

Έκθεση πρωτοτυπίας και σκοπιμότητας διδακτορικής διατριβής

Τμήμα 1: Ταυτότητα μελέτης.

| |
|---|
| 1. Τίτλος. |
| Διερεύνηση του ρόλου των κατασταλτικών αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ως αιτίου αποβολών στις εγκύους με θυρεοειδική αυτοανοσία. |
| 2. Ταυτότητα υποψηφίου και συμβουλευτικής επιτροπής. |
| 2.1. Ονοματεπώνυμο και υπογραφή υποψηφίου. |
| Κωνσταντίνος Τουλής Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας |
| 2.2. Ονοματεπώνυμο και υπογραφή επιβλέποντος. |
| Ιωάννης Παπαδήμας Καθηγητής Ενδοκρινολογίας – Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής |
| 2.3. Ονοματεπώνυμο και υπογραφή μέλους τριμελούς. |
| Δημήτριος Γ. Γουλής Λέκτορας Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής |
| 2.4. Ονοματεπώνυμο και υπογραφή μέλους τριμελούς. |
| Δημήτριος Βαβίλης Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας |

Τμήμα 2: Ερευνητική υπόθεση και επιστημονική βάση.

3. Υπόθεση (-εις) που πρόκειται να ελεγχθεί (-ουν).

Αποτελούν τα κατασταλτικά αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH-Rbab) αίτιο αποβολών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης;

4. Επιστημονική βάση της προτεινόμενης διατριβής.

4.1. Ανάλυση εννοιών που αφορούν στην υπόθεση που πρόκειται να ελεγχθεί.

Σκεπτικό της ερευνητικής υπόθεσης

Η συσχέτιση μεταξύ της θυρεοειδικής αυτοανοσίας [της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg) ή / και αυτών έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) και των αυτόματων αποβολών έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες και επιβεβαιωθεί από τα ευρήματα δύο μετα-αναλύσεων (Poppe K and Glinoeer D, 2003; Prummel MF and Wiersinga WM, 2004). Για τη δικαιολόγηση της συσχέτισης αυτής έχουν προταθεί τέσσερις θεωρίες, οι οποίες δεν αποκλείουν η μία την άλλη (Poppe K, *et al.*, 2008). Η πρώτη θεωρία θέλει τη συσχέτιση μεταξύ θυρεοειδικής αυτοανοσίας και κινδύνου αυτόματων αποβολών να είναι επιφαινόμενο μιας γενικευμένης αυτοάνοσης διαταραχής. Ωστόσο, σε *post hoc* ανάλυση υποομάδος στη μετα-ανάλυση των Plummer και Wiersinga, η συσχέτιση παραμένει σημαντική ακόμα και εάν περιοριστούμε στις μελέτες που απέκλεισαν άλλες αυτοάνοσες διαταραχές (αδημοσίευτη παρατήρηση, Γουλής και συν). Επίσης, η θεωρία αυτή αδυνατεί να εξηγήσει την παρατήρηση ότι οι αποβολές στις γυναίκες με θυρεοειδική αυτοανοσία συμβαίνουν σχεδόν πάντοτε κατά το πρώτο τρίμηνο. Αντίθετα, σε γυναίκες με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο, δύο αυτοάνοσα νοσήματα των οποίων η συσχέτιση με τις αυτόματες αποβολές έχει επαρκώς τεκμηριωθεί, οι αποβολές λαμβάνουν χώρα αργότερα (Cervera R and Balasch J, 2008). Η δεύτερη θεωρία αποδίδει τις αποβολές σε άμεση δράση των αυτοαντισωμάτων. Ωστόσο, παρότι έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα που αποδίδουν τέτοια δράση στα anti-Tg σε μοντέλα επίμυων (Imaizumi M, *et al.*, 2002; Matalon ST, *et al.*, 2003), θα περίμενε κανείς το αποτέλεσμα να εξαρτάται από το επίπεδο των αυτοαντισωμάτων, κάτι που απορρίπτεται από τα δεδομένα (Iijima T, *et al.*, 1997; Stagnaro-Green A, *et al.*, 1990). Η τρίτη θεωρία θέλει την παρουσία αυτοαντισωμάτων να συσχετίζεται με

μερική ανεπάρκεια του θυρεοειδούς και αδυναμία του να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις του πρώτου τριμήνου της κύησης. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε μερικώς από την ευεργετική επίδραση της χορήγησης νατριούχου λεβοθυροξίνης (LT₄) (Negro R, *et al.*, 2006) και εξηγεί την εμφάνιση των αποβολών κατά το πρώτο τρίμηνο (έως ότου αναλάβει ο εμβρυϊκός θυρεοειδής), ωστόσο περιμένει επιβεβαίωση από δεύτερη μελέτη. Τέλος, η τέταρτη θεωρία υποστηρίζει ότι οι γυναίκες με θυρεοειδική αυτοανοσία εμφανίζουν δυσκολία στη σύλληψη, με αποτέλεσμα να τεκνοποιούν σε μεγαλύτερη ηλικία, γεγονός που είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αυτόματων αποβολών.

Η παρούσα ερευνητική υπόθεση ξεκινά από τη παρατήρηση ότι οι αυτόματες αποβολές στις γυναίκες με θυρεοειδική αυτοανοσία εμφανίζονται αποκλειστικά στο πρώτο τρίμηνο (Poppe K, *et al.*, 2008). Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κύησης στο πρώτο τρίμηνο διαδραματίζει η λειτουργία του ωχρού σωματίου, που εξαρτάται από την παραγωγή hCG από τον πλακούντα. Η hCG ανήκει στην ίδια οικογένεια γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών με την ωχρινοτρόπο (LH), την ωοθυλακιοτρόπο (FSH) και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), με τις οποίες εμφανίζει κοινή την α-υποομάδα και σημαντική ομολογία στη β-υποομάδα (Hershman JM, 2004). Αντίστοιχα, ο υποδοχέας της hCG, που είναι κοινός με τη LH, ανήκει στην υπο-οικογένεια των υποδοχέων ροδοψίνης/β₂-αδρενεργικών, εμφανίζει σημαντική ομολογία αλληλουχιών και δομική ομοιότητα με τους υποδοχείς FSH και TSH (Ascoli M, *et al.*, 2002; Kleinau G and Krause G, 2009). Ενδείξεις για τη δομική και λειτουργική ομολογία μεταξύ των υποδοχέων LH/hCG και TSH παρέχονται από τις σχετικές έρευνες σε μοριακό επίπεδο (Bonomi M, *et al.*, 2006). Αν και η αλληλεπίδραση μεταξύ ορμονών και υποδοχέων είναι ειδική, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις διασταυρούμενης αντίδρασης (cross-reactivity) μεταξύ των ορμονών hCG και TSH και των αντίστοιχων υποδοχέων τους (Hershman JM, 2008). Συγκεκριμένα, είναι γνωστή η θυρεοειδοτρόπος δράση της hCG κατά την 11-12 εβδομάδα της κύησης αλλά και η αντίστοιχη δράση της σε χοριοκαρκινώματα (Mestman JH, 2004). Επίσης, έχουν περιγραφεί περιστατικά πρώιμης ήβης σε ασθενείς με νεανικό υποθυρεοειδισμό, πιθανόν μέσω της διέγερσης του υποδοχέα LH/hCG από την υψηλή TSH (Anasti JN, *et al.*, 1995).

