλλει την ικανότητα τους να ενεργοποιούν τον παράγοντα X.
- Ο δεύτερος αντιπηκτικός μηχανισμός γίνεται υπό την διέγερση της θρομβίνης. Η θρομβίνη συνδέεται με την θρομβοτροποποιητίνη, η οποία είναι υποδοχέας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η σύνδεση αυτή αφενός αναστέλλει την δράση της θρομβίνης και αφετέρου προκαλεί σύνδεση της συνδεδεμένης θρομβίνης με την πρωτεΐνη C. Η σύνδεση με την θρομβίνη έχει ως αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η πρωτεΐνη C (APC), η οποία αφού συνδεθεί με τον συμπαράγοντα της την πρωτεΐνη S, είναι ικανή να απενεργοποιήσει τους παράγοντες Va και VIIIa.
- Ο τρίτος αντιπηκτικός μηχανισμός είναι η αντιθρομβίνη III (AT). Η αντιθρομβίνη III απενεργοποιεί τη θρομβίνη και τους παράγοντες της πήξης IXa, Xa, XIa. Επιπλέον, η αντιθρομβίνη III εμποδίζει την επέκταση του θρόμβου, αδρανοποιώντας τους παράγοντες της πήξης οι οποίοι απομακρύνονται από την άμεση θέση του θρόμβου με την αιματική κυκλοφορία.

3.3.Μηχανισμός ινωδόλυσης

Το τελευταίο στάδιο της διαδικασίας πήξεως είναι η **ινωδόλυση**. Ταυτόχρονα με το σχηματισμό του θρόμβου, ενεργοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα, το οποίο έχει ως σκοπό πρωτίστως να λύσει τον θρόμβο και έπειτα να αποκαταστήσει την κυκλοφορία στο αγγείο. Αφορά ένα σύνολο από ένζυμα και αναστολείς τα οποία αποτελούν τον κύριο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού που τον προστατεύει από τη θρόμβωση. Βασική ουσία της ινωδόλυσης είναι ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το

οποίο, εφόσον μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο την πλασμίνη, διασπά την ινική σε διάφορα διαλυτά προϊόντα.

Για να δράσει το πλασμινογόνο πρέπει πρωτίστως να ενεργοποιηθεί από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου και να σχηματιστεί η πλασμίνη.

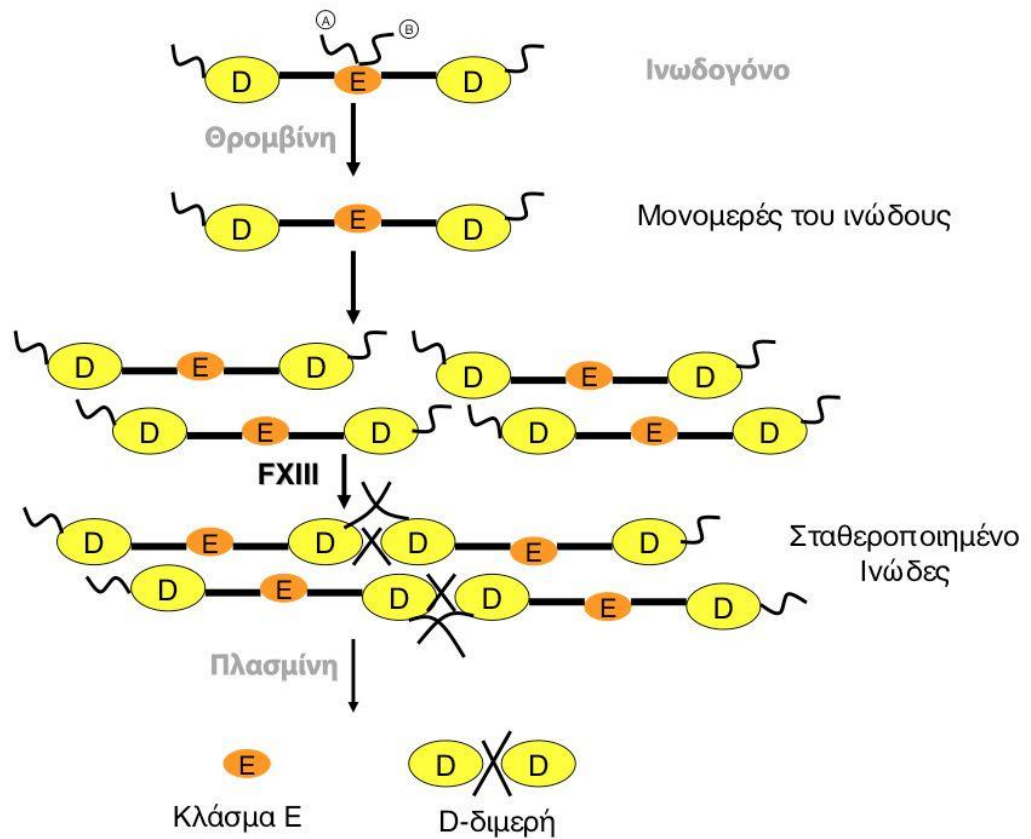
Οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι:

- I. **Ο ιστικός ενεργοποιητής (tissue plasminogen activator, t-PA)**, ο οποίος είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.
- II. **Η ουροκινάση (uPA)**, η οποία σχηματίζεται στα νεφρικά κύτταρα.
- III. **Πλασματικοί ενεργοποιητές**, όπως οι παράγοντες XI, XII, η καλλικρεΐνη και το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (high-molecular-weight kininogen-HMWK).
- IV. **Οι βακτηριακοί ενεργοποιητές** με βασικό εκπρόσωπο τη στρεπτοκινάση, ένα πολυπεπίδιο το οποίο παράγεται από τους β-αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους.

Η δραστηριότητα των ιστικών παραγόντων της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου αυξάνεται από τη σύνδεση τους με το ινώδες και αυτό έχει ως αποτέλεσμα η παραγωγή της πλασμίνης να εντοπίζεται στο θρόμβο.

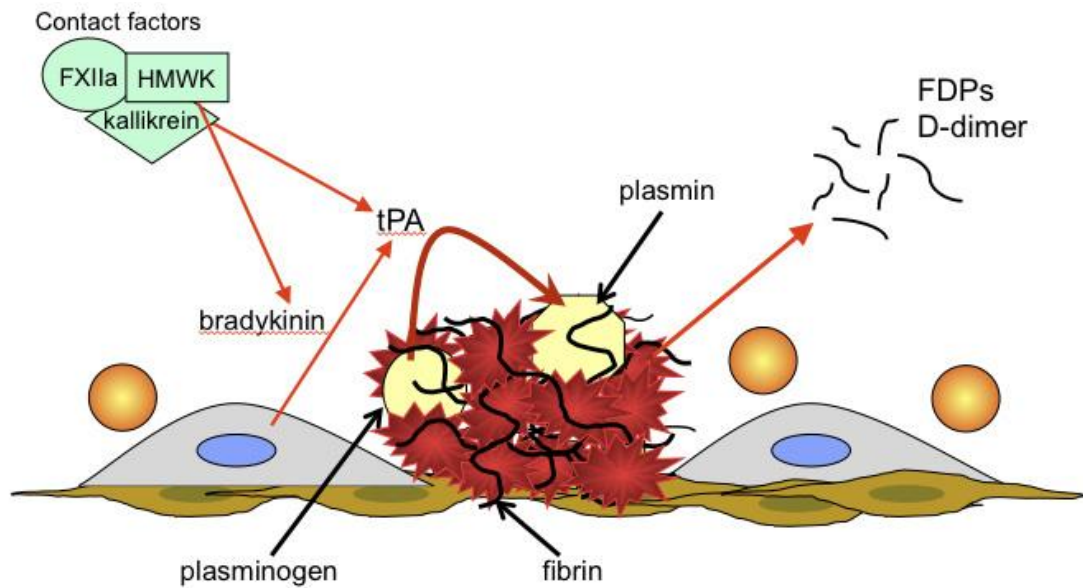
Η πλασμίνη δρα προκαλώντας:

- Αδρανοποίηση των παραγόντων V, VIII, XIII
- Διάσπαση του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) σχηματίζοντας μονομερή D και E
- Διάσπαση του ινώδους (ινωδόλυση), σχηματίζοντας μονομερή E και D διμερή.



Εικόνα 17: Ο πολυμερισμός του ινωδογόνου και τα προϊόντα λύσεως του ινώδους.

Το μόριο του ινωδογόνου εμφανίζει 3 χαρακτηριστικές περιοχές, μία στο μέσο του μορίου ονομαζόμενη ως περιοχή E, και δύο στα άκρα του μορίου εκατέρωθεν της περιοχής E, που ονομάζονται περιοχές D. Η δράση της πλασμίνης στο ινωδογόνο προκαλεί αρχικά διάσπαση του τριμερούς D-E-D και σχηματισμό του διμερούς E-D και του μονομερούς D. Έπειτα, γίνεται διάσπαση του διμερούς D-E με επακόλουθο τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινωδογόνου από την πλασμίνη να είναι τα μονομερή D και E. Τα προϊόντα αποικοδόμησης του ινωδογόνου (fibrin degradation products-FDP) ανευρίσκονται με διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες.



Εικόνα 18

Η διάσπαση του ινώδους υπό τη δράση της πλασμίνης (ινωδόλυση) έχει ως αποτέλεσμα να προκύπτουν διάφορα κλάσματα, από τα οποία, με τη επαναλαμβανόμενη δράση της πλασμίνης, σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα αποδομής του ινώδους τα οποία είναι τα E μονομερή και τα D-διμερή (D-dimers). Τα προϊόντα αυτά όπως και τα FDP τα οποία επίσης παράγονται κατά τη διαδικασία λύσεως του ινώδους ανιχνεύονται με διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες.

3.3.1. Ανασταλτές του ινωδολυτικού μηχανισμού

Οι ανασταλτές του μηχανισμού της ινωδόλυσης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitors-PAI).
2. Τους αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής της πλασμίνης.

Στους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου ανήκουν:

- 1) Ο αναστολέας-1 του πλασμινογόνου (PAI-1), ο οποίος παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων όπως επίσης και στο ήπαρ και η λειτουργία του είναι να αδρανοποιεί τον tPA.

- 2) Ο αναστολέας-2 του πλασμινογόνου (PAI-2) ,ο οποίος παράγεται στον πλακούντα και αδρανοποιεί πρωτίστως την ουροκινάση (uPA) και δευτερευόντως τον tPA.
- 3) Ο αναστολέας-3 του πλασμινογόνου(PAI-3), ο οποίος ανιχνεύεται κυρίως στα ούρα και αναστέλλει την ουροκινάση (uPA), τον tPA και την δράση της θρομβίνης.

Στους αναστολείς της πλασμίνης ανήκουν:

- 1) Η α_2 -αντιπλασμίνη: Γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και τα επίπεδα της αυξάνονται κατά την διάρκεια της κύηση.
- 2) Η α_2 -μακροσφαιρίνη: Γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως, από τα ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα και αναστέλλει σχεδόν όλα τα ένζυμα που διασπών εσωτερικά τις πρωτεΐνες (ενδοπρωτεάσες).

4.Θρομβοφιλία

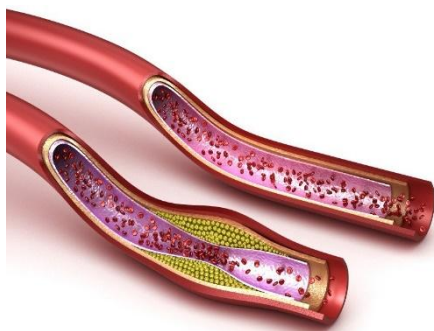
Το 1856 ο Virchow ανέφερε ότι οι παράγοντες που συντελούν στο σχηματισμό των θρόμβων είναι:

1. Η επιβράδυνση της αιματικής κυκλοφορίας
2. Βλάβη λόγω τραυματισμού ή λόγω φλεγμονής του αγγείου
3. Αυξημένη τάση του αίματος για πήξη.

Ο ρόλος της στάσης της αιματικής κυκλοφορίας και της βλάβης των αγγείων στην παθογένεια της θρόμβωσης αφού μελετήθηκαν αρκετά τα επόμενα χρόνια, οδήγησαν στην καθιέρωση αποτελεσματικών θεραπειών για αυτές τις καταστάσεις.

Αρκετά χρόνια αργότερα, η καλύτερη κατανόηση του πηκτικού μηχανισμού, σε συνδυασμό με την εξέλιξη της μοριακής έρευνας, κατάφερε να διασαφηνίσει αρκετές από τις «υπερπηκτικές καταστάσεις» του Virchow, κυρίως τις κληρονομούμενες διαταραχές που σχετίζονται με τη θρόμβωση. Ο όρος θρομβοφιλία που χρησιμοποιείται στις μέρες μας, εισήχθη το 1965 από τον Egeberg, ο οποίος δημοσίευσε την μελέτη μιας οικογένειας από την Νορβηγία με πολλαπλές φλεβικές θρομβώσεις, λόγω έλλειψης της αντιθρομβίνης.

Θρομβοφιλία ή υπερπηκτικότητα (hypercoagulablestate) ονομάζεται η προδιάθεση του οργανισμού για σχηματισμό θρόμβων εντός των αγγείων, οι οποίοι μπορούν να το φράξουν μερικώς ή ολικώς. Στον όρο περιλαμβάνονται πολλές παθολογικές καταστάσεις κληρονομικές ή επίκτητες που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή παθολογικών παραγόντων πήξης προκαλώντας ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού.



Η θρομβοφιλία δε θεωρείται νόσος. Έχουν εντοπιστεί άτομα που έχουν θρομβοφιλία, αλλά δεν παρουσιάζουν ποτέ θρόμβωση και το αντίθετο. Έρευνες δείχνουν ότι, περίπου, το 50% των ατόμων με θρομβοφιλία παρουσιάζουν κάποιο επεισόδιο θρόμβωσης.

Εικόνα 19: Αιμοφόρο Αγγείο.

Υπάρχουν διάφορες καταστάσεις, οι οποίες λειτουργώντας ως επιβαρυντικοί παράγοντες αυξάνουν τις πιθανότητες πήξης του αίματος, όπως για παράδειγμα το άγχος, η κατάθλιψη, η κατάχρηση αλκοολούχων ποτών, το κάπνισμα, η ποιότητα διατροφής και η παχυσαρκία. Σε αυτές τις καταστάσεις συμπεριλαμβάνονται επίσης και η υπέρτασική νόσος, η λήψη αντισυλληπτικών, ο σακχαρώδης διαβήτης και η πολυήμερη ακινησία π.χ. λόγω χειρουργείου. Τέτοιος παράγοντας είναι και η κύηση .

Η θρόμβωση μπορεί να δημιουργήσει διάφορα κλινικά προβλήματα, ανάλογα με τη θέση του αγγείου που θα φράξει ο θρόμβος. Μπορεί για παράδειγμα να προκαλέσει πνευμονική εμβολή με πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή, εγκεφαλικό επεισόδιο αν ο θρόμβος πάει σε αγγείο του εγκεφάλου, ακόμη και καρδιακή ανακοπή.

Η θρομβοφιλία απασχολεί πολλές μέλλουσες μητέρες, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, όπως αποκόλληση του πλακούντα, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή , πρόωρη γέννηση, γέννηση ελλειποβαρών νεογνών. Σε μία έγκυο γυναίκα η θρόμβωση αφορά τα αγγεία της μητέρας και όχι του εμβρύου. Δυστυχώς, όμως δεν μπορεί να προβλεφθεί σε ποιο αγγείο θα εκδηλωθεί η θρόμβωση. Αν η θρόμβωση εκδηλωθεί σε κάποιο αγγείο του ενδομητρίου ή του πλακούντα, τότε υπάρχει πιθανότητα αποβολής ή ενδομητρίου θανάτου. Οι περισσότερες θρομβοφιλίες επηρεάζουν το έμβρυο έμμεσα, προκαλώντας βλάβη στον πλακούντα και μειώνοντας την ποσότητα οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών που του παρέχονται. Υπολογίζεται ότι περίπου τα δύο τρίτα των αυτόματων αποβολών του πρώτου τριμήνου της κύησης οφείλονται σε θρομβοφιλική προδιάθεση της εγκύου. Με την κατάλληλη θεραπεία στην έγκυο για τη βέλτιστη λειτουργία του πλακούντα μπορούμε να αποφύγουμε τέτοιες ενδομήτριες επιπλοκές. Ο κίνδυνος μιας γυναίκας να πάθει θρόμβωση ή εμβολή κατά τη διάρκεια της κύησης είναι περίπου 6 φορές μεγαλύτερος απ' ότι σε μία γυναίκα που δεν είναι έγκυος και η πνευμονική εμβολή αποτελεί τη συχνότερη αιτία μητρικού θανάτου.

