

# Θρομβοφιλία στην κύηση: Διερεύνηση των επιπτώσεων της στη μητέρα και στο έμβryo

Thrombophilia in pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes

Authors: Δουρουκλάκη Π.<sup>1</sup>, Χατζηγεωργίου Ε.<sup>2</sup>

1. Φοιτήτρια Νοσηλευτικής Σχολής Επιστημών Υγείας Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

2. SRN, SCM, BSc (Hons), MSc, PhD Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η θρομβοφιλία αποτελεί μια σημαντική αιματολογική διαταραχή που ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την πορεία της κύησης, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές στη μητέρα και στο έμβryo. Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ θρομβοφιλίας και δυσμενών αναπαραγωγικών εκβάσεων αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη μαιευτική και τη σύγχρονη προγεννητική φροντίδα.

**Σκοπός:** Σκοπός ήταν η συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης επιστημονικής βιβλιογραφίας, με στόχο την αποτίμηση των επιπτώσεων της θρομβοφιλίας στη μητέρα και στο έμβryo, την καταγραφή της γενετικής ποικιλομορφίας, την αξιολόγηση των αναπαραγωγικών και ψυχολογικών επιπτώσεων στις γυναίκες, και την ανάδειξη ερευνητικών και διαγνωστικών αβεβαιοτήτων.

**Υλικό και Μέθοδος:** Η μεθοδολογία περιλάμβανε συστηματική αναζήτηση άρθρων στις βάσεις PubMed, Embase, Google Scholar και CINAHL, κατά την περίοδο 2019–2024, με τη χρήση λέξεων-κλειδίων όπως “thrombophilia”, “recurrent pregnancy loss”, “miscarriage”, “preeclampsia”.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης ανέδειξαν ότι η θρομβοφιλία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αποβολών, προεκλαμψίας, IUGR και άλλων επιπλοκών κύησης. Εντοπίστηκαν συχνές γενετικές μεταλλάξεις. Αρκετές μελέτες ανέδειξαν αυξημένα ποσοστά θρομβοφιλίας σε γυναίκες με αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης και σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις. Διαπιστώθηκε στα αποτελέσματα αδυναμία γενίκευσης.

**Συμπεράσματα:** Η θρομβοφιλία αποτελεί έναν παράγοντα που χρήζει προσεκτικής διερεύνησης στην κύηση, επηρεάζει σημαντικά την έκβασή της. Η συστηματική αξιολόγηση και εξατομικευμένη προσέγγιση είναι κρίσιμες, απαιτούνται περαιτέρω ποιοτικές και πολυκεντρικές μελέτες υψηλής μεθοδολογικής αξίας.

**Λέξεις-κλειδιά:** Θρομβοφιλία, επιπλοκές, αποβολές, προεκλαμψία

## Abstract

**Introduction:** Thrombophilia is a hematological disorder that may significantly affect pregnancy outcomes, posing risks for both mother and fetus. This systematic review aims to investigate the impact of thrombophilia during pregnancy, examine associated genetic mutations, evaluate reproductive and psychological consequences in affected women, and identify existing diagnostic controversies and research gaps.

**Material and Method:** A systematic literature search was conducted in PubMed, Embase, Google Scholar and CINAHL databases for the period 2019–2024 using keywords such as “thrombophilia”, “recurrent pregnancy loss”, “miscarriage”, “preeclampsia”. A total of 15 original research articles that met the inclusion criteria were selected for analysis.

**Results:** The review showed that thrombophilia is associated with increased rates of miscarriage, preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), and other obstetric complications. Common genetic mutations identified included FVL, G20210A, and MTHFR. Several studies found a high prevalence of thrombophilia in women experiencing repeated IVF failure and psychological distress related to pregnancy loss. However, notable variability across studies was observed, as well as methodological limitations and geographic concentration of studies primarily in Eastern European countries, limiting generalizability.

**Conclusions:** Thrombophilia represents a critical factor in pregnancy outcomes and requires individualized assessment and targeted intervention. Despite existing therapeutic options, further high-quality multicenter research is essential to enhance understanding and clinical management of thrombophilia during pregnancy.