Αν η TSH μπορεί, υπό προϋποθέσεις, να επιδρά στον υποδοχέα LH/hCG, τα κατασταλτικά αυτοαντισώματα του υποδοχέα TSH (TSH-Rbab), που εμφανίζονται συχνότερα στη νόσο Graves, αλλά και στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Pearce EN, *et al.*, 2003), θα μπορούσαν και αυτά να επιδρούν στον υποδοχέα LH/hCG και να αναστέλλουν τη δράση της hCG σε αυτόν, ελαττώνοντας την παραγωγή προγεστερόνης και οιστρογόνων από το ωχρό σωματίο και οδηγώντας σε αυτόματες αποβολές. Η υπόθεση αυτή, της πρόκλησης αυτόματων αποβολών μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων LH/hCG από τα TSH-Rbab, που θα μπορούσαμε συμβατικά να ονομάσουμε «υπόθεση του ωχρού σωματίου», παρέχει μία πιθανή εξήγηση για την παρατήρηση ότι οι αποβολές στη θυρεοειδική αυτοανοσία εμφανίζονται αποκλειστικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Η πιθανότητα αποκλεισμού των υποδοχέων LH/hCG από τα TSH-Rbab δεν επιβεβαιώθηκε σε πειραματικό επίπεδο, σε κυτταρικές σειρές (Tonacchera M, *et al.*, 2004). Ωστόσο, η μελέτη αυτή αφορούσε μόνο τη δράση της LH και όχι της hCG στον υποδοχέα LH/hCG, ενώ μελετήθηκαν μόλις τέσσερα άτομα.

Η παραπάνω «υπόθεση του ωχρού σωματίου», εάν επιβεβαιωθεί ερευνητικά, θα μπορούσε να έχει σημαντικές κλινικές και ερευνητικές προεκτάσεις, όπως η ανίχνευση των υψηλού κινδύνου για αποβολή κυήσεων και η διευκρίνιση των πιθανών ενδείξεων χορήγησης hCG, προγεστερόνης (Szekeres-Bartho J and Balasch J, 2008) και LT₄ στην πρόληψη αυτόματων αποβολών.

Θυρεοειδική αυτοανοσία

Η ύπαρξη θυρεοειδικής αυτοανοσίας (ΘΑΑ) είναι η πιο συχνή αυτοάνοση διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (5-20%), με τη συχνότητα να ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή (συχνότερη στη λευκή) και να αυξάνεται με την ηλικία (Pearce EN, *et al.*, 2003). Η συχνότητα της ΘΑΑ είναι πενταπλάσια ή δεκαπλάσια στις γυναίκες σε σχέση τους άνδρες, πιθανόν εξαιτίας συνδυασμού ποικιλίας γενετικών παραγόντων, δράσεων που σχετίζονται με τα οιστρογόνα και ανωμαλιών του φυλετικού χρωμοσώματος X (Tomer Y and Davies TF, 2003). Η ανοσολογική διαταραχή έναντι του θυρεοειδούς φαίνεται να έχει ως κεντρικό άξονα την ενεργοποίηση των ειδικών για το θυρεοειδή βοηθητικών T-

λεμφοκυττάρων, απότοκη είτε ιογενούς λοίμωξης που πυροδοτεί διασταυρούμενη αντίδραση, είτε της ικανότητας των ίδιων των θυρεοειδικών κυττάρων να «πέπτουν» και να παρουσιάζουν ενδοκυττάρια πρωτεΐνες (όπως η θυρεοσφαιρίνη), συνδεδεμένες με ειδικές πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας (όπως οι HLA-DR4). Προϊόν της ενεργοποίησης αυτής είναι η απελευθέρωση κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-2, που πολλαπλασιάζουν την απάντηση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων και τη δραστηριότητα των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του ξένου αντιγόνου από τα B-λεμφοκύτταρα.

Τα κυριότερα θυρεοειδικά αυτοαντιγόνα που έχουν περιγραφεί είναι η θυρεοσφαιρίνη (Tg), η θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) και ο υποδοχέας TSH, ενώ πρόσφατα προστέθηκε και η πενδρίνη (Yoshida A, *et al.*, 2009). Αυτοαντισώματα έναντι των παραπάνω αντιγόνων στον ορό χρησιμεύουν ως δείκτες θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Από τα δύο πρώτα αυτοαντισώματα, που ανιχνεύονται κατά κανόνα στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, πρώτο αναγνωρίστηκε το αυτοαντίσωμα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg), ωστόσο συχνότερα απαντώνται τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO). Όταν και τα δύο είναι παρόντα, ο τίτλος των anti-TPO είναι συνήθως υψηλότερος, ενώ η παρουσία αποκλειστικά των anti-Tg είναι σπάνια (Muller AF, *et al.*, 2001). Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι τα anti-TPO, και όχι τα anti-Tg, μπορούν να προκαλέσουν τη σύνδεση του συμπληρώματος, δικαιολογεί τον προσδιορισμό μόνο των anti-TPO σε ανίχνευση ρουτίνας. Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τα διεγερτικά (TSH-Rsab) και τα κατασταλτικά (TSH-Rbab) (Smith BR, *et al.*, 2007). Τα πρώτα, που προκαλούν ενεργοποίηση του υποδοχέα, εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου Graves, για την οποία εμφανίζουν ειδικότητα. Η κλινική τους χρησιμότητα εντοπίζεται στη διαφορική διάγνωση ορισμένων περιστατικών με εξόφθαλμο και στην πρόβλεψη της πιθανότητας υποτροπής της νόσου Graves μετά από αντιθυρεοειδική θεραπεία. Τα TSH-Rbab, τα οποία δεν είναι ειδικά για τη νόσο Graves, καθώς εντοπίζονται και στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε ποσοστό 10-30%, προκαλούν αποκλεισμό της δράσης της TSH στον υποδοχέα της και οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό. Πρόσφατα έχει υποστηριχθεί η κλινική τους

χρησιμότητα στην αντιμετώπιση της νόσου Graves ([Rapoport B and McLachlan SM, 2008](#)). Ορισμένοι ασθενείς με νόσο Graves εμφανίζουν ένα μείγμα αυτοαντισωμάτων του υποδοχέα της TSH, διεγερτικών και κατασταλτικών, και η κλινική τους συμπτωματολογία πιθανά να εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ τους.