4.1 Θρομβοφιλία και εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη είναι περίοδος αυξημένης πηκτικότητας η οποία οφείλεται στην δράση των οιστρογόνων.

Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται:

- Αύξηση των επιπέδων των προπηκτικών παραγόντων.
- Μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων.
- Μείωση του ινωδολυτικού μηχανισμού.

Με αυτό τον τρόπο, η έγκυος προστατεύεται από την πιθανότητα πρόκλησης αιμορραγίας κατά την διάρκεια του τοκετού.

Ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού του καταρράκτη της πήξης παρατηρείται όταν τα αιμοφόρα αγγεία του αναπτυσσόμενου χορίου εισέρχονται στα τριχοειδή του ενδομητρίου.

Αυτό οδηγεί στην δημιουργία θρόμβων που μπορούν να εμφανιστούν είτε κατά την

ιστολογική εξέταση μετά την αποβολή, είτε εξετάζοντας τον πλακούντα μετά τον τοκετό.

Από τον 3^ο κιόλας μήνα μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης εμφανίζεται αύξηση των επιπέδων των παραγόντων VII, VIII, X καθώς και του ινωδογόνου. Η αύξηση των παραγόντων πήξης, δεν εξισορροπείται από την αύξηση των αντιπηκτικών παραγόντων όπως η αντιθρομβίνη III και η πρωτεΐνη C και S. Τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης C παραμένουν σταθερά, ενώ της πρωτεΐνης S εμφανίζουν μείωση κατά 40-50%.

Ακόμη διαταράσσεται η ινωδολυτική λειτουργία, με τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 2 (PAI-2) να αυξάνονται σε σημαντικό βαθμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, παρατηρείται ενεργοποίηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, γεγονός που συντελεί στη προθρομβωτική κατάσταση της κύησης. Με άλλα λόγια παρατηρείται, αύξηση της παραγωγής θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια και μείωση της ευαισθησίας των αιμοπεταλίων στη αντι-συγκεντρωτική δράση της προστακυκλίνης. Οι αλλαγές αυτές που συμβαίνουν φυσιολογικά έχουν ως



Εικόνα 20

αποτέλεσμα να περιορίζουν την απώλεια αίματος κατά την αφαίρεση του πλακούντα στον τοκετό. Εντούτοις, συμβάλλουν και στον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης των φλεβών, που εμφανίζουν γυναίκες με θρομβοφιλία. Σύμφωνα με μελέτες τα άτομα με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών, εμφανίζουν υπερβολική αιμοστατική αντίδραση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης η οποία οδηγεί στην αποβολή του εμβρύου. Η θρομβοφιλία εκτός από καθ'έξιν αποβολές μπορεί να προκαλέσει σε μια γυναίκα κατά την κύηση τα παρακάτω :

- Αποτυχία στην εμφύτευση του εμβρύου
- Προεκλαμψία
- Ενδομήτριο καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου(IUGR)
- Ολιγάμνιο
- Αποκόλληση πλακούντα
- Ανεξήγητο εμβρυϊκό θάνατο ενδομήτρια
- Θρομβοφλεβίτιδα.

Οι διαταραχές πήκτικότητας που μπορεί να εμφανιστούν στην εγκυμοσύνη ταξινομούνται σε δύο ομάδες. Η ταξινόμηση αυτή δεν είναι πάντοτε απόλυτη διότι υπάρχουν διαταραχές που εμφανίζουν μεικτή κλινική και εργαστηριακή εικόνα. Οι κατηγορίες αυτές υποδιαιρούνται σε διαταραχές επίκτητες ή κληρονομικές.

Πίνακας 3: Εργαστηριακή διερεύνηση θρομβοφιλίας.

• Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C	Δραστικότητα πρωτεΐνης S
Αντιπηκτικό λύκου	Ομοκυστεΐνη νηστείας
Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα	Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A
Δραστικότητα αντιθρομβίνης	Δραστικότητα παράγοντα VIII
Δραστικότητα πρωτεΐνης C	

4.2 Κληρονομικής θρομβοφιλία και κύηση

Στα αίτια της κληρονομικής θρομβοφιλίας ανήκουν απόλυτα κληρονομούμενες διαταραχές από διάφορες γενετικές βλάβες σε παράγοντες που συμμετέχουν στον μηχανισμό της πήξης, όπως οι ανεπάρκειες των φυσικών αντιπηκτικών, της αντιθρομβίνης III, της πρωτεΐνης C και S, ο παράγοντας V Leiden καθώς και η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης.

Επιπλέον ανήκουν πολυπαραγοντικές και μερικώς κληρονομούμενες διαταραχές, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII και η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία. (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Κληρονομικές διαταραχές.

Αυστηρά κληρονομούμενες	Πολυπαραγοντικές
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	Αυξημένα επίπεδα FVIII
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Ήπια υπερομοκυστεϊναιμία
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III	
Παράγοντας V Leiden	
Προθρομβίνη G20210A	

Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C

Η πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα της θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης και ως ενεργοποιημένη πλέον μορφή (activated protein C, APC) αδρανοποιεί τους παράγοντες FVa και FVIIIa, καταστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την πήξη. Στην αντίδραση συμμετέχει και σαν συμπαράγοντας η πρωτεΐνη S. Απουσία ή ελάττωση κάποιου από τους ανασταλτικούς μηχανισμούς έχει ως συνέπεια την παραγωγή θρομβίνης και ινικής, με επακόλουθο να αυξάνεται η θρομβωτική διάθεση. Η ετερόζυγη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C είναι αποτέλεσμα διαφόρων ανωμαλιών στο γονίδιο της και χωρίζεται σε δύο υποτύπους, τον τύπο I και τον τύπο II. Ο τύπος I χαρακτηρίζεται από χαμηλές ποσότητες της πρωτεΐνης C στην κυκλοφορία ενώ ο τύπος II από χαμηλή δραστηριότητα. Η ανεπάρκεια κληρονομείται με αυτοσωμικό

επικρατή τρόπο και ευθύνεται για σοβαρά προβλήματα κατά την εγκυμοσύνη όπως είναι η θρόμβωση των φλεβών, η προεκλαμψία καθώς επίσης και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και τελικώς οι επαναλαμβανόμενες αποβολές. Η ομόζυγη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ευθύνεται για νεογνική κεραυνοβόλο πορφύρα. Τα ποσοστά της πρωτεΐνης C διαφέρουν από άτομο σε άτομο, και η διάγνωση γίνεται με διάφορες ανοσολογικές μεθόδους όπως είναι η ELISA, η RIA και η EIA ή με διάφορες λειτουργικές δοκιμασίες σε ορούς αίματος.

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

Η πρωτεΐνη S όπως προαναφέρθηκε, είναι συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C και κωδικοποιείται από δύο γονίδια το PROS1 και το PROS2. Διάφορες μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της η οποία διακρίνεται σε τρεις φαινοτύπους.

Ο τύπος I ή αλλιώς κλασικός τύπος ο οποίος χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα τόσο ολικής, όσο και ελεύθερης πρωτεΐνης και μειωμένη δραστηριότητα. Ο τύπος II που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης αλλά μειωμένη δραστηριότητα, και ο τύπος III ο οποίος χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης, μειωμένα επίπεδα ελεύθερης και μειωμένη δραστηριότητα.. Η ομοζυγωτία εκδηλώνεται κατά την νεογνική ηλικία με κεραυνοβόλο πορφύρα. Ενώ η διάγνωση γίνεται με μέτρηση των επιπέδων του ολικού και του ελεύθερου αντιγόνου S στον ορό του αίματος και με μέτρηση της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης.

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης

Η αντιθρομβίνη συνδέει και απενεργοποιεί την θρομβίνη και τους ενεργοποιημένους παράγοντες, FIXa, FXa, FXIa, καθώς και τον FXIIa. Η δράση της ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό από την ηπαρίνη. Η ανεπάρκεια της κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και διακρίνεται σε τρεις τύπους. Ο τύπος I ο οποίος χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα ορού και η μειωμένη δραστηριότητα, ο τύπος II όπου τα επίπεδα στον ορό είναι φυσιολογικά αλλά η δραστηριότητα είναι μειωμένη, και τέλος ο τύπος III ο οποίος επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της αντιθρομβίνης και της ηπαρίνης, λόγω μετάλλαξης που συμβαίνει στο αμινοτελικό άκρο της αντιθρομβίνης. Η διάγνωση γίνεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, οι οποίες

μετρούν τα επίπεδα αντιθρομβίνης ή με λειτουργικές μεθόδους που εκτιμούν την δραστικότητα του συμπαραγόνα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης.

Παράγοντας V Leiden (FACTOR V LEIDEN, FVL)

Ο παράγοντας V Leiden είναι αποτέλεσμα μιας σημειακής μετάλλαξης του φυσιολογικού γονιδίου του παράγοντα V στη θέση 1691 (G1691A), όπου η αλλαγή από γουανίνη σε αδερίνη έχει ως συνέπεια την αντικατάσταση της αργινίνης 506 από γλουταμίνη. Η αντικατάσταση αυτή γίνεται σε ένα από τα σημεία του μορίου του παράγοντα V, στα οποία η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) διασπά και αδρανοποιεί τον FVa. Αυτό καθιστά τον μεταλλαγμένο παράγοντα V (V Leiden) ανθεκτικό στη δράση της και έχει ως συνέπεια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Στις κλινικές εκδηλώσεις του FVL ανήκουν η φλεβοθρόμβωση η οποία μερικές φορές συνοδεύεται από πνευμονική εμβολή καθώς επίσης και οι καθ' έξιν αποβολές λόγω θρόμβωσης των αγγείων του πλακούντα. Ο κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων είναι 7 φορές πιο συχνός στα ετερόζυγα άτομα και 80 φορές πιο συχνός στα ομόζυγα.

Στην Ευρώπη, η συχνότητα της ετεροζυγωτίας κυμαίνεται από 5 μέχρι 8%, ενώ υπάρχουν και κάποιες περιοχές όπου το ποσοστό αγγίζει το 15%. Η διάγνωση γίνεται σε αρχικό στάδιο με εκτίμηση της αντίστασης στη PC και του αντίκτυπου της στο APTT, και έπειτα επιβεβαιώνεται με PCR και με ηλεκτροφόρηση του DNA.

Μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης

Το 1996 ο Poort και οι συνεργάτες του, περιέγραψαν την σημειακή μετάλλαξη του κωδικοποιητικού γονιδίου της προθρομβίνης G20210A, στην οποία η αντικατάσταση στην θέση 20210 της γουανίνης από αδερίνη έχει ως αποτέλεσμα να τροποποιείται η λειτουργικότητα της προθρομβίνης. Αυτό οδηγεί σε κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η μετάλλαξη προκαλεί αύξηση σε ποσοστό 30% των επιπέδων προθρομβίνης στο πλάσμα των ετεροζυγωτών σε σύγκριση με τα επίπεδα των υγιών ατόμων. Η διάγνωση γίνεται με εξέταση DNA.

Αυξημένα επίπεδα του FVIII

Τα αυξημένα επίπεδα του FVIII αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για φλεβική όσο και για αρτηριακή θρόμβωση. Ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, αλλά η σταθερότητα της διαταραχής και η επίπτωση της σε οικογένειες υποδηλώνει ότι η αιτιολογία του είναι γενετική.

Υπερομοκυστεϊναιμία

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει και κληρονομήσιμα αλλά και επίκτητα αίτια. Οφείλεται σε διαταραχές, οι οποίες μπορεί να είναι είτε γενετικές είτε επίκτητες, των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης προς το σχηματισμό κυστεΐνης. Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι αυτή της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης στο γονίδιο MTHFR και πιο σπάνια της κυσταθειονίνης Β-συνθάσης (CBS).

Η βαριά υπερομοκυστεϊναιμία είναι σπάνια σε αντίθεση με την ήπια, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 5 έως 7% του γενικού πληθυσμού και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολή των φλεβών. Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση της ποσότητας της ομοκυστεΐνης μετά από νηστεία.

4.3 Επίκτητη θρομβοφιλία και κύηση

Ένας αριθμός επίκτητων θρομβοφυλιών αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Στις σημαντικότερες επίκτητες διαταραχές υπερπηκτικότητας ανήκουν το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, η Υπερομοκυστεϊναιμία, οι μυελούπερπλαστικές διαταραχές, ο καρκίνος, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, το νεφρωτικό σύνδρομο, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης (Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Επίκτητες διαταραχές

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	Νεφρωτικό σύνδρομο
Υπερομοκυστεϊναιμία	Καρδιακή ανεπάρκεια
Μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές	Σακχαρώδης διαβήτης
Καρκίνος	

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ)

Το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (ΑΦΣ) αποτελεί χρόνιο πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και συγκαταλέγεται σε ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που προκαλούν υπερπηκτικές καταστάσεις. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναπτύσσει αντισώματα σε πρωτεΐνες που συνδέονται με φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια βρίσκονται στις μεμβράνες που σχηματίζουν την επιφάνεια των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του αίματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων που επικαλύπτουν τις αρτηρίες.

Το ΑΦΣ μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής συστηματική διαταραχή αυτοάνοσης αιτιολογίας. Όταν το ΑΦΣ υπάρχει αυτοτελώς ονομάζεται πρωτοπαθές ενώ αντίθετα όταν συνυπάρχει με άλλη πάθηση (συνηθέστερη ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος - ΣΕΛ) τότε χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθές. Προσβάλλει κυρίως νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και συχνά η διάγνωση γίνεται μετά από επανειλημμένα επεισόδια αποβολών. Χαρακτηρίζεται από ιστορικό φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων, παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, ιστορικό ατυχούς έκβασης κύησης και του αντιπηκτικού λύκου. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ανάλογα με την εντόπιση των θρομβωτικών επεισοδίων, διακρίνεται σε 6 κατηγορίες:

σύνδρομο τύπου I: φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή

σύνδρομο τύπου II: αρτηριακή θρόμβωση (στεφανιαίων ή και περιφερικών)

σύνδρομο τύπου III: θρόμβωση αγγείων εγκεφάλου ή και οφθαλμού

σύνδρομο τύπου IV: μικτές θρομβώσεις (φλεβικές και αρτηριακές)

σύνδρομο τύπου V: θρομβώσεις αγγείων του πλακούντα

σύνδρομο τύπου VI: ασυμπτωματική ανεύρωση ΑΦΣ (Μακρής Π., 2002).

Διαγνωστικά κριτήρια ΑΦΣ

Περίπου το 1999 αρχικά στο Sapporo της Ιαπωνίας και στην συνέχεια στο Sydney της Αυστραλίας η Διεθνής Επιτροπή έθεσε και τροποποίησε τα κριτήρια διάγνωσης του ΑΦΣ σύμφωνα με αυτά, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα εργαστηριακό και ένα κλινικό κριτήριο.

Ως εργαστηριακά κριτήρια αξιολογούνται κυρίως η παρουσία: αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης (aCL), του αντιπηκτικού λύκου (LA), ακόμη η αύξηση των IgG, IgM και IgA έναντι των φωσφολιπιδίων και IgG ή/και IgM έναντι της β2GPI.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να έχουμε επί κακοήθεια, λοίμωξη αντιθρομβωτική θεραπεία από το στόμα, αιμοδιάλυση. Επίσης πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα aPL έχουν σαν στόχο την β2-γλυκοπρωτείνη I (β2GPI) και την προθρομβίνη (PT) (Vlachoyiannopoulos P.G. et al., 2010). Για τον λόγο αυτόν χρήσιμοι εργαστηριακοί δείκτες θεωρούνται και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2GPI) αλλά και τα αντισώματα έναντι της προθρομβίνης (anti-PT). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) αποτελούν μια μεγάλη ετερογενή ομάδα αυτοαντισωμάτων, τα οποία, παρά το όνομά τους, δεν συνδέονται στα φωσφολιπίδια, αλλά κατευθύνονται προς αντιγόνα-πρωτεΐνες του πλάσματος, συνδεδεμένες ή και όχι με φωσφοδιαστέρες (γλυκερίνη), οι οποίοι προσδένονται σε αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες με μεγάλη περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια.