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, που καλείται και χρόνια λεμφοκυτταρική ή αυτοάνοση, αποτελεί την πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού (αυξημένη TSH, ελαττωμένες ελεύθερη T₄ και T₃) στους ενήλικες και στα παιδιά. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να εμφανίζεται με ευθυρεοειδισμό, υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (αυξημένη TSH, ελεύθερη T₄ και T₃ εντός των φυσιολογικών ορίων) ή και πιο σπάνια με υπερθυρεοειδική συνδρομή ([Biondi B and Cooper DS, 2008](#)). Συχνά συνυπάρχει με βρογχοκήλη, αλλά περιγράφεται και η ατροφική μορφή, που θεωρείται ως το τελικό στάδιο της θυρεοειδικής ανεπάρκειας. Ιστολογικά, παρατηρείται διήθηση από B- και T-λεμφοκύτταρα, ενώ υπερηχογραφικά ο αδένας εμφανίζεται υποηχοϊκός.

Φυσιολογικές μεταβολές του θυρεοειδούς κατά την κύηση

Το μεγαλύτερο μέρος των T₃ και T₄ κυκλοφορούν στο πλάσμα συνδεδεμένες με τις τρεις κύριες δεσμευτικές πρωτεΐνες, τη σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (thyroxine binding globulin, TBG), την τρανσθυρετίνη και την αλβουμίνη. Κατά την κύηση, τα επίπεδα της TBG, που παρουσιάζει την υψηλότερη χημική συγγένεια με τη θυροξίνη και δεσμεύει το 75% περίπου της ολικής T₄, διπλασιάζονται, αυξάνοντας τον αριθμό των διαθέσιμων δεσμευτικών θέσεων. Κατά την κύηση, επίσης, παρατηρείται αύξηση της ροής αίματος στις νεφρικές αρτηρίες και αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, με συνέπεια αύξηση της νεφρικής κάθαρσης του ιωδίου (το ιώδιο αποτελεί το 66% του βάρους της T₄ και το 58% του βάρους της T₃). Επιπλέον, εξαιτίας της δραστηριότητας της πλακουντιανής αποϊωδινάσης τύπου 3, παρατηρείται αλλαγή στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών της μητέρας (ελαττωμένη T₃ και αυξημένη ανάστροφη T₃). Η έγκυος, προς το τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης, δέχεται τη διεγερτική στο θυρεοειδή επίδραση της hCG, τα επίπεδα της οποίας εμφανίζουν το μέγιστο

τους κατά την περίοδο αυτή της κύησης (Poppe K, et al., 2008).

Ειδικά, όσον αφορά στις γυναίκες στις οποίες η κύηση επιτεύχθηκε με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproduction techniques, ART), ο άξονας υποθάλαμος – υπόφυση – θυρεοειδής δέχεται μία επιπλέον διέγερση, που αποδίδεται στην εκσεσημασμένη αύξηση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της υπερδιέγερσης των ωοθηκών, που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την διαθεσιμότητα και κινητική των θυρεοειδικών ορμονών.

Σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικού θυρεοειδή και εμβρύου διαδραματίζει ο πλακούντας. Η διαπλακουντιανή δίοδος των θυρεοειδικών ορμονών είναι απαραίτητη, ειδικά στο πρώτο μισό της κύησης, για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος και εξαρτάται από ποικιλία παραγόντων, όπως οι ειδικοί μεταφορείς κυτταρικής μεμβράνης, οι πλακουντιανές αποϊωδινάσες και οι δεσμευτικές των θυρεοειδικών ορμονών πρωτεΐνες των κυττάρων της τροφοβλάστης (Chan SY, et al., 2009). Η διαπλακουντιανή δίοδος των μητρικών αυτοαντισωμάτων, που είναι κυρίως τύπου IgG, συμπεριλαμβανομένου και αυτών έναντι αντιγόνων του θυρεοειδούς, αναφέρεται από τις αρχές του δεύτερου τριμήνου και κορυφώνεται στο τρίτο τρίμηνο (Simister NE, 2003).

Παθολογική επίδραση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην κύηση

Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων σε ευθυρεοειδικές γυναίκες έχει συσχετισθεί με υπογονιμότητα, με αυξημένο κίνδυνο πρόωρων τοκετών ή / και θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό και με αυξημένο κίνδυνο αποβολών πρώτου τριμήνου (Abalovich M, et al., 2007). Πρόσφατα, μεγάλης κλίμακας επιδημιολογική έρευνα συνδύασε την τελευταία συσχέτιση με το ύψος της TSH (Benhadi N, et al., 2009). Επιπλέον, έχει υπολογιστεί ότι η ανίχνευση (screening) της θυρεοειδικής λειτουργίας σε στοχευμένη και όχι σε καθολική βάση θα είχε ως αποτέλεσμα να χαθούν περίπου το 1/3 των εγκύων με κλινικό ή υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Vaidya B, et al., 2007). Σε σχετική ανάλυση της σχέσης ωφέλειας / κόστους (Dosiou C, et al., 2008), συστήνεται η ανίχνευση σε καθολική βάση στην εγκυμοσύνη είτε μέσω TSH είτε μέσω anti-TPO, αν και τα ευρήματα

της παραπάνω μελέτης δεν τυγχάνουν καθολικής αποδοχής (Stagnaro-Green A and Schwartz A, 2008).

Αυτόματες αποβολές

Η αυτόματη αποβολή είναι η συχνότερη επιπλοκή της κύησης και ορίζεται ως αυτόματη απώλεια της κύησης, προτού το κύημα γίνει βιώσιμο. Οι αυτόματες αποβολές διακρίνονται σε δύο τύπους: τις υποτροπιάζουσες, που επιπλέκουν το 1%, περίπου, των κυήσεων και τις σποραδικές, με επίπτωση που φθάνει έως και το 50% (Rai R and Regan L, 2006). Ως υποτροπιάζουσες αυτόματες αποβολές θεωρούνται τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες απώλειες κύηματος, αν και ορισμένοι ερευνητές θεωρούν τις δύο διαδοχικές απώλειες ως όριο.

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση αυτόματων αποβολών θεωρούνται η ηλικία της μητέρας κατά τη σύλληψη και το προηγούμενο ιστορικό αναπαραγωγής (Nybo Andersen AM, *et al.*, 2000), ενώ έχουν αναφερθεί επιδημιολογικές συσχετίσεις με το κάπνισμα (Lindbohm ML, *et al.*, 2002) και την παχυσαρκία (Lashen H, *et al.*, 2004). Η ηλικία της μητέρας κατά τη σύλληψη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (ο κίνδυνος αυτόματης αποβολής αυξάνει απότομα από την ηλικία των 35 ετών). Αντίθετα, η πρώτη κύηση ή προηγούμενη φυσιολογική κύηση συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο αυτόματης αποβολής.

Για την παθογένεια των υποτροπιάζουσών αυτόματων αποβολών έχουν ενοχοποιηθεί γενετικές και ανατομικές ανωμαλίες, καθώς και ανοσολογικές, πηκτικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές. Οι γενετικές ανωμαλίες αναφέρονται σε ανευπλοειδίες του εμβρύου, με συχνότερη την τρισωμία, και εμφανίζονται πριν τη δέκατη εβδομάδα της κύησης (Stephenson MD, *et al.*, 2002). Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας αναφέρονται σε υψηλό ποσοστό στις γυναίκες με υποτροπιάζουσες αποβολές (Grimbizis GF, *et al.*, 2001). Όσον αφορά τις ανοσολογικές διαταραχές και τα αυτοάνοσα νοσήματα, η ύπαρξη του αντιφωσφολιπιδαιμικού συνδρόμου, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και ειδικά η παρουσία αντιφωσφολιπιδαιμικών αντισωμάτων έχουν συσχετιστεί επαρκώς με τις υποτροπιάζουσες αποβολές (Cervera R and Balasch J, 2008; Rai R

and Regan L, 2006). Η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης και ηπαρίνης φαίνεται αποτελεσματική για την πρόληψη των αυτόματων αποβολών σε γυναίκες με αντιφωσfolιπιδαιμικό σύνδρομο (Empson M, *et al.*, 2002), σε αντίθεση, ωστόσο, με τη χορήγηση ανοσοθεραπείας στις γυναίκες με ανεξήγητες υποτροπιάζουσες αποβολές (Porter TF, *et al.*, 2006). Από τις θρομβοφιλικές διαταραχές, η παρουσία κοινών μεταλλάξεων που αφορούν τους θρομβοφιλικούς παράγοντες Leiden V, προθρομβίνη και αναγωγή του μεθυλεν-τετραυδροφολλικού οξέος έχουν συσχετισθεί, επίσης, με υποτροπιάζουσες αποβολές (Kovalevsky G, *et al.*, 2004; Rey E, *et al.*, 2003). Τέλος, η ινσουλινοαντίσταση (Craig LB, *et al.*, 2002), οι διαταραχές της προλακτίνης (Garzia E, *et al.*, 2004) και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Rai R, *et al.*, 2000) έχουν συσχετισθεί μέσω αναδρομικών μελετών με αυτόματες αποβολές, ωστόσο, οι αναφερόμενες συσχετίσεις απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση.

4.2. Σκοπιμότητα.

Η παρούσα μελέτη έχει ως ερευνητικό στόχο τη διερεύνηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της συσχέτισης της παρουσίας των αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων με τον αυξημένο κίνδυνο αποβολών μέσω της εξέτασης του ρόλου των κατασταλτικών αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH-Rbab) ως αιτίου αποβολών πρώτου τριμήνου σε εγκύους με ΘΑΑ τύπου Hashimoto. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστες μελέτες με παρόμοιο ερευνητικό στόχο και καμία με τα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά της μελέτης που προτείνεται.

4.3. Σπουδαιότητα.

Παρ' ότι η συσχέτιση της ύπαρξης ΘΑΑ με αυξημένο κίνδυνο αποβολών πρώτου τριμήνου έχει επαρκώς τεκμηριωθεί, δε συμβαίνει το ίδιο για την παθοφυσιολογία της συσχέτισης αυτής, γεγονός που αντανάκλαται στην απουσία επιβεβαιωμένης και καθολικά αποδεκτής θεραπευτικής παρέμβασης, ώστε ο κίνδυνος να περιοριστεί.

Η ανεύρεση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των TSH-Rbab και των αυτόματων αποβολών πρώτου τριμήνου θα μπορούσε να έχει σημαντικές κλινικές προεκτάσεις, που αφορούν στην ανάγνωση των κυήσεων υψηλού κινδύνου και στη διαχείριση τους, αλλά και στην αποσαφήνιση της ετερογένειας των ενδείξεων

που αφορούν στη χορήγηση hCG ή προγεστερόνης (Haas DM and Ramsey PS, 2008) για την πρόληψη των αποβολών. Επίσης, θα μπορούσε να έχει και σημαντικές ερευνητικές προεκτάσεις, με αναφορές στην υπογονιμότητα που επιπλέκει τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και τη νόσο Graves, καθώς και στην αναφερόμενη αποτελεσματικότητα της χορήγησης LT₄ όσον αφορά την πρόληψη αποβολών στις γυναίκες με Hashimoto.

Τμήμα 3: Μεθοδολογία.

| |
|--|
| 5. Μεθοδολογία. |
| 5.1. Τύπος μελέτης. |
| Αναδρομική μελέτη παρατήρησης τύπου ασθενών – μαρτύρων (case - control) |
| 5.2. Δικαιολόγηση της επιλογής του τύπου της μελέτης, με αναφορά στους περιορισμούς που αυτή συνεπάγεται. |
| <p>Η διερεύνηση του ρόλου των TSH-Rbab στις αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου σε γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί μελέτη παρατήρησης, καθώς δεν προϋποθέτει παρέμβαση. Η επιλογή της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης τύπου ασθενών – μαρτύρων για τη διερεύνηση της πιθανής αιτιώδους συνάφειας της παρουσίας των TSH-Rbab (έκθεση, exposure) στις γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto με τις αυτόματες αποβολές (έκβαση, outcome), προκύπτει από τη συνεκτίμηση του επιπολασμού της έκβασης, της συχνότητας της έκθεσης και του εφικτού (feasibility) των διαδικασιών.</p> <p>Η προοπτική παρακολούθηση κοόρτης (cohort study) εγκύων γυναικών με ηλικία κύησης λίγων εβδομάδων με σκοπό τον εντοπισμό αυτών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto και την καταγραφή της έκβασής τους, θα επέτρεπε τη συλλογή έγκυρων πληροφοριών για το επίπεδο της έκθεσης, τον περιορισμό του σφάλματος στον καθορισμό της, τον άμεσο έλεγχο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων και την εκτίμηση της επίπτωσης της υπό μελέτη έκβασης. Ωστόσο, μια τέτοια μελέτη προϋποθέτει πολύ μεγάλο αριθμό δείγματος και συνεπάγεται μεγάλο κόστος. Η αναδρομική μελέτη τύπου κοόρτης, από την άλλη, δεν είναι εφικτή, καθώς δεν υφίσταται οργανωμένη βάση δεδομένων των κυήσεων με καταγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των εγκύων και των εκβάσεων.</p> <p>Αντίθετα, η επιλογή της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης τύπου ασθενών – μαρτύρων, αντί της προοπτικής ή αναδρομικής μελέτης τύπου κοόρτης, παρακάμπτει τις παραπάνω δυσκολίες, καθώς επιτρέπει την συλλογή επαρκούς μεγέθους δείγματος σε σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα, με χαμηλότερο προϋπολογισμό, σε βάρος, όμως μεθοδολογικών ζητημάτων και περιορισμών που ανακύπτουν, με κυρίαρχα το συστηματικά σφάλματα ανάκλησης (recall bias), επιλογής (selection bias) και πληροφορίας (information bias) και τον έλεγχο των</p> |