Στα κλινικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται: το ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, τουλάχιστον ένας εμβρυικός θάνατος άγνωστης αιτιολογίας, τουλάχιστον ένας τοκετός λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας ή προ εκλαμψίας σε μικρότερη των 34 εβδομάδων ηλικία κύησης και τέλος οι 3 ή και περισσότερες αυτόματες αποβολές σε μικρότερη των 10 εβδομάδων της κύησης. Ακόμη μερικά δευτερεύοντα κλινικά κριτήρια που μπορούμε να λάβουμε υπόψιν είναι: η αυτοάνοση θρομβοπενία, η βαλβιδοπάθεια, η πνευμονική υπέρταση, η Livedo reticularis, η αιμολυτική αναιμία με θετική Coombs.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και το λεγόμενο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, μια σπάνια μορφή που συναντάται σε λιγότερο από το 1% των ασθενών με ΑΦΣ, το οποίο χαρακτηρίζεται από δραματική κλινική εικόνα με πολλά και βαριά θρομβωτικά επεισόδια σε μικρό χρονικό διάστημα και σε πολλά όργανα (τουλάχιστον 3) με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια τους. Ο νεφρός είναι το όργανο που προσβάλλεται συχνότερα. Εμφανίζουν υψηλό κατά κανόνα τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και μεγάλη θνητότητα, η οποία υπερβαίνει το 50% παρά την εξειδικευμένη αντιμετώπιση.

Το ΑΦΣ χαρακτηρίζεται από ποικίλη πρόγνωση. Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της προθρομβίνης, μπορεί να οδηγήσουν στην ανακάλυψη προγνωστικών δεικτών που θα βοηθήσουν στην θεραπευτική αγωγή. Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με στατίνες ελαττώνει τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα και μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω έρευνες. Σήμερα η συνηθής αντιμετώπιση της οξείας αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενής με σύνδρομο είναι η χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα και η βαρφαρίνη. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης κατά την κύηση είναι αποτελεσματική θεραπεία σε γυναίκες με ΑΦΣ και υποτροπιάζουσες αποβολές.

Συμπερασματικά η παρουσία στον ορό κυρίως αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, θρομβώσεων και επανειλημμένων αποβολών χαρακτηρίζει το ΑΦΣ. Επίσης η ύπαρξη αντιπηκτικού λύκου, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β_2 -γλυκοπρωτεΐνης I είναι οι συνηθέστερες ανιχνευόμενες υποομάδες των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Από την άλλη οι υποτροπιάζουσες θρομβώσεις είναι το πιο χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα και ακολουθούν οι επανειλημμένες αποβολές.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και καθ' ἑξιν αποβολές

Οι επανειλημμένες αποβολές είναι ένα από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του ΑΦΣ. Σε περιστατικά γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές εντοπίζονται συχνά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, παρουσία αντιπηκτικού λύκου και ειδικότερα αντισώματα έναντι της β_2 -γλυκοπρωτεΐνης I (anti- β_2 GPI). Για αυτό τον λόγο οι παραπάνω δείκτες αποτελούν εργαστηριακά κριτήρια για την διάγνωση μιας γυναίκας με ΑΦΣ. Η παρουσία θετικών aPL επηρεάζει την εμφύτευση, τη δημιουργία

πλακούντα και την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη, με αποτέλεσμα οι πάσχουσες από ΑΦΣ (πριν διαγνωσθούν) να χαρακτηρίζονται ανεξήγητα υπογόνιμες (εντοπισμός αποτυχίας και σε διάφορες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής).

Η αποβολή μπορεί να οφείλεται σε υπέρταση, στην αγγειοπάθεια του πλακούντα (θρομβώσεις, έμφρακτα). Ακόμη μπορεί να συμβεί λόγω υποξίας του εμβρύου που οφείλεται σε ανεπαρκή ροή του αίματος στον πλακούντα. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορούν επίσης να παρεμποδίσουν την εμφύτευση της τροφοβλάστησης και την παραγωγή σημαντικών ορμονών και αυτό να φέρει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση αποβολής αλλά ακόμη και μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια.

Νεοπλασματικά νοσήματα και επίκτητη θρομβοφιλία

Είναι γνωστή η ενδογενής ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να αλληλεπιδρούν με μια σειρά κυτταρικών στοιχείων και να ενεργοποιούν το μηχανισμό πήξης. Η θρόμβωση πυροδοτείται από την αύξηση παραγωγής: του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), παραγόντων με προπηκτική δράση και κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση. Η θρομβοφιλία λόγω κακοήθειας έχει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση. Η εκδήλωσή της συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, αφού η VTE και οι επιπλοκές της στον καρκίνο αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με κακοήθες νόσημα. Ο καρκίνος αυξάνει τον κίνδυνο για θρόμβωση από 4 έως 7 φορές και τελικά το 4% έως 20% των ασθενών με κακοήθεια θα εκδηλώσουν θρόμβωση πριν ή μετά τη διάγνωσή της. Η θέση και το στάδιο του καρκίνου, οι ενδογενείς παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης του ασθενή, οι παράγοντες συνοσηρότητας κατά την πορεία του καρκίνου και η συμβατική και νεότερη αντινεοπλασματική αγωγή αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης. Η χημειοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο VTE στους ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες, κατά 7% έως 11%. Ασθενείς με νεοπλάσματα εγκεφάλου ή αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, παχέος εντέρου, στομάχου, προστάτη και νεφρού έχουν υψηλότερο κίνδυνο VTE, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν άλλου τύπου καρκίνο. Η θρόμβωση στον καρκίνο αφορά πιο συχνά το φλεβικό αγγειακό σκέλος και μερικές φορές εκδηλώνεται ως επιπολής μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, θρομβωτική μη μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα και θρόμβωση ηπατικών φλεβών. Η κακοήθεια είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου

πρώιμης (εντός του 1ου εξαμήνου) αλλά και όψιμης υποτροπής και για το λόγο αυτό, η αντιπηκτική αγωγή στον ασθενή με κακοήθεια πρέπει να συνεχίζεται όσο το νόσημα δεν είναι σε ύφεση και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός.

Αιματολογικές κακοήθειες και επίκτητη θρομβοφιλία

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPNs), το πολλαπλούν μύελωμα (MM) και η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (PNH) χαρακτηρίζονται από θρομβοφιλική διάθεση με ιδιαίτερα επιδημιολογικά, κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.

- Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPNs), είναι απόρροια των κλωνικών διαταραχών της αιμοποίησης στο επίπεδο του αρχέγονου κυττάρου με αποτέλεσμα υπερπλασία μίας ή περισσοτέρων αιμοποιητικών σειρών στο μυελό. Ο μυελός των οστών παράγει κύτταρα του αίματος σε μεγαλύτερα επίπεδα από τα κανονικά και αυτό προδιαθέτει την εμφάνιση θρόμβωσης, ιδιαιτέρως στην ιδιοπαθή πολυερυθραιμία (μεγάλος αριθμός ερυθροκυττάρων) και στη βασική θρομβοκύτωση (μεγάλος αριθμός θρομβοκυττάρων).
- Το πολλαπλούν μύελωμα (MM) κατά το WHO είναι πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα που εντοπίζεται στο μυελό. Χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό και σκελετικές διαταραχές (οστεολυτικές βλάβες) και συχνά συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις. Η θρομβοφιλική διάθεση στο MM έχει πολλαπλή αιτιολογία, η θεραπεία με θαλιδομίδη ή/και λεναλιδομίδη αυξάνει τον κίνδυνο VTE, κυρίως σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη ή χημειοθεραπεία. Η θρομβογόνο δράση της παραπάνω ανοσορρυθμιστικής θεραπείας στο MM δεν είναι αποσαφηνισμένη, ωστόσο φαίνεται να συμμετέχει η αύξηση της έκφρασης του TF και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, επιπλέον η θαλιδομίδη επιπλέον αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων von Willebrand και FVIII προκαλώντας επίκτητη αντίσταση στη δράση της ενεργοποιημένης PtC και τροποποιεί τα επίπεδα της κυκλοοξυγενάσης-2. Στην αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου συμμετέχουν η χορηγούμενη ερυθροποιητίνη, μόνιμοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και παροδικοί

παράγοντες κινδύνου, όπως λοιμώξεις και ακινητοποίηση λόγω σκελετικού πόνου ή καταγμάτων. Επίσης η παραπρωτεΐνη συμμετέχει παθογενετικά στη θρόμβωση, λόγω υπεργλοιότητας, παθολογικής αλληλεπίδρασης με το ινώδες, σχηματισμού αντισωμάτων με προπηκτική δράση και αύξησης των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

- Η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (PNH), είναι μια σπάνια και επίκτητη κλωνική διαταραχή του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζεται από ενδοαγγειακή αιμόλυση, μυελική ανεπάρκεια και θρομβωτικές εκδηλώσεις. Η PNH οφείλεται σε σωματική μετάλλαξη του PIG-A γονιδίου. Η διαταραχή αφορά ένα άωρο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο. Όταν το PIG-A γονίδιο μεταλλάσσεται, ο GPI-δεσμός δεν σχηματίζεται καθόλου ή σχηματίζεται σε ελάχιστη ποσότητα, οπότε οι GPIπρωτεΐνες παραμένουν στην δεξαμενή του ενδοπλασματικού δικτύου, η σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο PIG-A είναι απαραίτητη, αλλά όχι και επαρκής συνθήκη για την εμφάνιση της PNH. Συνήθως προσβάλλονται γυναίκες από όλες τις ηλικιακές βαθμίδες (συχνότερα 30-50 ετών). Οι μεταλλάξεις του PIG-A γονιδίου εντοπίζονται ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα. Οι συμπτωματικοί PNH ασθενείς πρέπει να θεωρείται ότι βρίσκονται σε εξαιρετικά μεγάλο κίνδυνο για θρόμβωση γιατί τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να αντιπροσωπεύουν εκδήλωση και εξέλιξη της ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της αιμόλυσης. Είναι σχετικά σπάνιο αίτιο θρομβώσεων στην περίπτωση της εγκυμοσύνης. Μπορεί να προκαλέσει θρομβώσεις στα αγγεία των κάτω άκρων, του ήπατος και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Επίκτητη θρομβοφιλία στην κύηση και την λοχεία

Η κύρια αιτία μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την περιγεννητική περίοδο είναι η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolic event, VTE). Η θρόμβωση στην κύηση είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε φυσιολογικές αλλαγές που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα λόγω αύξησης των παραγόντων πήξης και αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R), μείωσης της πρωτεΐνης S και αύξησης των ανασταλτών της ινωδολύσης, οι οποίες

παραμένουν περίπου μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Το υπερπηκτικό περιβάλλον της κύησης ενισχύεται από ανατομικές αλλαγές που οδηγούν σε φλεβική στάση, αλλά και παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η ακινητοποίηση και η καισαρική τομή που συνοδεύουν συνήθως την κύηση. Η κληρονομική θρομβοφιλική διαταραχή ανιχνεύεται στο 50% των VTE της περιγεννητικής περιόδου. Η κύρια επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή που αυξάνει τον κίνδυνο VTE στην κύηση είναι το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο APS. Γυναίκες με aPLs διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για VTE στην κύηση και υψηλότερο στη λοχεία. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για θρόμβωση στην κύηση και λοχεία είναι του αντιπηκτικού λύκου (LA).

4.4 Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening)

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν συστήνεται ως έλεγχος ρουτίνας στις θρομβοφιλικές γυναίκες κατά την κύηση. Αυτό συμβαίνει διότι οι γυναίκες αυτές έχουν πολύ μεγάλες πιθανότητες έκβασης επιτυχούς εγκυμοσύνης παρόλο της θρομβοφιλίας τους. Από την άλλη ο προσυμπτωματικός έλεγχος είναι καταλυτικός για της γυναίκες που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κίνδυνου. Δηλαδή στις έγκυες γυναίκες που υπάρχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας.

Ακόμη πρέπει να πραγματοποιείτε ο έλεγχος στις γυναίκες που έχουν παρουσιάσει στο παρελθόν κάποια από τις παρακάτω επιπλοκές:

- Απώλεια του εμβρύου (3 ή περισσότερες απώλειες πρώτου τριμήνου ή 2 ή περισσότερες δεύτερου τριμήνου).
- Νεκρό έμβρυο (σε οποιαδήποτε γέννηση).
- Σοβαρή ή επαναλαμβανόμενη προεκλαμψία.
- Περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου.

Πιο συγκεκριμένα γυναίκες με πρώιμες επαναλαμβανόμενες αποβολές θα πρέπει να πραγματοποιούν τους παρακάτω εργαστηριακούς ελέγχους:

- Τον παράγοντα V Leiden,
- την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C(APC),
- τη μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης (PTm)
- και την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S.

Επιπλέον, γυναίκες με όψιμες επαναλαμβανόμενες αποβολές χρειάζεται να πραγματοποιήσουν μόνο τους παρακάτω εργαστηριακούς ελέγχους:

- Τον παράγοντα V Leiden,
- τη μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης PTm
- και την ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S.

Σε περίπτωση που η ασθενής δεν λαμβάνει κάποια αντιπηκτική αγωγή ή δεν έχει εμφανίσει κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο τις τελευταίες μέρες κρίνεται απαραίτητο να γίνονται οι κάτωθι εξετάσεις:

Έλεγχος των παραγόντων πήξης:

- Χρόνος προθρομβίνης PT

- Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT
- Ινωδογόνο
- D-Dimers

Έλεγχος για την θρομβοφιλία:

- Αντιθρομβίνη III
- Πρωτεΐνη C
- Πρωτεΐνη S
- Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (IgG και IgM)
- Αντιπηκτικό του λύκου (LA)
- Ομοκυστεΐνη
- Παράγοντας VIII
- Έλεγχος αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

Γονιδιακός έλεγχος για την θρομβοφιλία:

- Παράγοντας V Leiden G1691A
- Παράγοντας XII V34L
- MTHFR C677T
- Παράγοντας II- προθρομβίνης G20210A
- B-ινωδογόνο
- PAI-1
- Παράγοντας VII

Από την άλλη, όταν η ασθενής λαμβάνει κάποια αντιπηκτική αγωγή ή έχει παρουσιάσει κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο, γίνονται οι παρακάτω εξετάσεις:

- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, όταν η μέτρηση είναι κάτω από τα φυσιολογικά όρια, ελέγχουμε για μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden
- Μέτρηση της ομοκυστεΐνης
- Αντικαρδιολιπιδιακά αντισώματα IgG , IgM
- Έλεγχο μετάλλαξης προθρομβίνης G20210A

Πιο συγκεκριμένα **για την διάγνωση του παράγοντα V Leiden**, ο οποίος αποτελεί την συχνότερη από τις κληρονομούμενες θρομβοφιλίες ελέγχουμε το aPTT καθώς προστίθεται η ενεργός πρωτεΐνη C. Σε υγιή άτομα η ενεργός πρωτεΐνη C αυξάνει το aPTT, ενώ σε ασθενείς με παράγοντα V Leiden η παρουσία της πρωτεΐνης θα επηρεάσει σε πολύ μικρό βαθμό το χρόνο της πήξης.

Η ανίχνευση της μετάλλαξης του παράγοντα Leiden επιτυγχάνεται με PCR στο εξόνιο X του παράγοντα V. Η μετάλλαξη αυτή θα έχει ως επακόλουθο την απώλεια της θέσης σύνδεσης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C(APC) με τον παράγοντα FV.

Με ανάλογο τρόπο πραγματοποιείται και ο **έλεγχος για την μετάλλαξη του παράγοντα II** στη νουκλεοτιδική θέση G20210A. Βασική προϋπόθεση είναι η διερεύνηση με PCR του 3'UTR στοιχείου του ανάλογου γονιδίου. Η ανίχνευση πραγματοποιείται με το περιορισμό της λυτικής δράσης του ενζύμου.