συγχυτικών παραγόντων (confounders). Συγκεκριμένα, το συστηματικό σφάλμα ανάκλησης (ή, καλύτερα, τύπου σφάλματος ανάκλησης) προκύπτει από την αδυναμία πιστοποίησης της έκθεσης (παρουσία TSH-Rbab) πριν την έκβαση (αυτόματη αποβολή). Το χρονικό διάστημα, μάλιστα, που μεσολαβεί από την έκβαση έως την «ανάκληση» της έκθεσης (προσδιορισμός των TSH-Rbab) ή / και η συστηματική διαφορά στο χρονικό διάστημα αυτό μεταξύ ασθενών και μαρτύρων προσδιορίζει σε μεγάλο βαθμό την εγκυρότητα των παρατηρήσεων. Το συστηματικό σφάλμα επιλογής στη μελέτη της ανίχνευσης του ρόλου των TSH-Rbab στις αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου σε γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto μπορεί να προκύψει από τη συστηματικότερη ανίχνευση της ΘΑΑ σε γυναίκες με αποβολές. Το συστηματικό σφάλμα πληροφορίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσταξινόμησης (misclassification) στην έκθεση (παρουσία ή απουσία TSH-Rbab), η έκταση της οποίας εξαρτάται από την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των TSH-Rbab (περισσότερες πληροφορίες στην υποενότητα που αφορά τις μετρήσεις). Τέλος, η επίδραση συγχυτικών μεταβλητών, παραγόντων δηλαδή που συσχετίζονται είτε με την έκβαση (παράγοντες ή / και νοσήματα που οδηγούν σε αποβολές), είτε με έκθεση (παράγοντες ή / και νοσήματα που συσχετίζονται με την παρουσία των TSH-Rbab) πιθανόν να οδηγεί σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση των μετρούμενων συσχετίσεων, ιδιαίτερα όταν δεν κατανέμονται ομοιόμορφα στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων.

Ο ορθός σχεδιασμός της μελέτης ασθενών – μαρτύρων είναι απαραίτητος για τον περιορισμό της επίδρασης των παραπάνω σφαλμάτων και συγχυτικών παραγόντων στο ελάχιστο. Αυτός περιλαμβάνει αυστηρή επιλογή των ασθενών και μαρτύρων με συγκεκριμένα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, επιλογή μαρτύρων στη βάση προκαθορισμένων χαρακτηριστικών των ασθενών (matching), διαστρωμάτωση (stratification) και αναλύσεις υπο-ομάδας (subgroup analyses), οι λεπτομέρειες των οποίων περιγράφονται στη συνέχεια.

5.3. Τόπος διεξαγωγής μελέτης.

Η μελέτη πρόκειται να πραγματοποιηθεί στην Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) του Γενικού Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης, σε συνεργασία με το

| |
|--|
| <p>Ενδοκρινολογικό Τμήμα της Α' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ του Γενικού Νοσοκομείου «ΑΧΕΠΑ» και της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο». Θα συμπεριλάβει γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, οι οποίες παρακολουθούνται στα τακτικά Μαιευτικά – Γυναικολογικά εξωτερικά ιατρεία (ΕΙ), τα ΕΙ Ενδοκρινολογίας της Αναπαραγωγής και Μεταβολικών Επιπλοκών της Κύησης, καθώς και τα Γενικά Ενδοκρινολογικά ΕΙ των παραπάνω νοσοκομείων.</p> |
| <p>5.4. Ομάδα μελέτης. <i>Κύριος ερευνητής, επιπρόσθετοι ερευνητές.</i></p> |
| <p>Η κύρια ομάδα μελέτης θα συγκροτηθεί από την τριμελή επιτροπή και τον υποψήφιο διδάκτορα, με την προσθήκη ερευνητών από τα συνεργαζόμενα Νοσοκομεία.</p> |
| <p>5.5. Ποια θα είναι η συμβολή του υποψηφίου στην εκπόνηση της διατριβής;</p> |
| <p>Ο ρόλος του υποψηφίου περιλαμβάνει τη στρατολόγηση των ασθενών και των μαρτύρων, το συντονισμό των συνεργαζόμενων τμημάτων, τη λήψη ιστορικού και τη διενέργεια αιμοληψιών, τη συλλογή και καταχώρηση των αποτελεσμάτων, τη στατιστική τους επεξεργασία και τη συγγραφή της διδακτορικής διατριβής και των σχετικών δημοσιεύσεων.</p> |
| <p>5.6. Κριτήρια επιλογής του προς μελέτη πληθυσμού.</p> |
| <p>Υποψήφιος προς ένταξη στη μελέτη είναι το σύνολο των ασθενών με θυρεοειδική αυτοανοσία που παρακολουθούνται στην Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ και τα παραπάνω συνεργαζόμενα τμήματα. Ως ΘΑΑ θα θεωρηθεί η παρουσία anti-TPO ή / και anti-Tg, σε συνδυασμό με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα TSH πριν την έναρξη της θεραπείας.</p> <p>Ως κριτήρια εισόδου για τις ασθενείς (cases), θεωρούνται τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • δύο ή περισσότερες διαδοχικές αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου, σε κυήσεις με αυτόματη σύλληψη και ηλικία σύλληψης έως 35 ετών • διάγνωση ΘΑΑ σε χρονική στιγμή προγενέστερη των αποβολών ή το αργότερο ένα έτος μετά από αυτές • ηλικία έως 45 ετών <p>Ως κριτήρια αποκλεισμού για τις ασθενείς (cases) ορίζονται τα ακόλουθα:</p> |

- ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT), πνευμονικής εμβολής, αγωγής με ηπαρίνη, ασπιρίνη
- διεγνωσμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες κυήματος
- διαγνωσμένη νόσος Graves ή τοξική βρογχοκήλη
- νόσημα συνδετικού ιστού υπό αγωγή
- κλινικός υποθυρεοειδισμός κατά ή αμέσως μετά κύηση που οδήγησε σε αποβολή
- διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο ή συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- διαγνωσμένες ανατομικές ή μορφολογικές ανωμαλίες μήτρας της
- ιστορικό έκτοπων κυήσεων
- ιστορικό επεμβάσεων στην πύελο ή αμβλώσεων σε χρονική στιγμή προγενέστερη των αποβολών
- ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς
- σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή
- ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ
- χρήση κορτικοστεροειδών κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα (τρεις μήνες).