Σε όλες τις παραπάνω εξετάσεις οποιαδήποτε μη φυσιολογική τιμή αποτελεί ένδειξη υψηλού κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης στα αγγεία του πλακούντα καθώς και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη η ανεύρεση της κατάλληλης θεραπείας.

5. Θεραπεία

Σε ασυμπτωματικούς θρομβοφιλικούς δεν χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αυτήν την περίπτωση σημαντικό ρόλο παίζει η πρόληψη. Δίνεται σημασία στην υγιεινή διατροφή, άσκηση, απώλεια βάρους. Επιβάλετε η διακοπή του καπνίσματος. Επίσης πρέπει να αποφεύγετε η μακρά ακινησία

και τα μεγάλα ταξίδια. Ειδική αντιμετώπιση έχουν οι έγκυες και οι ασθενείς που θα πραγματοποιήσουν κάποιο χειρουργείο .

Η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση σε διαγνωσμένη θρομβοφιλία περιλαμβάνει αντιθρομβωτική αγωγή.

Αντιπηκτικά ονομάζονται τα φάρμακα τα οποία παρεμβαίνουν στον μηχανισμό της πήξης και μειώνουν την ικανότητα του αίματος να πήζει. Τα αντιπηκτικά δεν διαλύουν το θρόμβο, δίνουν όμως χρόνο στο σώμα να τον διαλύσει με τα φυσικά θρομβολυτικά του αίματος. Ως αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως οι **αντιβιταμίνες Κ** και οι **μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες** (HMBH). Πιο αναλυτικά σύμφωνα με τον ΕΟΦ τα αντιθρομβωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι:

- (1) Η μη κλασματική ηπαρίνη (ΜΚΗ).
- (2) Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ΗΜΜΒ). Σήμερα στην Ελλάδα είναι διαθέσιμες οι εξής ΗΜΜΒ: bemiparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin. Κάθε μια από αυτές παρασκευάζεται με διαφορετική μέθοδο αποπολυμερισμού της κλασικής ηπαρίνης. Οι ΗΜΜΒ που αναφέρθηκαν διαφέρουν ως προς τη χημική σύσταση, το μοριακό βάρος και το λόγο anti - Xa/anti - IIa δραστηριότητας. Διαφέρουν επίσης ως προς φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητές τους. Οι δόσεις και η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε κάθε περίπτωση είναι διαφορετικές.
- (3) Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι παράγωγα της κουμαρίνης (acenocumarol, warfarin) ή της ινδαδιόνης (fluindione, phenindione) και διακρίνονται σε βραχείας και μεγάλης διάρκειας ημίσειας ζωής (acenocumarol, warfarin αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα της



Εικόνα 21

χορήγησης ανταγωνιστών της βιταμίνης K είναι η αναστολή σύνθεσης λειτουργικών παραγόντων II, VII, IX, and X, η οποία οδηγεί σε υποπηκτικότητα. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K αναστέλλουν τη γ-καρβοξυλίωση και άλλων ενζύμων, όπως των πρωτεϊνών C, S και Z, οι οποίες είναι φυσιολογικοί αναστολείς της πήξης. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K είναι δραστικοί μετά από λήψη από το στόμα, συνδέονται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αλληλεπιδρούν με πολλά φάρμακα. Το θεραπευτικό παράθυρο των ανταγωνιστών της βιταμίνης K είναι μικρό, γεγονός που επιβάλλει την τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση της υποπηκτικότητας με το δείκτη INR (International Normalised Ratio).

(4) Οι εκλεκτικοί αναστολείς του παράγοντα Χα.

- Fondaparinux: Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (fondaparinux) είναι ένα συνθετικό μεθοξυ-παράγωγο του φυσικού πεντασακχαρίτη. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται δύο ώρες μετά την υποδόρια ένεση.
- Rivaroxaban : Είναι συνθετικός, εκλεκτικός και άμεσος αναστολέας του ελεύθερου παράγοντα Χα και του παράγοντα Χα που είναι συνδεδεμένος στην προθρομβινάση.

(5) Οι εκλεκτικοί αναστολείς της θρομβίνης.

- Dabigatran (Pradaxa®). Άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης που βρίσκεται είτε ελεύθερη είτε συνδεδεμένη στο ινώδες. Το dabigatran etexilate είναι προφάρμακο που μετά την απο του στόματος χορήγηση και απορρόφηση μεταβολίζεται στο ήπαρ σε dabigatran.

Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης.

1. Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των κάτω άκρων (GCS).
2. Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (IPC).
3. Οι αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων (FIT).

Οι αντενδείξεις που έχουν παρατηρηθεί τόσο από την χρήση χημικών όσο και μηχανικών μέσων παρατίθενται παρακάτω.

Αντενδείξεις αντιθρομβωτικών φαρμάκων

1. Σοβαρή θρομβοπενία (< 50.000 αιμοπετάλια / μ L)

2. Αιμορροφιλία ή άλλες κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές παθήσεις (θρομβοπάθειες, ελλείψεις παραγόντων της πήξης, ενεργοποίηση της ινωδόλυσης).
3. Μη ελεγχόμενη υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 200 mmHg, διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 120 mmHg).
4. Η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα του αριστερού κόλπου ή κοιλίας αποτελεί σχετική αντένδειξη.
5. Ενεργός ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια.
6. Ενεργός αιμορραγία από το πεπτικό ή από άλλο σύστημα.
7. Κιρσοί οισοφάγου.
8. Ρήξη διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής.
9. Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό ή αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια.
10. Ανεύρυσμα εγκεφαλικής αρτηρίας.
11. Ατομικό ιστορικό αυτόματης εγκεφαλικής αιμορραγίας.
12. Πρόσφατο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο.
13. Ιστορικό υπερευαισθησίας ή αλλεργικής αντίδρασης στο φάρμακο.
14. Πρόσφατος τραυματισμός ήπατος ή σπληνός που δεν έχει αντιμετωπιστεί χειρουργικά.
15. Επαπειλούμενη αποβολή
16. Η θρομβοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη είναι αντένδειξη για τη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης ή HMMB.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αντιθρομβωτικά φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή περιοχική αναισθησία ή χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στον κερατοειδή.

Αντενδείξεις εφαρμογής συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων

1. Γαγγραινώδες άκρο

2. Πρόσφατο μόσχευμα αρτηριακής παράκαμψης σε ασθενείς που πάσχουν από περιφερική αρτηριοπάθεια
3. Εκτεταμένη αρτηριοσκλήρωση των κάτω άκρων και περιφερική αρτηριοπάθεια
4. Σφυροβραχιόνιος δείκτης
5. Ερυσίπελας
6. Δυσπλασίες των άκρων
7. Μεγάλη περιφέρεια μηρού

5.1 Η θεραπεία της διαγνωσμένης θρομβοφιλίας στις καθ' έξιν αποβολές

Η θεραπεία περιλαμβάνει συνήθως την χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης ή/και ηπαρίνης σε ημερήσια βάση.

Η θεραπεία με την χορήγηση ασπιρίνης αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη. Διότι αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση των αιμοπεταλίων και των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης της θρομβοξάνης A₂ και τη μεταβολή του λόγου θρομβοξάνης προς προστακυκλίνη. Επίσης, η ασπιρίνη αυξάνει την παραγωγή των λευκοτριενίων, τα οποία επάγουν τη σύνθεση της ιντερλευκίνης-3, η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα για την εμφύτευση και την πλακουντοποίηση.

Όσον αφορά την χορήγηση ηπαρίνης, η αποτελεσματικότητα της αμφισβητείται ιδιαίτερος στην περίπτωση της κύησης. Ορισμένες φορές χρησιμοποιείται. Η ηπαρίνη προστατεύει τις κυήσεις από ενδομήτρια καθυστέρηση του εμβρύου και εμβρυϊκούς θανάτους. Επίσης, αυξάνει την τροφοβλαστική διεισδυτικότητα και διαφοροποίηση, διευκολύνοντας έτσι την εμφύτευση και τη μείωση των αποβολών. Παρόλα αυτά τείνει να αντικατασταθεί από τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).

Όταν υπάρχει ιστορικό η έναρξη της θεραπείας είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθεί πριν την έναρξη της κύησης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός του αιτιολογικού παράγοντα που ενοχοποιείται για τις καθ' έξιν αποβολές, με έμφαση στις διαταραχές της πηκτικότητας όπως η Θρομβοφιλία.

Επιπλέον στόχο έχει να διερευνήσει τις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις που έκανε η κάθε γυναίκα με σκοπό να διαγνώσει την αιτία της αποβολής.

Τέλος, μέσω των ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν από τις γυναίκες που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη μας δίνεται η ευκαιρία να υπολογίσουμε το ποσοστό των γυναικών που είχαν μια βιώσιμη κύηση η οποία οδήγησε σε τοκετό.

2.Μεθοδολογία

Πληθυσμός της μελέτης

Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν από γυναίκες με τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αποβολές-«καθ' έξιν αποβολές». Το φάσμα των ηλικιών των γυναικών αυτών ποικίλει όπως φαίνεται παρακάτω.

3.Συλλογή δεδομένων

Η επαφή με τις γυναίκες πραγματοποιήθηκε τόσο στον κοινωνικό περίγυρο όσο και στον χώρο του διαδικτύου σε ομάδες μαιευτικής και γυναικολογίας. Τα ερωτηματολόγια μοιράστηκαν και αναρτήθηκαν από τις αρχές του Ιουλίου του 2018 έως τα τέλη του Σεπτεμβρίου. Σε αυτό το χρονικό διάστημα συγκεντρώθηκαν εξήντα (60) δείγματα.

Το ερωτηματολόγιο συμπεριλαμβάνει 13 ερωτήσεις που αφορούν στην ηλικία των γυναικών, στον αριθμό των αποβολών καθώς και στο τρίμηνο στο οποίο έγινε η κάθε αποβολή.

Μεγάλη έμφαση δίνεται στον αιτιολογικό παράγοντα όπως και στη σειρά των προληπτικών εξετάσεων (προγεννητικός έλεγχος, έλεγχος για θρομβοφιλία, για HLA γονίδια, για αυτοάνοσα νοσήματα, μοριακός έλεγχος) που ακολούθησε η κάθε γυναίκα προκειμένου να έχει μια βιώσιμη κύηση.

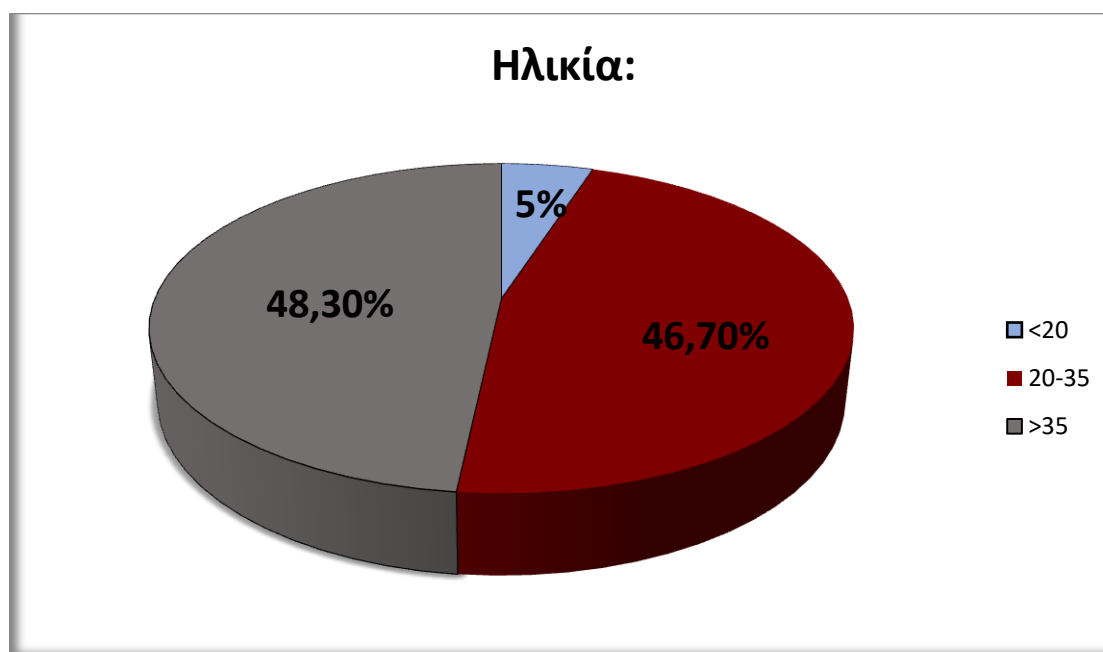
Ακόμη μέσω του ερωτηματολογίου προσπαθούμε να εντοπίσουμε το ποσοστό των γυναικών που έχουν ακολουθήσει κάποια θεραπευτική αντιμετώπιση όπως και το ποσοστό αυτών που είχαν μια ολοκληρωμένη κύηση.

4.Αποτελέσματα

Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από εξήντα (60) γυναίκες που συμμετείχαν στην συγκεκριμένη έρευνα και τα αποτελέσματα αναφέρονται αναλυτικά παρακάτω:

Ηλικία

Τα αποτελέσματα που δοθήκαν στο ερωτηματολόγιο για τον παράγοντα της ηλικίας φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα. Παρατηρούμε ότι σε ηλικία κάτω των 20 ετών το ποσοστό είναι αρκετά μικρό, μόλις 5%. Σε γυναίκες ηλικίας 20 έως 30 ετών το ποσοστό αυξάνεται σε 46,7%. Όσο αυξάνεται η ηλικία βλέπουμε ότι αυξάνεται και το ποσοστό των αποβολών. Οι γυναίκες άνω των 35 ετών παρουσιάζουν το ποσοστό των 48,3%.



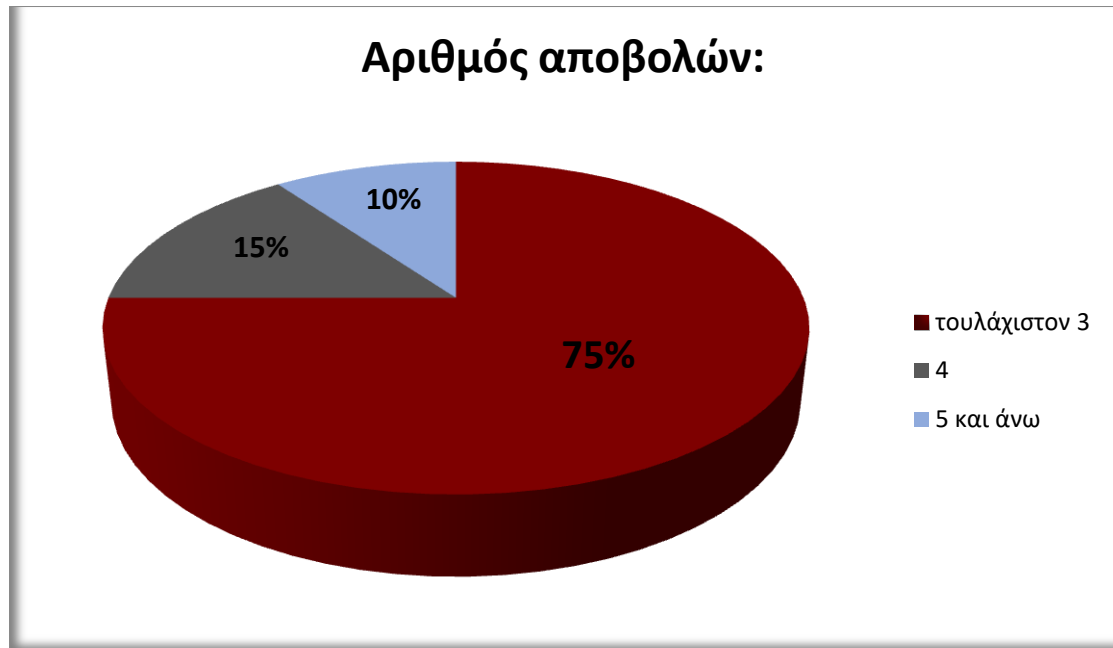
Γράφημα 1: Ποσοστά αποβολών σε σχέση με την ηλικία.