Ως κριτήρια εισόδου για τις μάρτυρες (controls), θεωρούνται τα ακόλουθα:

- ιστορικό φυσιολογικών κυήσεων (τουλάχιστον μία), χωρίς ιστορικό αυτόματων αποβολών με ηλικία σύλληψης έως 35 ετών
- διάγνωση ΘΑΑ σε χρονική στιγμή προγενέστερη των κυήσεων ή το αργότερο ένα έτος μετά από αυτές
- ηλικία έως 45 ετών

Ως κριτήριο αποκλεισμού για τις μάρτυρες, ορίζεται η διάγνωση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε χρονική στιγμή μεταγενέστερη του ενός έτους από τον τελευταίο φυσιολογικό τοκετό και η ατοκία.

Οι μάρτυρες θα επιλεγούν με τη διαδικασία του matching στην ηλικία σύλληψης και στην αγωγή με LT₄ κατά την κύηση. Συγκεκριμένα, για κάθε μία γυναίκα στην ομάδα ασθενών, θα επιλεγεί μία μάρτυρας με ηλικία σύλληψης κατά την

τελευταία φυσιολογική κύηση αντίστοιχη (με απόκλιση ενός έτους) αυτής της τελευταίας αποβολής της ασθενούς. Αντίστοιχα, η μάρτυρας πρέπει να βρισκόταν ή όχι σε αγωγή με LT₄ κατά την κύηση, ανάλογα με το εάν βρισκόταν ή όχι σε αγωγή η ασθενής κατά την κύηση που κατέληξε σε αποβολή. Ως βέλτιστη αναλογία ασθενών / μαρτύρων, θεωρείται η αναλογία 1 : 1.

5.7. Περιγραφή της παρέμβασης.

(Εφαρμόζεται σε μελέτες παρέμβασης).

-

5.8. Περιγραφή των μετρούμενων παραμέτρων.

Για κάθε γυναίκα που θα ενταχθεί στη μελέτη, θα καταγραφεί το λεπτομερές γυναικολογικό, μαιευτικό, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό της.

Για τις γυναίκες της ομάδας των ασθενών θα καταγραφούν:

- αριθμός και οι ηλικίες σύλληψης των κυήσεων που οδήγησαν σε αποβολή πρώτου τριμήνου
- αριθμός και οι ηλικίες σύλληψης των φυσιολογικών κυήσεων (εφόσον υπάρχουν)
- τυχούσες επιπλοκές των κυήσεων
- η ηλικία διάγνωσης της ΘΑΑ
- η ηλικία κατά την έναρξη της αγωγής με LT₄ (εφόσον υπάρχει)
- το κάπνισμα
- ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) κατά τη διάρκεια των κυήσεων
- αναφορά στο σύνολο των κριτηρίων αποκλεισμού

Για τις γυναίκες της ομάδας των μαρτύρων θα καταγραφούν:

- αριθμός και οι ηλικίες σύλληψης των φυσιολογικών κυήσεων
- τυχούσες επιπλοκές των κυήσεων
- η ηλικία διάγνωσης της ΘΑΑ
- η ηλικία κατά την έναρξη της αγωγής με LT₄ (εφόσον υπάρχει)
- το κάπνισμα
- ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) κατά τη διάρκεια των κυήσεων

Κάθε γυναίκα που θα ενταχθεί στη μελέτη θα υποβληθεί, κατά τη στρατολόγηση,

σε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των τίτλων των TSH-Rbab, anti-TPO και anti-Tg. Μετά από άμεση φυγοκέντρηση, ο ορός θα καταψυχθεί στους -20 °C και θα αποθηκευτεί.

5.9. Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης που θα χρησιμοποιηθούν.

Οι μετρήσεις των TSH-Rbab, anti-TPO και anti-Tg θα πραγματοποιηθούν με εμπορικά εργαστηριακά αντιδραστήρια που χρησιμοποιούν ραδιοανοσολογικές μεθόδους (RIA). Η ανάλυση των δειγμάτων θα πραγματοποιηθεί σε δύο χρόνους. Αρχικά, θα αναλυθούν τα αποτελέσματα των πρώτων είκοσι γυναικών που θα ενταχθούν στη μελέτη με σκοπό το τελικό προσδιορισμό του μεγέθους του δείγματος. Αμέσως μετά την ολοκλήρωση της στρατολόγησης θα αναλυθεί, ταυτόχρονα, το σύνολο των δειγμάτων.

5.10. Αποτελέσματα έκβασης.

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα.

Πρωτεύον αποτέλεσμα

- η σύγκριση του τίτλου των TSH-Rbab μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων

Δευτερεύον αποτέλεσμα

- η συσχέτιση της εμφάνισης αυτόματων αποβολών με την παρουσία ή μη των TSH-Rbab
- η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων των TSH-Rbab με την πιθανότητα εμφάνισης αυτόματης αποβολής

5.11. Προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων.

Οι αναλύσεις υποομάδων που θα πραγματοποιηθούν (με τα παραπάνω πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα) είναι οι ακόλουθες:

- ανάλυση υπο-ομάδας υποτροπιαζουσών αυτόματων αποβολών, που θα προκύψει μετά τον αποκλεισμό από την ομάδα ασθενών (cases group) των γυναικών με σποραδικές και όχι διαδοχικές αυτόματες αποβολές
- ανάλυση υπο-ομάδας «σχετικά ασφαλούς έκθεσης», μετά τον αποκλεισμό των γυναικών, στις οποίες η τελευταία κύηση ή αυτόματη αποβολή καταγράφεται σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών από τη στιγμή της αιμοληψίας
- ανάλυση υπο-ομάδων «θεραπείας», που θα προκύψουν από την κατηγοριοποίηση των γυναικών ανάλογα με το εάν έπαιρναν αγωγή

| |
|--|
| υποκατάστασης με LT ₄ ή όχι, κατά τη κύηση ή την αποβολή |
| 5.12. Πώς θα γίνει η καταγραφή των δεδομένων και από ποιόν; |
| Από τον υποψήφιο διδάκτορα και τους συνεργάτες ερευνητές σε φύλλο επεξεργασίας δεδομένων (Microsoft Excel). |
| 5.13. Υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής; |
| Θα κατατεθεί σχετική αίτηση. |
| 5.14. Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα εφαρμοσθούν για την εκτίμηση των πρωτεύοντων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων έκβασης. |
| <p>Για το πρωτεύον αποτέλεσμα, που αφορά ποσοτική μεταβλητή, θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία Students's t-test ανεξάρτητων δειγμάτων (Independent Samples T test), στην περίπτωση που τα δεδομένα είναι κανονικά κατανομημένα. Σε αντίθετη περίπτωση, θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία U test κατά Mann-Whitney (Mann-Whitney U test).</p> <p>Για το δευτερεύον αποτέλεσμα που αφορά συσχέτιση της εμφάνισης αυτόματων αποβολών με την παρουσία ή μη των TSH-Rbab, θα χρησιμοποιηθεί το λογιστικής μοντέλο (logistic regression), με το σχετικό κίνδυνο να εκφράζεται ως πηλίκο του λόγου πιθανοτήτων (odds ratio) και διάστημα εμπιστοσύνης. Εξαρτημένες μεταβλητές θα είναι η παρουσία ή μη των TSH-Rbab και η ηλικία σύλληψης της τελευταίας κύησης, ενώ ανεξάρτητη η εμφάνιση ή μη αυτόματης αποβολής. Για το δευτερεύον αποτέλεσμα που αφορά διερεύνηση της συσχέτισης του ύψους των TSH-Rbab με την εμφάνιση αυτόματης αποβολής, θα χρησιμοποιηθεί επίσης μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression). Εξαρτημένες μεταβλητές θα είναι ο τίτλος των TSH-Rbab και η ηλικία σύλληψης της τελευταίας κύησης, ενώ ανεξάρτητη η ύπαρξη ή μη της αυτόματης αποβολής.</p> <p>Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 17.0.</p> |
| 5.15. Τεκμηρίωση καταλληλότητας των στατιστικών δοκιμασιών που θα χρησιμοποιηθούν. |
| Η καταλληλότητα των στατιστικών δοκιμασιών εξασφαλίζεται από την ορθή διάκριση τους σε ποσοτικές ή διχοτομικές και τον έλεγχο της κανονικότητας με τη βοήθεια των δοκιμασιών Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilk (για παρατηρήσεις |

κάτω από 50) για την επιλογή παραμετρικής ή μη παραμετρικής ανάλυσης. Για την ορθή ανάλυση των αποτελεσμάτων της σύγκρισης μέσω όρων ποσοτικών μεταβλητών, θα προηγηθεί έλεγχος των διακυμάνσεων με τη δοκιμασία κατά Levene (Levene's test for equality of Variances).

5.16. Υπολογισμός μεγέθους δείγματος.

Η παραπάνω μελέτη είναι πρωτότυπη, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση του μεγέθους δείγματος που θα επιτρέψει την ανίχνευση μιας πιθανής διαφοράς, εφόσον υπάρχει, με την απαραίτητη ισχύ. Θα οριστεί, συμβατικά, ως αρχικό μέγεθος δείγματος 100 γυναικών (50 ασθενείς και 50 μάρτυρες), με το τελικό μέγεθος δείγματος να προσδιορίζεται, ανάλογα με τα ευρήματα της πιλοτικής ανάλυσης των αυτοαντισωμάτων TSH-Rbab στις πρώτες είκοσι γυναίκες.

Τμήμα 4: Δυνατότητες πραγματοποίησης.

| |
|--|
| <p>6. Δυνατότητα πραγματοποίησης της υπό εκπόνηση διατριβής</p> |
| <p>6.1. Προβλεπόμενος χρόνος εκπόνησης της διατριβής με βάση τον διαθέσιμο αριθμό περιστατικών.</p> |
| <p>Με βάση τον αριθμό των γυναικών με ΘΑΑ και των γυναικών με ιστορικό αποβολών που παρακολουθούνται στην Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ και στα συνεργαζόμενα τμήματα, η ανίχνευση των πιθανά επιλέξιμων για τη μελέτη γυναικών θα πραγματοποιηθεί εντός τριών μηνών. Η τελική επιλογή των γυναικών που ικανοποιούν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη μέχρι τη στρατολόγηση της τελευταίας γυναίκας αναμένεται να διαρκέσει 12 μήνες. Επιτρέποντας μια απόκλιση 15%, που αφορά στη διαδικασία της πιλοτικής ανάλυσης, απαιτούνται 18 μήνες για την ολοκλήρωση του βασικού τμήματος της μελέτης. Η διενέργεια των μετρήσεων υπολογίζεται να ολοκληρωθεί σε ένα μήνα, η ανάλυση, στατιστική επεξεργασία και επαλήθευση των αποτελεσμάτων στους επόμενους πέντε μήνες και η συγγραφή της διατριβής και των δημοσιεύσεων σε δώδεκα μήνες. Συνολικά, ο προβλεπόμενος χρόνος εκπόνησης της διατριβής υπολογίζεται σε 36 μήνες.</p> |
| <p>6.2. Αναλυτικό χρονοδιάγραμμα ολοκλήρωσης της διατριβής.</p> |
| <p>Το βασικό τμήμα της μελέτης (στρατολόγηση, βασικές αιμοληψίες, πιλοτική ανάλυση) αναμένεται να ολοκληρωθεί σε 18 μήνες. Το στάδιο των μετρήσεων, της επεξεργασίας, ανάλυσης και επαλήθευσης των αποτελεσμάτων αναμένεται να διαρκέσει έξι μήνες, ενώ το τελικό στάδιο της συγγραφής της διατριβής και των δημοσιεύσεων δώδεκα μήνες.</p> |
| <p>6.3. Χρηματοδότηση που απαιτείται και πηγή αυτής.</p> |
| <p>Παράλληλα με τη ολοκλήρωση συλλογής των δειγμάτων, θα γίνει προσπάθεια για ανεύρεση των απαιτούμενων αντιδραστηρίων είτε μέσω κάποιας φαρμακευτικής εταιρίας που δραστηριοποιείται στο χώρο του σακχαρώδη διαβήτη, είτε μέσω διεκδίκησης υποτροφίας από Ιατρική Εταιρία (Μαιευτική-Γυναικολογική Εταιρία, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία), είτε μέσω του προγράμματος υποτροφιών «Ηρακλειτος ΙΙ», που εντάσσεται στο επιχειρησιακό πρόγραμμα «Εκπαίδευση & δια βίου Μάθηση» του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων.</p> |

Τμήμα 5: Στρατηγική δημοσιεύσεων και βιβλιογραφία.