Η ηλικία της μητέρας συσχετίζεται άμεσα με το ποσοστό των αποβολών. Η ιδανική ηλικία για να τεκνοποιήσει μια γυναίκα είναι αυτή των 25 έως 30 ετών, παρόλο που η φύση δίνει τη δυνατότητα της τεκνοποίησης από τα 15 μέχρι περίπου τα 50 έτη. Στην σημερινή εποχή, για ποικίλους λόγους, όπως σπουδές και καριέρας, υπάρχει η τάση να αναβάλλεται η έναρξη προσπάθειας για εγκυμοσύνη σε μεγαλύτερη ηλικία της

γυναίκας, περίπου 35 - 40 ετών, και μερικές φορές ακόμη μεγαλύτερη. Αν και μια γυναίκα μπορεί να γίνει μητέρα και σε σχετικά προχωρημένη ηλικία, καλό είναι να προσπαθήσει έγκαιρα ώστε να αποφύγει να εκτεθεί στα προβλήματα που σχετίζονται με την ηλικία όπως η υπογονιμότητα, οι διάφορες γενετικές βλάβες του εμβρύου, η αποβολή ή ο πρόωρος τοκετός.

Αριθμός αποβολών

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο το 75% των γυναικών είχε τουλάχιστον 3 αυτόματες αποβολές. Το 15% είχε 4 ενώ μόλις το 10% είχε πάνω από 5.



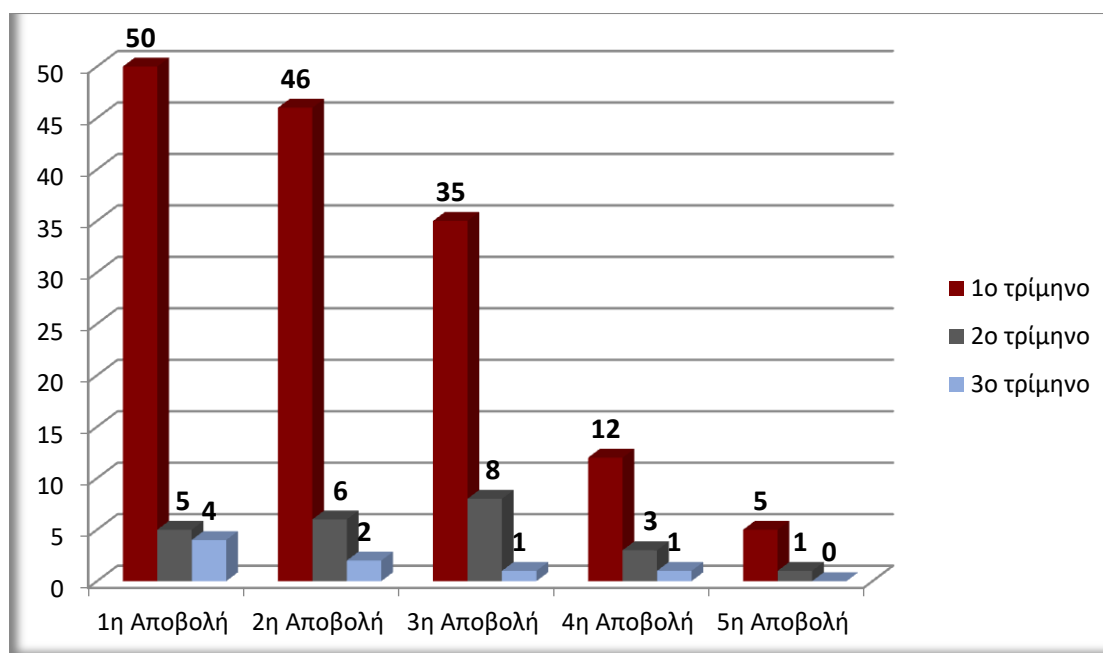
Γράφημα 2: Ποσοστά ανάλογα με τον αριθμό των αποβολών.

Τρίμηνο αποβολής

Όπως παρατηρούμε στο παρακάτω γράφημα το ποσοστό των γυναικών που απέβαλλε στο 1^ο τρίμηνο της κύησης είναι εξαιρετικά μεγάλο σε σύγκριση με τα άλλα δύο τρίμηνα. Στο 2^ο τρίμηνο βλέπουμε να μειώνεται το ποσοστό αποβολών ενώ στο 3^ο τρίμηνο το ποσοστό αυτό μειώνεται ακόμη περισσότερο .

Σύμφωνα με έρευνα του Oats & Abraham έχει υπολογιστεί ότι μετά από μία αποβολή, ο κίνδυνος για επόμενη είναι 20%, μετά από δύο αποβολές είναι 25% και μετά από τρεις αποβολές είναι 30%.

Παρακάτω παρατίθενται τα τρίμηνα που απέβαλλε η κάθε γυναίκα σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου.



Γράφημα 3: Ποσοστά αποβολών ανά τρίμηνο.

Αιτιολογία καθ' έξιν αποβολών

Στο παρακάτω γράφημα παρατηρούμε ότι σε μεγάλη αναλογία 48,4% μπορεί να μην προσδιοριστεί κάποιος αιτιολογικός παράγοντας.

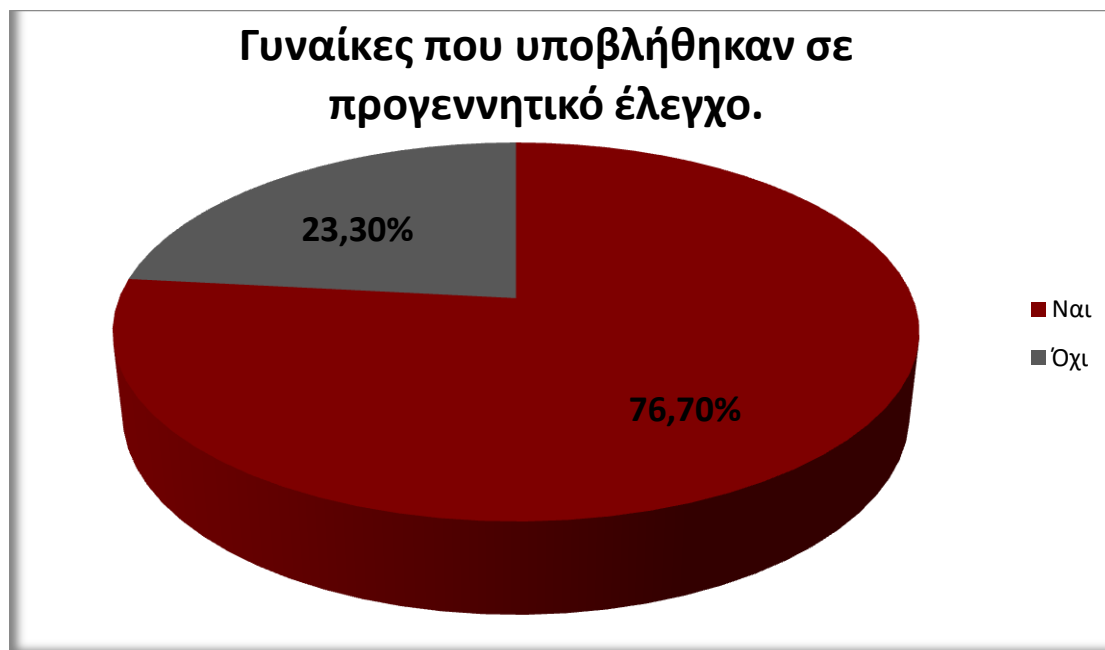
Ακόμη παρατηρούμε ότι ένα μεγάλο ποσοστό 30 % των αποβολών οφείλεται στις διαταραχές της πήκτικότητας, όπως η θρομβοφιλία. Οι ενδοκρινολογικές ανωμαλίες ευθύνονται για το 13,4 % των αποβολών. Ακολουθούν οι ανοσολογικοί παράγοντες με ποσοστό 11,7 % και οι γενετικοί παράγοντες με 10 %. Σε μικρότερα ποσοστά η αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης 8,3 % και οι ανατομικές ανωμαλίες 6,7 %. Ενώ μόλις το 1,7 % των περιπτώσεων οφείλεται σε μύλη κύηση και σε ιατρικό λάθος σύμφωνα με τις απαντήσεις των γυναικών.



Γράφημα 4: Ποσοστά του αιτιολογικού παράγοντα αποβολής.

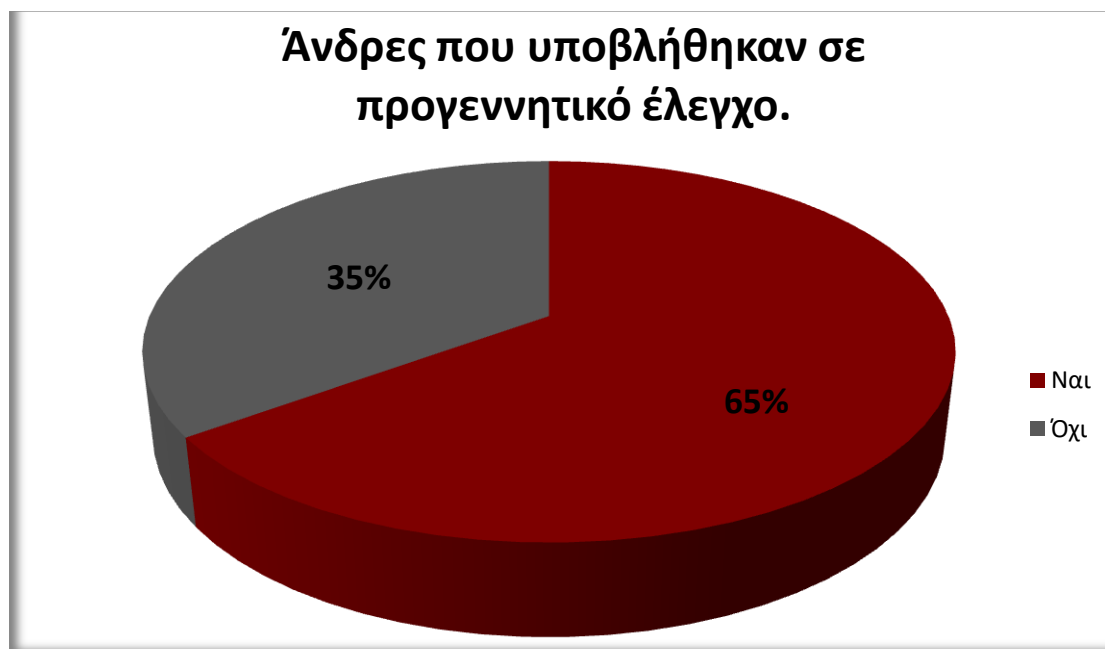
Προγεννητικός έλεγχος

Με βάση το ερωτηματολόγιο το ποσοστό των γυναικών που υποβλήθηκε σε προγεννητικό έλεγχο είναι το 76,7 %.



Γράφημα 5: Ποσοστό γυναικών που υποβλήθηκε σε προγεννητικό έλεγχο.

Ενώ το ποσοστό των ανδρών που έχουν κάνει προγεννητικό έλεγχο είναι το 65 %.



Γράφημα 6: Ποσοστό ανδρών που υποβλήθηκε σε προγεννητικό έλεγχο.

Σκοπός του προγεννητικού ελέγχου είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη εξασφάλιση μιας εγκυμοσύνης χωρίς επιπλοκές καθώς και η γέννηση ενός ζώντος και υγιούς νεογνού. Υπάρχουν διάφοροι τύποι προγεννητικών εξετάσεων, ανάλογα με το τρίμηνο της εγκυμοσύνης και τον τύπο της συγκεκριμένης πάθησης. Όλες οι έγκυες, ανεξάρτητα από την ηλικία τους μπορούν να υποβληθούν σε προγεννητική εξέταση. Ωστόσο, καθώς οι γυναίκες μεγαλώνουν (έγκυες άνω των 35 ετών), αυξάνεται η πιθανότητα απόκτησης ένα νεογνού με κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Επομένως, η ηλικία της μητέρας είναι ο συνηθέστερος λόγος για τον οποίο οι γυναίκες προβαίνουν σε προγεννητικές εξετάσεις.

Επιπλέον λόγοι για τους οποίους μια γυναίκα είναι απαραίτητο να προβεί σε προγεννητικές εξετάσεις είναι οι ακόλουθοι:

- Οικογενειακό ιστορικό ή προηγούμενο παιδί με κάποια γενετική πάθηση.
- Γονείς οι οποίοι είναι φορείς φυλοσύνδετων γονιδίων όπως π.χ. αιμορροφιλίας.
- Περιπτώσεις όπου το έμβρυο ενδέχεται να έχει αιμοπάθεια ή κάποιο κληρονομικό μεταβολικό νόσημα.
- Περιπτώσεις έκθεσης των γονέων σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες όπως ακτινοβολίες ή δραστικά χημικά.

Ο βασικός προγεννητικός έλεγχος περιλαμβάνει εξετάσεις αίματος, ούρων, καλλιέργεια κολπικού υγρού, τεστ PAP καθώς και μαστογραφία σε περίπτωση που η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών. Τα αποτελέσματα αξιολογούνται από τον μαιευτήρα-γυναικολόγο. Με αυτές τις εξετάσεις γίνεται έλεγχος για ορισμένες ασθένειες που αν υπάρχουν θα πρέπει απαραίτητως να θεραπευτούν πριν από την εγκυμοσύνη, γιατί σχετίζονται με προβλήματα κατά την κύηση αλλά και γενικά με την υγεία του εμβρύου και της μητέρας.

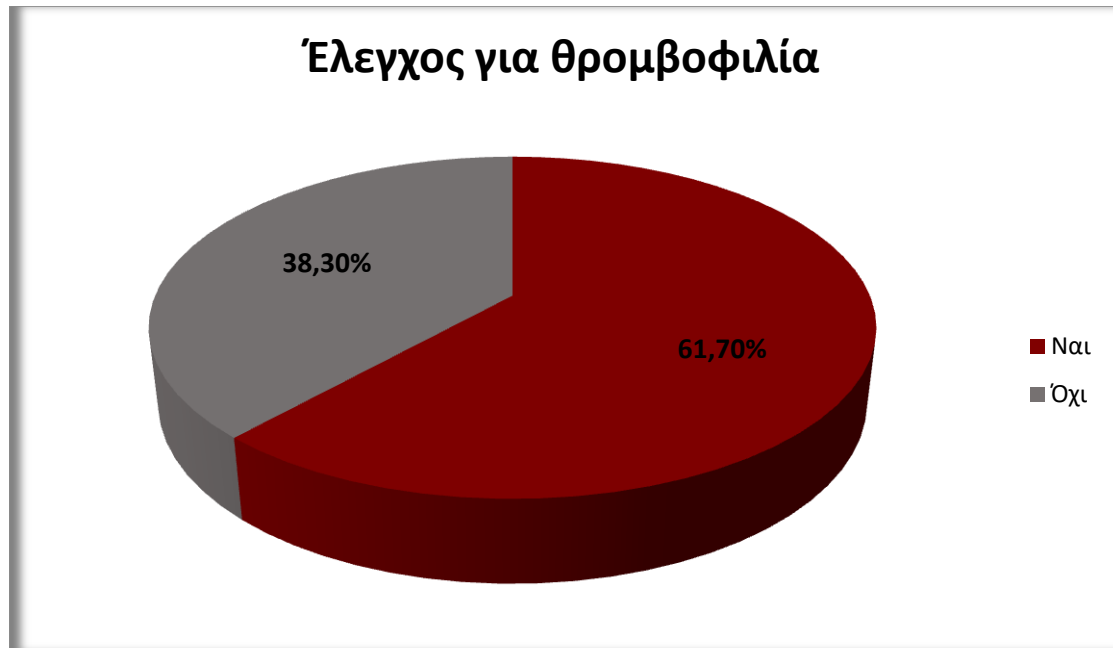
Πιο συγκεκριμένα οι εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου είναι οι εξής:

- Γενική αίματος.
- Γενική ούρων.
- Σάκχαρο - ουρία.

- Ομάδα αίματος και Rhesus (αν η γυναίκα έχει Rhesus αρνητικό (-) θα πρέπει να γίνει έλεγχος και στον άντρα κι αν αυτός έχει Rhesus θετικό (+) απαιτείται ειδική παρακολούθηση κατά την εγκυμοσύνη).
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (με την εξέταση αυτή γίνεται έλεγχος για αιμοσφαιρινοπάθειες - αν η γυναίκα είναι φορέας θα πρέπει να ελεγχθεί και ο άντρας, αν και ο σύζυγος είναι φορέας χρειάζεται έλεγχος του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη, καθώς η πιθανότητα να έχει αιμοσφαιρινοπάθεια είναι 25%).
- Αυστραλιανό αντιγόνο (εξέταση ελέγχου για ηπατίτιδα Β).
- HCV (ηπατίτιδα C).
- HIV (AIDS).
- TSH (εξέταση για θυρεοειδοπάθεια).
- Αντισώματα ερυθράς, τοξοπλάσματος, λιστέριας και κυτταρομεγαλοϊού CMV τύπου G και M (τα τύπου G αντισώματα δείχνουν παλαιά μόλυνση, δηλαδή ανοσία, ενώ τα τύπου M δείχνουν πρόσφατη μόλυνση).
- Καλλιέργεια κοιλιακού υγρού για αερόβια και αναερόβια μικρόβια, μύκητες, μυκόπλασμα καθώς επίσης και χλαμύδια.
- Τεστ Παπανικολάου (με το οποίο γίνεται έλεγχος για παθήσεις και φλεγμονές του τραχήλου της μήτρας).
- Μαστογραφία (αν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών).

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

Από τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων συμπεραίνουμε ότι το 61,7% των γυναικών έχει υποβληθεί σε έλεγχο για θρομβοφιλία.

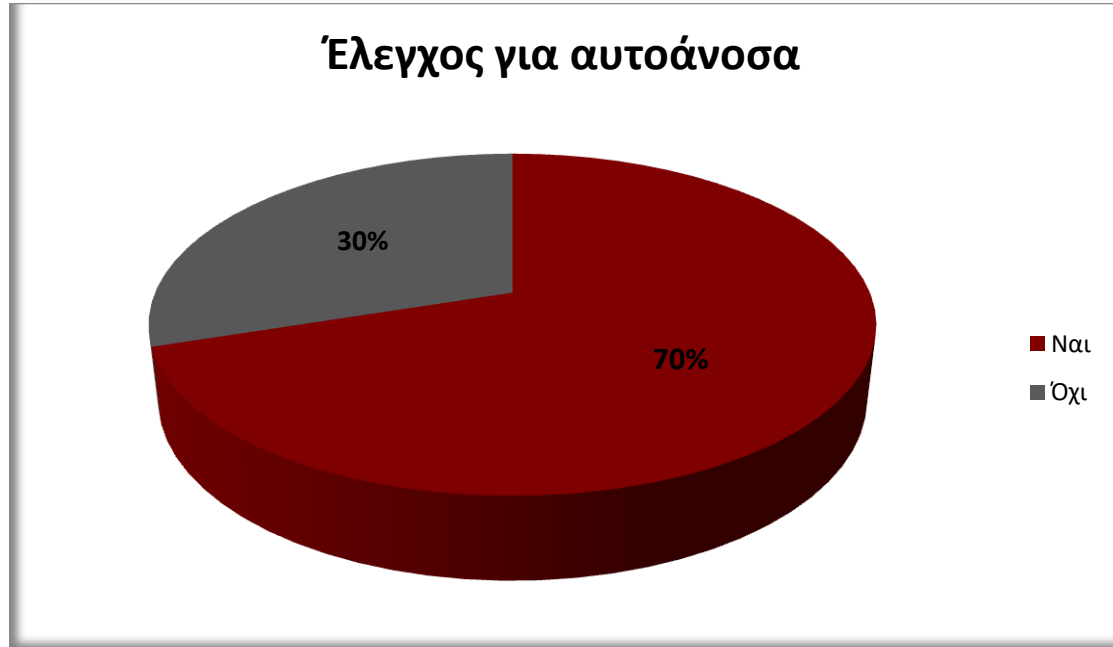


Γράφημα 7: Ποσοστό γυναικών που υποβλήθηκαν σε έλεγχο για θρομβοφιλία.

Σύμφωνα με την έρευνα [58] οι πιο συνηθισμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί που έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για RPL στην Ελλάδα είναι οι πολυμορφισμοί (4G/5G) και (4G/4G) του γονιδίου PAI-1 (αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1) καθώς και οι πολυμορφισμοί (I/D) και (D/D) του γονιδίου ACE που επηρεάζουν άμεσα τη δραστικότητα του ACE (μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης) στο πλάσμα.

Έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα

Οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε έλεγχο για αυτοάνοσα ανέρχονται σε ποσοστό 70 %.



Γράφημα 8: Ποσοστό γυναικών που υποβλήθηκε σε έλεγχο για αυτοάνοσα νοσήματα.

Έλεγχος για HLA γονίδια

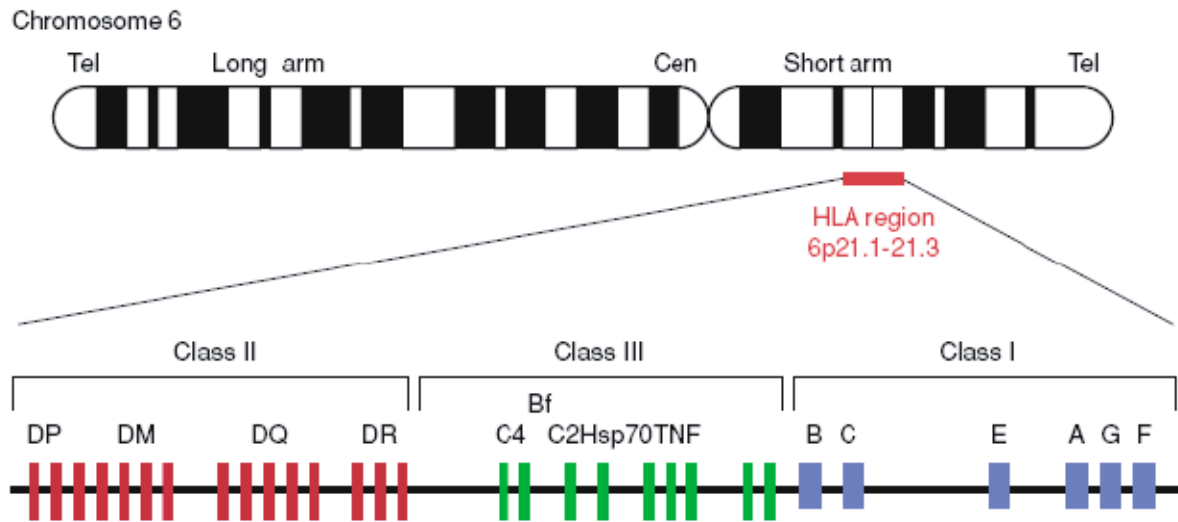


Γράφημα 9: Ποσοστό γυναικών που πραγματοποίησε έλεγχο για HLA γονίδια.

Το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex – MHC) αποτελεί μια ενιαία ομάδα γονιδίων, η οποία κωδικοποιεί ειδικές γλυκοπρωτεΐνες-υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των σπονδυλωτών, τα ονομαζόμενα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leucocyte Antigen-HLA). Τα αντιγόνα αυτά είναι υπεύθυνα για την εξειδικευμένη παρουσίαση των πεπτιδίων στα T-λεμφοκύτταρα, ρυθμίζοντας έτσι την ανοσιακή απάντηση. Με άλλα λόγια, το MHC χρησιμεύει στην αναγνώριση των μορίων του ίδιου του οργανισμού και στην διάκριση τους από ξένα μόρια. Τα HLA αντιγόνα διακρίνονται σε τρεις τάξεις που αντιστοιχούν στις ανάλογες γονιδιακές τάξεις από τις οποίες προέρχονται και είναι:

- Τα HLA γονίδια τάξης I τα οποία εκφράζονται και υποδιαιρούνται σε τάξη Ia και σε τάξη Ib. Η τάξη Ia περιλαμβάνει τα HLA-A, -B, και -C, και η τάξη Ib οποία περιλαμβάνει τα HLA-E, -F, και -G.
- Τα HLA γονίδια τάξης II στην οποία ανήκουν HLA-D γονίδια.
- Τα HLA γονίδια τάξης III τα οποία δεν εκφράζουν HLA αντιγόνα αλλά διάφορα προϊόντα του ανοσιακού συστήματος όπως πρωτεΐνες του συμπληρώματος, κυτταροκίνες κ.α.

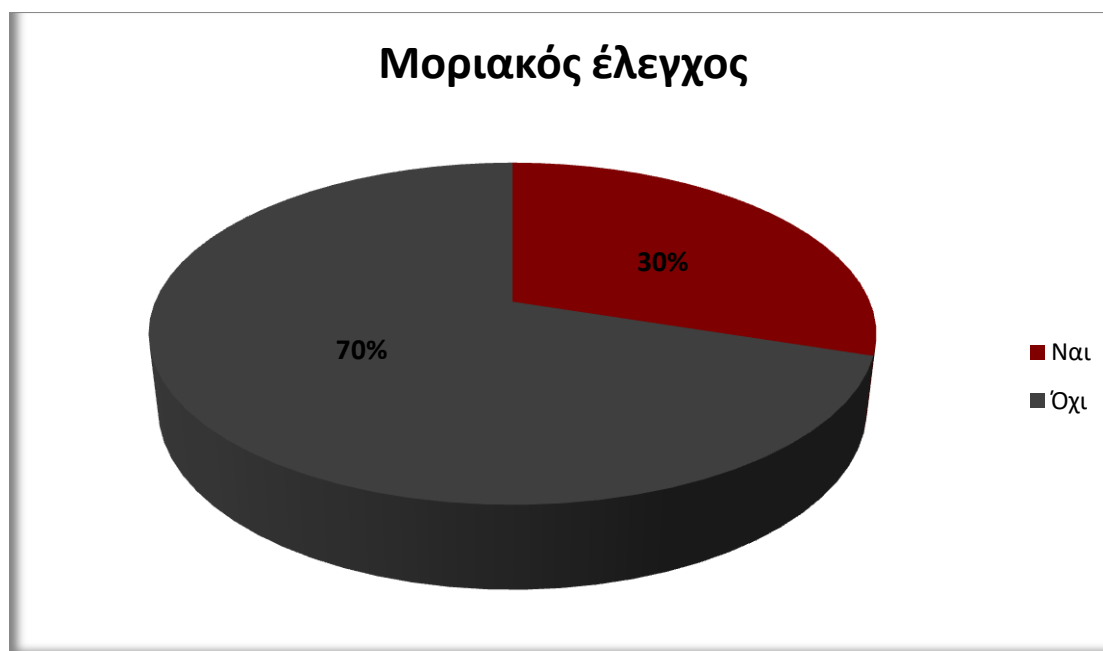
Τα γονίδια HLA αντιπροσωπεύουν το 0,1% όλης της γενετικής πληροφορίας του ανθρώπου και βρίσκονται στην 6p21.3 περιοχή του βραχύ άκρου του χρωμοσώματος 6.



Εικόνα 22: Τα HLA γονίδια στο χρωμόσωμα 6.

Μοριακός έλεγχος

Από τις 60 γυναίκες μόλις οι 18 έχουν κάνει μοριακό έλεγχο. Ο μοριακός έλεγχος είναι αιματολογική εξέταση που έχει ως σκοπό να αναλύσει το γονιδιακό προφίλ του ασθενή.



Γράφημα 10: Ποσοστά γυναικών που υποβλήθηκαν σε μοριακό έλεγχο.

Ο μοριακός έλεγχος θρομβοφιλίας ανιχνεύει γνωστές μεταλλάξεις σε γονίδια παραγόντων που εμπλέκονται στον μηχανισμό ρύθμισης πήξης του αίματος.

Οι εξετάσεις μοριακού ελέγχου της Θρομβοφιλίας είναι οι κάτωθι:

- FV Leiden (G1691A: R506Q)
- FV R2 απλότυπος (H1299R)
- Προθρομβίνη (PTH: Παράγοντας II) G20210A
- MTHFR C667T
- MTHFR A1298C
- Παράγοντας XIII (FXIII) V34L

- Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1, Serpin E1) 4G/5G
- Απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B) R3500Q
- Απολιποπρωτεΐνη Ε (Apo E) E2/E3/E4
- Ινωδογόνο-Β (FGB -455G>A)
- Ανθρώπινο Αιμοπεταλιακό Αντιγόνο 1 (HPA1:GpIIIa: integrin β3) L33P (1a/b)
- Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) 287bp εισαγωγή/διαγραφή (I/D)
- Πολυμορφισμός C807T της γλυκοπρωτεΐνης (GP) 1a/1a

Οι γυναίκες ερωτήθηκαν για το ποιος ήταν ο μοριακός έλεγχος στον οποίο υποβλήθηκαν και οι απαντήσεις που δόθηκαν είναι οι εξής:

Καρύοτυπος ζεύγους

MTHFR C677T, MTHFR A1298C

Καρύοτυπος κνήματος

Έλεγχος για θρομβοφιλία, για μικροβία και για κάποιους ιούς

Δεν γνωρίζω ακριβώς

Καρύοτυπος ονομάζεται η απεικόνιση του συνόλου των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου. Ο φυσιολογικός καρύοτυπος του ανθρώπου περιλαμβάνει 46 χρωμοσώματα (23 ζεύγη), συμπεριλαμβανομένου και των χρωμοσωμάτων που καθορίζουν το φύλο (X και Y). Ο καρύοτυπος λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος, παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου όλων των χρωμοσωμάτων για την πιθανή ύπαρξη τόσο αριθμητικών όσο και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ανακατατάξεων. Δεδομένου ότι οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες αφορούν τόσο την ανδρική όσο και τη γυναικεία υπογονιμότητα, ο κλασικός καρύοτυπος αφορά ζευγάρια:

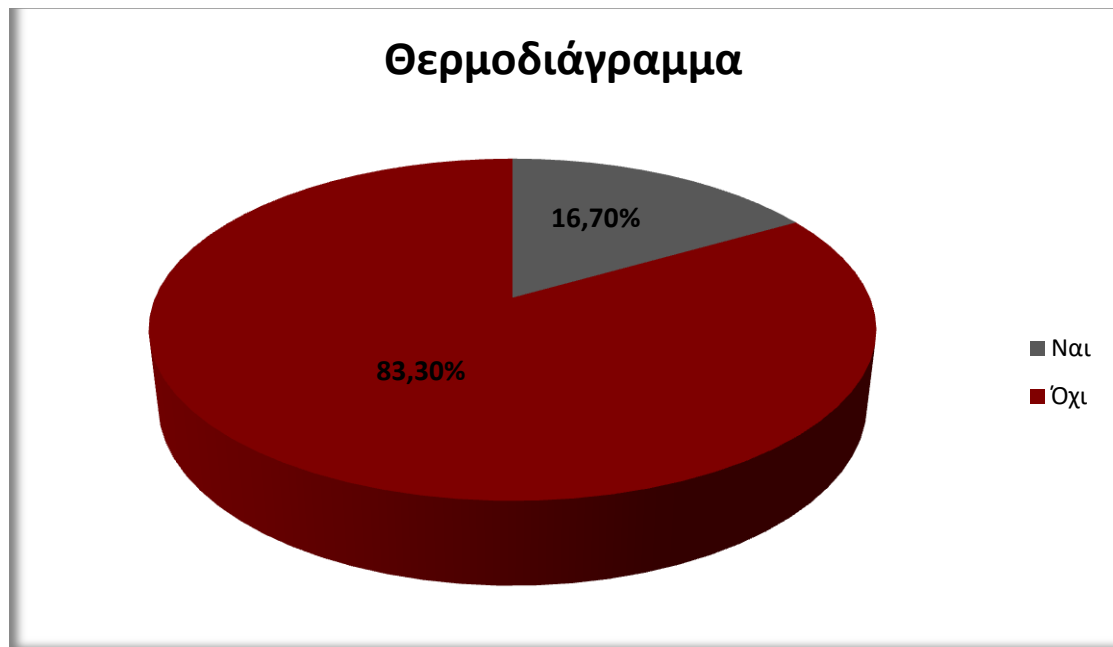
- με προβλήματα υπογονιμότητας,
- με δύο ή περισσότερες αποβολές 1^{ου} τριμήνου και

- προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η αποκάλυψη τέτοιων ανωμαλιών έχει καθοριστικό ρόλο για το σωστό προγραμματισμό μιας επόμενης κύησης που μπορεί να προκύψει είτε αυτόματα, είτε με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Θερμοδιάγραμμα