7. Δημοσιεύσεις που θα προκύψουν από το ερευνητικό έργο που θα αναληφθεί.

Πριν το πέρας της μελέτης αναμένεται να υπάρξουν δημοσιεύσεις (ερευνητικές υποθέσεις, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις), παράλληλα με τη συγγραφή του γενικού μέρους.

Με το πέρας της συλλογής των δεδομένων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων, και παράλληλα με τη συγγραφή του ειδικού μέρους, η κύρια μελέτη θα υποβληθεί σε έγκυρο ξενόγλωσσο περιοδικό με επιτροπή κριτών (peer review) και αντικείμενο την κλινική Ενδοκρινολογία ή την Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής.

8. Βιβλιογραφία

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ and Stagnaro-Green A (2007) *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab*, 92(8 Suppl); S1-47.
- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM and Nisula BC (1995) *A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab*, 80(1); 276-279.
- Ascoli M, Fanelli F and Segaloff DL (2002) *The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. Endocr Rev*, 23(2); 141-174.
- Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J, Vrijkotte T and Bonse G (2009) *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol*, Epub ahead of print
- Biondi B and Cooper DS (2008) *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev*, 29(1); 76-131.
- Bonomi M, Busnelli M, Persani L, Vassart G and Costagliola S (2006) *Structural differences in the hinge region of the glycoprotein hormone receptors: evidence from the sulfated tyrosine residues. Mol Endocrinol*, 20(12); 3351-3363.
- Cervera R and Balasch J (2008) *Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. Hum Reprod Update*, 14(4); 359-366.

- Chan SY, Vasilopoulou E and Kilby MD (2009) *The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus*. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, 5(1); 45-54.
- Craig LB, Ke RW and Kutteh WH (2002) *Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss*. **Fertil Steril**, 78(3); 487-490.
- Dosiou C, Sanders GD, Araki SS and Crapo LM (2008) *Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis*. **Eur J Endocrinol**, 158(6); 841-851.
- Empson M, Lassere M, Craig JC and Scott JR (2002) *Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials*. **Obstet Gynecol**, 99(1); 135-144.
- Garzia E, Borgato S, Cozzi V, Doi P, Bulfamante G, Persani L and Cetin I (2004) *Lack of expression of endometrial prolactin in early implantation failure: a pilot study*. **Hum Reprod**, 19(8); 1911-1916.
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN and Devroey P (2001) *Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results*. **Hum Reprod Update**, 7(2); 161-174.
- Haas DM and Ramsey PS (2008) *Progestogen for preventing miscarriage*. **Cochrane Database Syst Rev**, 2); CD003511.
- Hershman JM (2004) *Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid*. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 18(2); 249-265.
- Hershman JM (2008) *The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy*. **J Clin Endocrinol Metab**, 93(9); 3305-3306.
- Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y and Amino N (1997) *Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth*. **Obstet Gynecol**, 90(3); 364-369.
- Imaizumi M, Pritsker A, Unger P and Davies TF (2002) *Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum*. **Endocrinology**, 143(1); 247-253.
- Kleinau G and Krause G (2009) *Thyrotropin- and Homologous Glycoprotein Hormone Receptors: Structural and Functional Aspects of Extracellular*

Signaling Mechanisms. Endocr Rev, Epub ahead of print

- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD and Barnhart KT (2004) *Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Arch Intern Med, 164(5); 558-563.*
- Lashen H, Fear K and Sturdee DW (2004) *Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Hum Reprod, 19(7); 1644-1646.*
- Lindbohm ML, Sallmen M and Taskinen H (2002) *Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. Scand J Work Environ Health, 28 Suppl 2(84-96).*
- Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJ, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR and Shoenfeld Y (2003) *The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. Hum Reprod, 18(5); 1094-1099.*
- Mestman JH (2004) *Hyperthyroidism in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 18(2); 267-288.*
- Muller AF, Drexhage HA and Berghout A (2001) *Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev, 22(5); 605-630.*
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D and Hassan H (2006) *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab, 91(7); 2587-2591.*
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J and Melbye M (2000) *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ, 320(7251); 1708-1712.*
- Pearce EN, Farwell AP and Braverman LE (2003) *Thyroiditis. N Engl J Med, 348(26); 2646-2655.*
- Poppe K and Glinde D (2003) *Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update, 9(2); 149-161.*
- Poppe K, Velkeniers B and Glinde D (2008) *The role of thyroid autoimmunity*

- in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(7); 394-405.
- Porter TF, LaCoursiere Y and Scott JR (2006) *Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev*, 2); CD000112.
 - Prummel MF and Wiersinga WM (2004) *Thyroid autoimmunity and miscarriage. Eur J Endocrinol*, 150(6); 751-755.
 - Rai R, Backos M, Rushworth F and Regan L (2000) *Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. Hum Reprod*, 15(3); 612-615.
 - Rai R and Regan L (2006) *Recurrent miscarriage. Lancet*, 368(9535); 601-611.
 - Rapoport B and McLachlan SM (2008) *Whither TSH receptor blocking antibodies in the treatment of Graves' disease? Thyroid*, 18(7); 695-696.
 - Rey E, Kahn SR, David M and Shrier I (2003) *Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet*, 361(9361); 901-908.
 - Simister NE (2003) *Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine*, 21(24); 3365-3369.
 - Smith BR, Sanders J and Furmaniak J (2007) *TSH receptor antibodies. Thyroid*, 17(10); 923-938.
 - Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M and Davies TF (1990) *Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA*, 264(11); 1422-1425.
 - Stagnaro-Green A and Schwartz A (2008) *Is universal screening for thyroid disease in pregnancy a cost-effective strategy? Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(11); 598-599.
 - Stephenson MD, Awartani KA and Robinson WP (2002) *Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod*, 17(2); 446-451.
 - Szekeres-Bartho J and Balasch J (2008) *Progestagen therapy for recurrent miscarriage. Hum Reprod Update*, 14(1); 27-35.
 - Tomer Y and Davies TF (2003) *Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocr Rev*, 24(5); 694-717.
 - Tonacchera M, Ferrarini E, Dimida A, Agretti P, De Marco G, De Servi M, Chiovato L, Cetani F, Vitti P and Pinchera A (2004) *TSH receptor antibodies*

do not alter the function of gonadotropin receptors stably expressed in eukaryotic cells. Eur J Endocrinol, 150(3); 381-387.

- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S and Bilous R (2007) *Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab*, 92(1); 203-207.
- Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, Shirayoshi Y, Yamamoto Y, Miake J, Ohkura T, Akama T, Igawa O, Shigemasa C, Kamiyo K, Ikuyama S, Caturegli P and Suzuki K (2009) *Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab*, 94(2); 442-448.