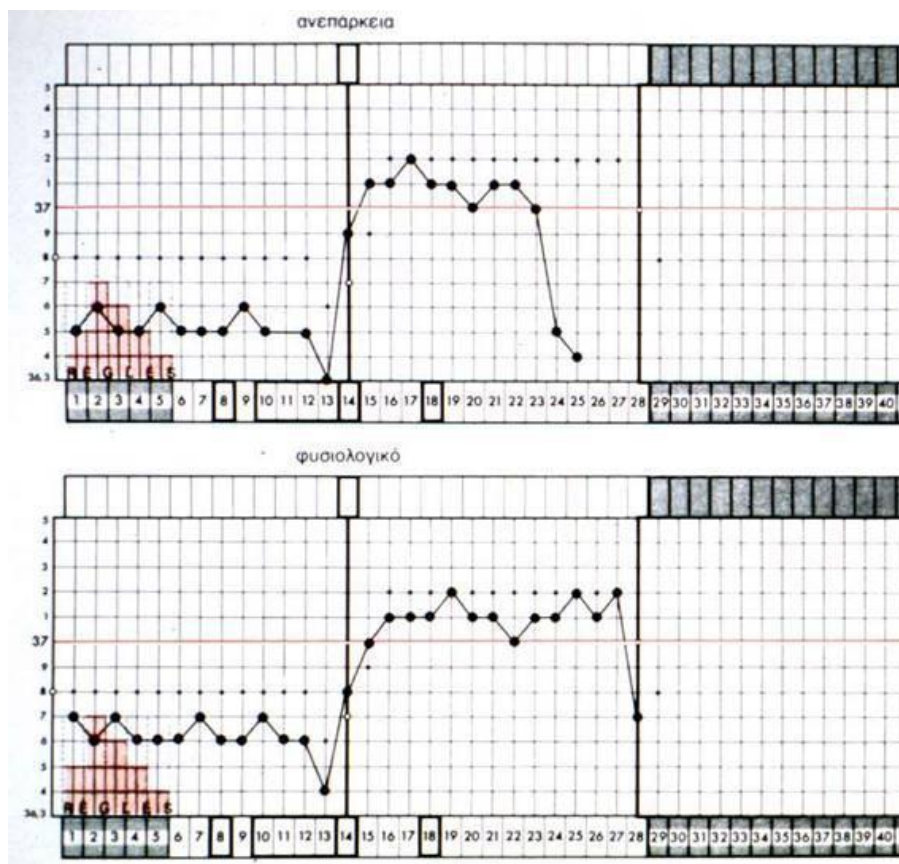
Σύμφωνα με τις απαντήσεις που δόθηκαν μόνο το 16,7 % έκανε θερμοδιάγραμμα.



Γράφημα 11: Ποσοστά γυναικών που έκαναν θερμοδιάγραμμα.

Το θερμοδιάγραμμα βασίζεται στην αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος [Basic Body Temperature (BBT)] που προκαλείται από την προγεστερόνη. Οι πιο συνήθεις τιμές πριν από την ωορρηξία είναι 36.2 - 36.3 °C ενώ μετά την ωορρηξία είναι > 36.6 °C. Το διάγραμμα είναι χρήσιμο όταν είναι διφασικό. Η διφασικότητα οφείλεται στην αύξηση της θερμοκρασίας, 2 μέρες μετά την αύξηση της LH που συμπίπτει με την αύξηση προγεστερόνης στον ορό >4 ng/ml. Η ωορρηξία γίνεται μια μέρα πριν από την αύξηση και αντιστοιχεί στην χαμηλότερη τιμή της καμπύλης. Η αύξηση διατηρείται 11-14 ημέρες και ελαττώνεται την ημέρα της επόμενης

εμμηνορρυσίας. Σε γυναίκες όπου διαταράσσεται η λειτουργία του θυρεοειδή και σε αγχώδη άτομα παρατηρούνται διφασικές καμπύλες. Σε περίπτωση ανεπάρκειας του ωχρού σωματίου η καμπύλη είναι διφασική αλλά η φάση της υπερθερμίας διαρκεί λιγότερο από 11 ημέρες. Αν η καμπύλη είναι μονοφασική με υπερθερμία αυτό μπορεί να σημαίνει εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει και καθυστέρηση έμμηνου ρύσεως, λοίμωξη ή υπερθυρεοειδισμός. Μόνιμες χαμηλές τιμές θερμοκρασίας υποδηλώνουν έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας.

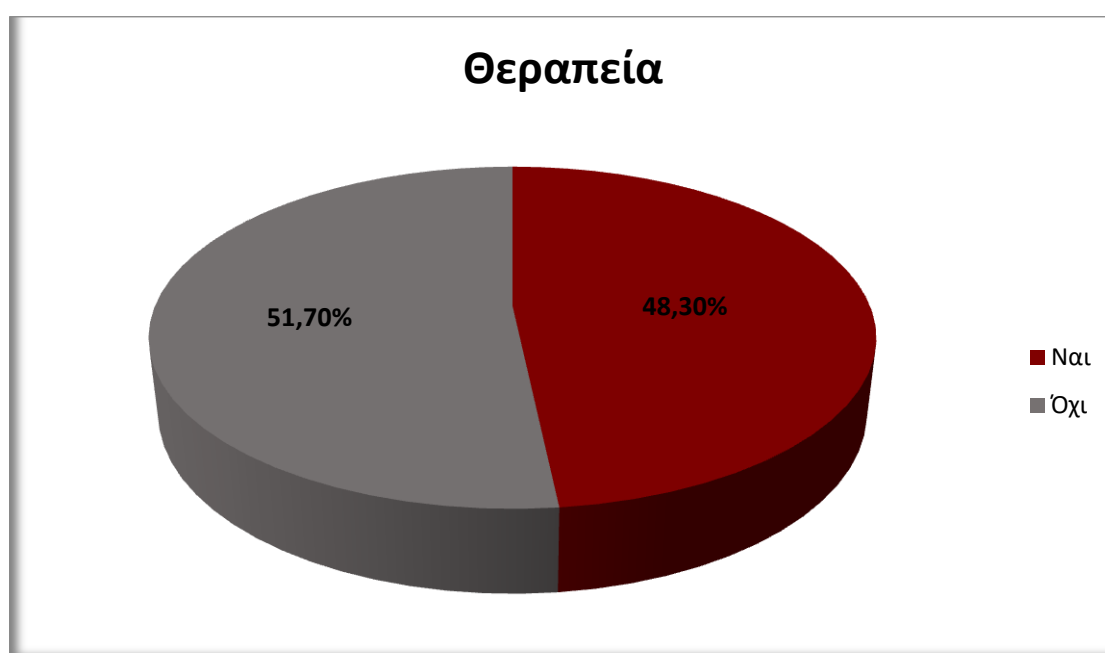


Εικόνα 23: Φυσιολογικό διφασικό θερμοδιάγραμμα και μη φυσιολογικό.

Θεραπεία

Σε θεραπευτική αντιμετώπιση υποβλήθηκαν το 48,3 % των γυναικών με καθ'έξιν αποβολές.

Η θεραπεία εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα των αποβολών και η αντιμετώπιση περιλαμβάνει κυρίως την αποφυγή επιβλαβών εξωγενών παραγόντων και την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, ωστόσο αυτό δεν σημαίνει ότι θα οδηγηθούν σε επιτυχή έκβαση της κύησης.



Γράφημα 12: Ποσοστά γυναικών που έλαβαν θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ολοκληρωμένη κύηση η οποία οδήγησε σε τοκετό

Ένα αισιόδοξο μήνυμα είναι ότι το 66,7 % των γυναικών παρά τις επαναλαμβανόμενες αποβολές είχε ολοκληρωμένη κύηση η οποία οδήγησε τελικά στον τοκετό και στην γέννηση υγιών νεογνών. Αυτό σημαίνει ότι καμία γυναίκα δεν πρέπει να εγκαταλείπει την προσπάθεια για απόκτηση παιδιού όσο δύσκολη κι αν είναι.



Γράφημα 13: Ποσοστά ολοκληρωμένης κύησης γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές.

5.Συμπέρασμα – Συζήτηση

Η απώλεια ακόμη και μίας κύησης είναι μία τραυματική εμπειρία καταρχήν για τη γυναίκα, αλλά και για το ζευγάρι, πόσο μάλλον όταν έχουμε καθ' έξιν αποβολές.

Στην έρευνα αυτή, σε πληθυσμό 60 γυναικών που συμμετείχαν συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο, διερευνήθηκε το θέμα των καθ' έξιν αποβολών.

Πιο συγκεκριμένα αναλύθηκε το θέμα του αιτιολογικού παράγοντα των επαναλαμβανόμενων αποβολών όπως επίσης και οι διαγνωστικές εξετάσεις που λαμβάνουν χώρα προκειμένου να επιτευχθεί μία βιώσιμη κύηση.

Η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την απώλεια της εγκυμοσύνης.

Η επίτευξη των επαγγελματικών στόχων συνήθως απαιτεί χρόνια για να πραγματοποιηθεί και συμπίπτει με την πιο γόνιμη περίοδο της ζωής των γυναικών. Από βιολογική άποψη, οι γυναίκες είναι πιο γόνιμες μεταξύ των 15 και 30 ετών, μια περίοδος που πολλές είναι απρόθυμες να ξεκινήσουν μια οικογένεια. Ωστόσο, η ηλικία που τελικά αποφασίζουν να τεκνοποιήσουν, μεταξύ των 35 και 45, συμπίπτει με την τερματική μείωση της φυσιολογικής γονιμότητας.

Σε πρώτο στάδιο διαπιστώνουμε πως οι περισσότερες γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές είναι στην ηλικία άνω των 35 ετών με ποσοστό 48,3 %. Ενώ με πολύ μικρή απόκλιση, μόλις 1 γυναίκα, με ποσοστό 46,7 % ακολουθούν οι γυναίκες ηλικίας 20 έως 35 έτη. Οι γυναίκες κάτω των 20 ετών, όπως αναμένεται, εμφανίζουν σημαντικά χαμηλό ποσοστό, μόλις 5 %.

Σύμφωνα με έρευνα του Kamel Mohamed Ibrahim που έλαβε μέρος το 2007 στην Αίγυπτο, το 13 % των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές ήταν κάτω των 20 ετών, το 38 % των γυναικών ήταν σε ηλικίες μεταξύ των 20 και 35 ενώ το 75 % ήταν άνω των 35.

Ακόμη η έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Saravelos SH το 2014 έδειξε πως το ποσοστό των γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές σε ηλικία μικρότερη των 20

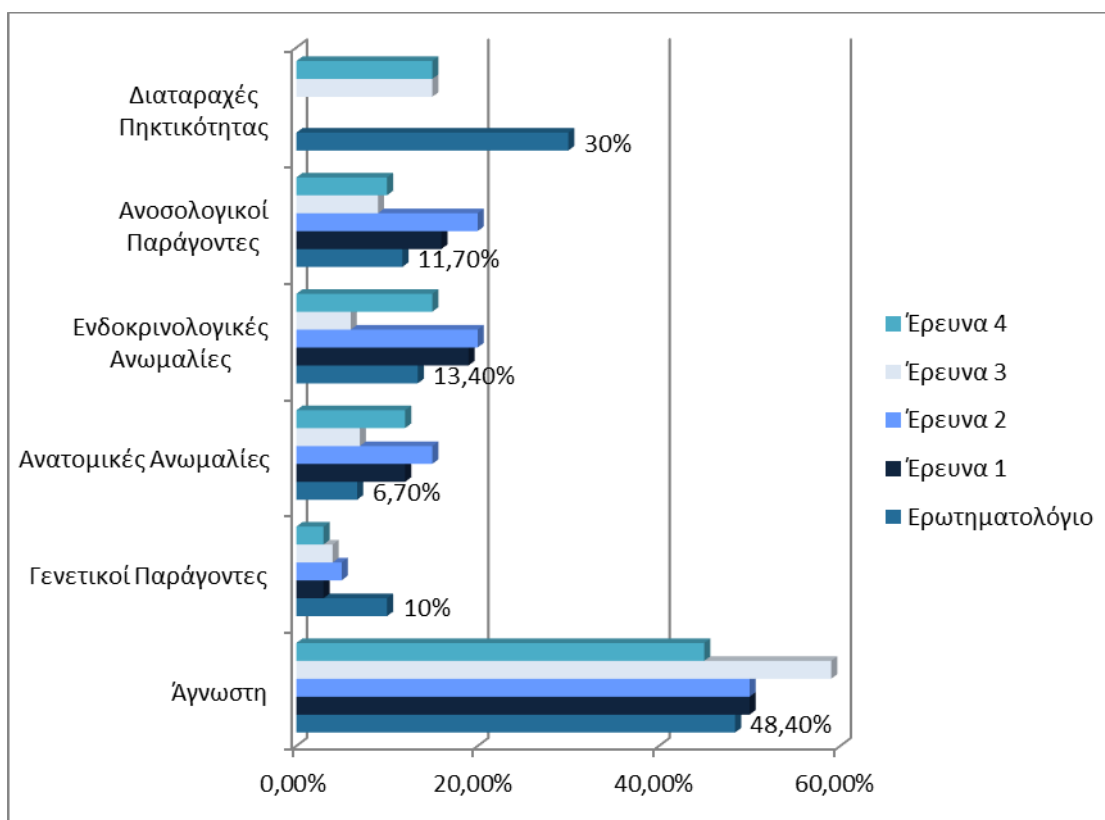
ετών ήταν 1,1 %, το ποσοστό των γυναικών σε ηλικίες μεταξύ των 20 και 40 ετών ήταν 23,9 % ενώ σε γυναίκες άνω των 40 ήταν 75 %.

Σύμφωνα λοιπόν με την έρευνα μας όπως και με τις έρευνες των προαναφερόμενων καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η προχωρημένη ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου των επαναλαμβανόμενων αποβολών.

Στις καθιερωμένες αιτίες της επαναλαμβανόμενης απώλειας εγκυμοσύνης (RPL) ανήκουν οι γονιδιακές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ο μη υποβληθέντα σε θεραπεία υποθυρεοειδισμός, ο ανεξέλεγκτος σακχαρώδης διαβήτης, ορισμένες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας καθώς και το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APS). Άλλες πιθανές αιτιολογίες περιλαμβάνουν επιπρόσθετες ενδοκρινικές διαταραχές, κληρονομικές ή / και επίκτητες θρομβοφιλίες, ανοσολογικές ανωμαλίες, μολύνσεις όπως επίσης και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μετά την αξιολόγηση των παραπάνω αιτιών, παρατηρούμε ότι περίπου οι μισές από τις περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων αποβολών παραμένουν ανεξήγητες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου, το ποσοστό των ανεξήγητων αποβολών είναι 48,4 %. Ακόμη παρατηρούμε ότι ένα μεγάλο ποσοστό 30 % των αποβολών οφείλετε στις διαταραχές της πήκτικότητας, όπως η θρομβοφιλία .Οι ενδοκρινολογικές ανωμαλίες ευθύνονται για το 13,4 % των αποβολών. Ακολουθούν οι ανοσολογικοί παράγοντες με ποσοστό 11,7 % και οι γενετικοί παράγοντες με 10 %. Σε μικρότερα ποσοστά η αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης 8,3 % και οι ανατομικές ανωμαλίες με 6,7 %. Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα της έρευνας μας σε σύγκριση με την έρευνα του Holly B Ford και του Danny J Schust, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Missouri-Columbia στην Κολομβία (Έρευνα 1) και με την αναφορά του Asher Bashiri και της Jamie L. Borick στο βιβλίο *Recurrent Pregnancy Loss: Evidence-Based Evaluation, Diagnosis and Treatment* που εκδόθηκε το 2016 (Έρευνα 2).

Ακόμη συγκρίνονται τα αποτελέσματα της έρευνας μας που αφορούν τις διαταραχές της πήκτικότητας με τα στατιστικά στοιχεία δύο σημαντικών ερευνών. Την έρευνα (Έρευνα 3) που δημοσιεύθηκε τον Σεπτέμβριο του 2018 στο επιστημονικό περιοδικό *The Latest Science News Online* και την έρευνα (Έρευνα 4) που διεξήχθη το 2010 από το Laboyrand Welfare Ministry στην Ιαπωνία.



Γράφημα 14: Σύγκριση στατιστικών στοιχείων μεταξύ του ερωτηματολογίου και των ερευνών 1,2,3 και 4.

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι παρά τις διακυμάνσεις των τιμών των διάφορων αιτιολογικών παραγόντων, σε μεγαλύτερο ποσοστό με διαφορά η αιτία των αποβολών παραμένει απροσδιόριστη. Από την άλλη παρατηρούμε το μικρότερο ποσοστό να οφείλεται στις ανατομικές ανωμαλίες και στους γενετικούς παράγοντες.

Μέσα σε αυτό το μεγάλο ποσοστό που αφορά την άγνωστη αιτία επαναλαμβανομένης αποβολής μπορεί να εντάσσεται και ο ανδρικός παράγοντας, που διερευνάται όλο και περισσότερο για την συμβολή του στις καθ' ἑξίν αποβολές. Είναι γνωστό ότι οι δομικές και οι αριθμητικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων καθώς και τα θραύσματα του DNA του σπέρματος συμβάλουν στην πραγματοποίηση μιας επιτυχημένης κύησης.

Ο μη φυσιολογικός κατακερματισμός του DNA μπορεί να παρατηρηθεί σε προχωρημένη πατρική ηλικία ή μπορεί να προκύψει από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως εξωγενής θερμότητα, τοξικές εκθέσεις, κίρσοκίλες ή αυξημένα

αντιδραστικά είδη οξυγόνου στο σπέρμα. Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι αποβολές οφείλονται σε μη φυσιολογικά σπερματοζώαρια, δεν συνιστάται ο έλεγχος ρουτίνας για τα σπερματοζώαρια, και αυτό συμβαίνει διότι το σπέρμα μπορεί να επιλέγεται κατά τη διάρκεια της γονιμοποίησης.

Με βάση το ερωτηματολόγιο παρατηρούμε ότι σε ποσοστό 65%, οι σύντροφοι των γυναικών με επαναλαμβανόμενες αποβολές έχουν πραγματοποιήσει προγεννητικό έλεγχο. Σύμφωνα με διάφορα ερευνητικά προγράμματα το ποσοστό των ανδρών που υποβάλλονται από μόνοι τους σε κάποιο έλεγχο είναι πολύ μικρό, ενώ δεκαπλασιάζεται μετά την επιρροή της συντρόφου τους.

Σε κάθε περίπτωση είναι πολύ σημαντική η εξατομικευμένη προσέγγιση της υπογονιμότητας. Ανάλογα με τα δεδομένα και το ιστορικό του κάθε ζευγαριού πρέπει να προσδιορίσουμε ποιες εξετάσεις είναι χρήσιμο να πραγματοποιηθούν και ποιες όχι. Στην εποχή με τη ραγδαία ανάπτυξη ολοένα και περισσότερων προηγμένων μοριακών καθώς και γενετικών εξετάσεων αλλά και χειρουργικών μεθόδων, η εξατομίκευση είναι η μόνη επιλογή.

Τα ζευγάρια πριν την σύλληψη, ποσό μάλλον μετά από μια αποβολή προσπαθούν να διερευνήσουν και να αποκλείσουν όλα τα πιθανά αίτια που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά μια γονιμοποίηση. Για αυτό το λόγο δίνεται βαρύτητα στους προγεννητικούς ελέγχους, στις διερευνητικές μεθόδους και τέλος στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή προληπτική ή όχι με στόχο την αντιμετώπιση της αιτιολογίας.

Οι γυναίκες στο τέλος του ερωτηματολογίου ερωτήθηκαν για το αν είχαν ολοκληρωμένη κύηση η οποία οδήγησε σε τοκετό. Από τις 60 γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα μας οι 40 είχαν το επιθυμητό αποτέλεσμα, τη γέννηση ενός υγιούς βρέφους.

Σύμφωνα με μια αναδρομική κλινική μελέτη του Costa OL που περιλάμβανε 307 γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές και που έλαβε μέρος το χρονικό διάστημα μεταξύ του Ιανουαρίου 2006 και του Δεκεμβρίου 2010 στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο το Maternidade Climério de Oliveira, στη Βραζιλία. από τις 90 γυναίκες που συνέλαβαν, οι 83 (ποσοστό 91,2%) είχαν αναπαραγωγική επιτυχία.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι με την σωστή ενημέρωση και τους κατάλληλους προγεννητικούς ελέγχους μπορεί να υπάρξει ένα μεγάλο ποσοστό αναπαραγωγικής επιτυχίας.

Είναι γνωστό ότι αρκετά ζευγάρια εγκαταλείπουν την προσπάθεια για σύλληψη μετά το RPL, επειδή έχουν την εσφαλμένη αντίληψη ότι είναι αδύνατο για αυτούς να αποκτήσουν ένα ζωντανό και υγιές μωρό. Η ψυχολογική υποστήριξη με τρυφερή φροντίδα είναι πολύ σημαντική για να ενθαρρυνθούν τα ζευγάρια αυτά να συνεχίσουν την προσπάθεια να συλλάβουν μέχρι να καταφέρουν μια επιτυχημένη κύηση.

6.ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Στα πλαίσια της εκπόνησης της πτυχιακής μας εργασίας , διεξάγουμε μια έρευνα που αφορά τις γυναίκες που έχουν 3 ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αποβολές , χωρίς να έχει μεσολαβήσει τοκετός << καθ' έξιν αποβολές>>. Η έρευνα είναι **ΑΝΩΝΥΜΗ** και τα στοιχεία που θα δώσετε θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς. Η συμμετοχή σας είναι πολύτιμη! Για οποιαδήποτε διευκρίνιση ή απορία επικοινωνήστε μαζί μας : rpl.ptuxiakh2018@gmail.com
Ευχαριστούμε εκ των προτέρων!

1) Ηλικία

- <20
- 20-35
- >35

2) Αριθμός αποβολών:

- τουλάχιστον 3
- 4
- 5 και άνω

3) Σε ποιο τρίμηνο της κύησης αποβάλατε;

	1 ^ο	2 ^ο	3 ^ο
1 ^η Αποβολή			
2 ^η Αποβολή			
3 ^η Αποβολή			
4 ^η Αποβολή			
5 ^η Αποβολή			

4) Αιτιολογία καθ' έξιν αποβολών:

- Άγνωστη
- Ανοσολογικοί Παράγοντες (π.χ. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο)
- Διαταραχές πήκτικότητας (π.χ. Θρομβοφιλία)
- Ανατομικές Ανωμαλίες
- Γενετικοί Παράγοντες
- Ενδοκρινολογικές Ανωμαλίες
- Αποτυχία Εξωσωματικής Γονιμοποίησης
- Άλλο

5) Έχετε κάνει προγεννητικό έλεγχο;

- Ναι
- Όχι

6) Έχετε κάνει έλεγχο για θρομβοφιλία;

- Ναι
- Όχι

7) Έχετε κάνει έλεγχο για αυτοάνοσα;

- Ναι
- Όχι

8) Έχετε κάνει μοριακό έλεγχο;

- Ναι
- Όχι

9) Λάβατε μέρος σε κάποια θεραπευτική αντιμετώπιση;

- Ναι
- Όχι

10) Έχετε αποκτήσει παιδί;

- Ναι
 - Όχι
-

Βιβλιογραφία

1. Ιατράκης Γ. Κύηση Υψηλού Κινδύνου. Αθήνα, Εκδόσεις “Δεσμός” 2013.
Νικολαΐδης Π. Το Υπερηχογράφημα στη Μαιευτική και Γυναικολογία.
Αθήνα, Εκδόσεις “Λαγός Δημήτριος” 2009.
2. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health*. 2004;13:33–39. [[PubMed](#)]
3. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*. 1997;12:2277–2281. [[PubMed](#)]
4. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000;6:614–620. [[PubMed](#)]
5. Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37:722–729. [[PubMed](#)]
6. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996;66:24–29. [[PubMed](#)]
7. Fox-Lee L, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss. In: Berek JS, editor. *Berek and Novak’s Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp. 1277–1322.
8. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 1999;14:18–20. [[PubMed](#)]
9. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriages. *Hum Reprod*. 1993;8:829–833. [[PubMed](#)]
10. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15:612–615. [[PubMed](#)]
11. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, 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;319:1617–1623. [[PubMed](#)]
12. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis H, et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol*. 2000;43:204–208. [[PubMed](#)]
13. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71:843–848. [[PubMed](#)]
14. Li TC, Tuckerman EM, Laird SM. Endometrial factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):43–52
15. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17(11):2858–2864

16. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150(3):363–369.
17. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):309–321.
18. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* 1999;44(Suppl 12):1075–84. [[PubMed](#)]
19. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: Mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinol.* 2003;28(Suppl 1):53–67. [[PubMed](#)]
20. Webster J, Scanlon MF. Prolactinomas. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JA, editors. *Clinical Endocrine Oncology*. Oxford: Blackwell Science; 1997. pp. 189–94.
21. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev.* 1992;13:220–40. [[PubMed](#)]
22. Rosenberg RD, Edelberg J, Zhang L. The heparin/antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Thrombosis and Hemostasis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:711-731.
23. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68:1370-1373
24. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984; 311:1525-1528
25. Fitches AC, Appleby R, Lane DA, et al. Impaired cotranslational processing as a mechanism for type I antithrombin deficiency. *Blood.* 1998; 92:4671-4676
26. Borgel D, Gandrille S, Aiach M. Protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1997; 78:351-356
27. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91:1396-1400.
28. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88:3698-3703
29. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995; 345:152-155
30. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:79-84.

31. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medtzin*. Frankfurt, Germany: Medinger Sohn; 1856:219-732.
32. Η Θρομβοφιλία ως αίτιο κατέξιν Αποβολών. Γεώργιος Κρεατσάς, Αθανάσιος Παππάς. Πύλη του Ασκληπείου, 2009
33. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965; 13:516-530
34. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1:111
35. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet* 2003; 361:901-908
36. Changes in the plasma levels of protein C system parameters in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63:481-88
37. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertility and Sterility* 2002; 77(2):342-7
38. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstetrics and Gynecology* 2004; 191:412-24
39. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2009;2(2):76-83.
40. Ford, Holly B, and Danny J Schust. "Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy." *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 2.2 (2009): 76–83. Print.
41. Ford, H. B., & Schust, D. J. (2009). Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2(2), 76–83
42. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014;7(3):159-169. doi:10.4103/0974-1208.142475
43. Jevé, Yadava B., and William Davies. "Evidence-Based Management of Recurrent Miscarriages." *Journal of Human Reproductive Sciences* 7.3 (2014): 159–169. *PMC*. Web. 18 Oct. 2018.
44. Jevé, Y. B., & Davies, W. (2014). Evidence-based management of recurrent miscarriages. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 7(3), 159–169.
45. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46: 1634 – 1640.
46. Wilson WA, Gharavi LW, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement of preliminary classification criteria for definite antophospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309 – 1311.
47. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295 – 306.
48. Μακρής Π. Αιμόσταση ΙΙΙ - Θρομβοεμβολικές Παθήσεις,

- 2η εκδοση. Πασχαλίδης, Θεσσαλονίκη 2002:89
49. Αθανασίου Π, Κώστογλου Αθανασίου Ι. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κύηση. *Ιατρική* 2004, 86: 39-49
 50. Αθανασίου Π. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. *Ελληνική Ρευματολογία* 2003, 14:66-77
 51. Χατζηδημητρίου, Μ. (2017). Ανοσοπεπτιδίωμα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Θεσσαλονίκη: Αφοί Κυριακίδη.
 52. Vlachoyiannopoulos PG, Samarkos M, Sikara M, Tsiligros P. Antiphospholipid antibodies: laboratory and pathogenetic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 271-338.
 53. Phan TG, Ng WW, Bird D, Smithers K, Wong V, Gallagher K, et al. High-quality, cost-effective strategy for detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:471-4
 54. TAN E.M., CHAN E.K.L., SULLIVAN K.F., RUBIN R.L.. Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin. Immunology and immunopathology*. 1988. 47:121-141.
 55. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ : British Medical Journal*. 2000;320(7251):1708-1712.
 56. Andersen, Anne-Marie Nybo et al. "Maternal Age and Fetal Loss: Population Based Register Linkage Study." *BMJ : British Medical Journal* 320.7251 (2000): 1708–1712. Print.
 57. Andersen, A.-M. N., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., & Melbye, M. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ : British Medical Journal*, 320(7251), 1708–1712.
 58. Chatzidimitriou, M., Chatzidimitriou, D., Mavridou, M. & Anetakis, C. (Μάρτιος 2017). Thrombophilic genepolymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women. *International Journal of Laboratory Hematology*. 39(6):590-595.

EIKONEΣ

1. <http://www.csh.org.tw/dr.tcj/educartion/teaching/abortion/2.files/cat1a.jpg>
2. <https://www.cell.com/cms/attachment/2022750273/2043151807/gr1.jpg>
3. https://3dexport.com/items/2017/01/09/433775/183032/blood_vessel_normal_and_cholesterol_damaged_vessel_3d_model_c4d_max_obj_fbx_ma_lwo_3ds_3dm_stl_1954623_o.jpg
4. https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRTc_dJfpqY0wuxECeP5Q36PRzImHH6N7zgwWEannjTydAuxSZTBQ
5. http://cdn.skim.gs/image/upload/v1456337657/msi/prescription-drugs_dldu4t.jpg
6. <https://www.netterimages.com/images/vpv/000/000/003/3078-0550x0475.jpg>
7. <http://iv.nucleusinc.com/imagescooked/81533W.jpg>
8. http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/2-1_fichiers/Inversion%20periC-72.jpg
9. <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/images/template/reciprocal.jpg>
10. <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/images/template/robertsonian.jpg>

11. <http://www.bluedot.gr/wp-content/uploads/2013/07/trisomy.gif>
12. <https://www.gynaikologos-manou.gr/images/inomiomata.jpg>
13. http://www.pzarganis.com/img2/%CE%95%CE%9D%CE%94%CE%9F%CE%9A%CE%A1%CE%99%CE%9D%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%91_%CE%95%CE%9C%CE%9C%CE%97%CE%9D%CE%9F%CE%A0%CE%91%CE%A5%CE%A3%CE%97%CE%A3_%CE%A3%CE%A5%CE%A3%CE%A7%CE%95%CE%A4%CE%99%CE%A3%CE%9C%CE%9F%CE%A3_%CE%93%CE%A5%CE%9D%CE%91%CE%99%CE%9A%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%9A%CE%9F%CE%A5%CE%A3_%CE%9A%CE%91%CE%A1%CE%9A%CE%99%CE%9D%CE%9F%CE%A5%CE%A3Image_002.jpg
14. <https://www.mayoclinic.org/-/media/38743fc8417d4a9e8e71694f66140896.jpg>
15. <http://terzakis-obgyn.gr/terzakis/wp-content/uploads/2018/04/hyperprolactinemia-1024x759.png>
16. https://www.iatronet.gr/photos/articles/blood_new_660.jpg
17. <http://infertility.gr/wp-content/uploads/2016/06/grafima-05.jpg>
18. <https://www.ioanninamed.gr/images/stories/fibrinolysis.jpg>
19. <http://www.eclinpath.com/wp-content/uploads/fibrinolysis3.jpg>
20. https://www.researchgate.net/profile/Francesco_Bonchi/publication/226487979/figure/fig1/AS:302200057286666@1449061516774/Gene-map-of-the-human-leukocyte-antigen-HLA-region-The-HLA-region-spans-410-6.png
21. <http://panacea.med.uoa.gr/extra/2264.jpg>
22. <https://cdn.newsit.gr/wp-content/uploads/2017/07/egkyos-32.jpg>
23. [https://www.pianetamamma.it/pictures/2018/03/14/concepimento-cos-e-come-avviene-i-primi-sintomi-e-come-si-calcola-516616481\[976\]x\[408\]780x325.jpeg](https://www.pianetamamma.it/pictures/2018/03/14/concepimento-cos-e-come-avviene-i-primi-sintomi-e-come-si-calcola-516616481[976]x[408]780x325.jpeg)
24. <http://paratiritis-news.gr/photos/teithessalonikis1532078308.jpg>
25. <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/images/template/reciprocal.jpg>