**Keywords:** Thrombophilia, pregnancy, complications, miscarriage, preeclampsia

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ομαλή έκβαση της κύησης αποτελεί έναν από τους βασικούς στόχους της προγεννητικής φροντίδας, η εγκυμοσύνη εξακολουθεί να συνοδεύεται από σημαντικούς κινδύνους για τη μητέρα και το έμβryo. Ανάμεσα στους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για δυσμενείς εκβάσεις, συγκαταλέγεται η θρομβοφιλία, μια διαταραχή που αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και ενδέχεται να επιβαρύνει την κυκλοφορία του πλακούντα (Samfireag et al., 2023). Η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η θρομβοφιλία σχετίζεται με επιπλοκές όπως οι επαναλαμβανόμενες αποβολές (επανελημμένες αποβολές καταγράφηκαν σε ποσοστά 27% έως 53% ανάλογα με τον τύπο θρομβοφιλίας) (Nassour et al., 2020; Manuel et al., 2020), η προεκλαμψία, η οποία εμφανίζεται έως και στο 20% των γυναικών με κληρονομική ή μικτή θρομβοφιλία (Voicu et al., 2020), η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR) και η αποκόλληση πλακούντα (Borsi et al., 2024; lordache et al., 2022). Υψηλά ποσοστά θρομβοφιλικών μεταλλάξεων έχουν καταγραφεί σε γυναίκες με ιστορικό αποτυχημένης εξωσωματικής γονιμοποίησης έως και 49% των γυναικών με IVF αποτυχίες παρουσίαζαν FVL ή G20210A (Wysocka et al., 2023). Η εμπειρία μιας ανεπιτυχούς εγκυμοσύνης ενδέχεται να προκαλέσει σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση στις γυναίκες, επηρεάζοντας τη συνολική ποιότητα ζωής τους, με καταγεγραμμένα αυξημένα επίπεδα άγχους και συναισθηματικής αστάθειας (Nitu et al., 2023). Η θρομβοφιλία αποτελεί μια σύνθετη κατάσταση που εμπλέκει γενετικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, η ακριβής συσχέτισή της με τις μαιευτικές και αναπαραγωγικές επιπλοκές παραμένει αντικείμενο επιστημονικής διαφωνίας. Η ετερογένεια των μελετών, η ασυμφωνία στις διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές και η αμφισβήτηση της προγνωστικής αξίας συγκεκριμένων μεταλλάξεων ενισχύουν την ανάγκη για μια συστηματική αποτίμηση των διαθέσιμων δεδομένων (Arias et al., 2019; Sayal and Beksac, 2024; Kironakon et al., 2024). Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας πενταετίας, έχει στόχο τη διερεύνηση των επιπτώσεων της θρομβοφιλίας στη μητέρα και στο έμβryo. Ειδικότερα, εξετάζονται οι κύριες επιπλοκές της κύησης που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία, η γενετική ποικιλομορφία των γυναικών που τη φέρουν, η επίδρασή της στη γονιμότητα και την ψυχική υγεία, και τα ερευνητικά κενά που προκύπτουν με τη διάγνωση και θεραπεία της.

### 1.1 Η Θρομβοφιλία στην εγκυμοσύνη: Παθοφυσιολογία, Αιμόσταση και Επιπτώσεις

Η θρομβοφιλία αποτελεί μια διαταραχή της αιμόστασης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβων εντός των αγγείων, είτε φλεβικών είτε αρτηριακών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η θρομβοφιλία ορίζεται ως μια συγγενής ή επίκτητη κατάσταση υπερπηκτικότητας που αυξάνει τον κίνδυνο ενδοαγγειακής θρόμβωσης (WHO, 2011). Αν και πολλές φορές παραμένει ασυμπτωματική, κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να καταστεί επικίνδυνη λόγω της φυσιολογικής υπερπηκτικής κατάστασης στην οποία εισέρχεται ο γυναικείος οργανισμός (Samfireag et al., 2023). Η συνύπαρξη της φυσιολογικής προσαρμογής της κύησης με μια υποκειμένη θρομβο-φιλική διαταραχή δημιουργεί ένα προφίλ σημαντικά αυξημένου κινδύνου για μαιευτικές επιπλοκές (lordache et al., 2022; Voicu et al., 2020). Η φυσιολογική αιμόσταση αποτελεί έναν αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού που επιτρέπει την πρόληψη αιμορραγιών και περιλαμβάνει τρία βασικά στάδια: την αγγειοσύσπαση, την πρωτογενή αιμόσταση (σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου)

και τη δευτερογενή αιμόσταση (ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και δημιουργία ινώδους). Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την ινωδύλωση, τη διάλυση του θρόμβου όταν πλέον δεν είναι απαραίτητος (Samfireag et al., 2023). Κατά την κύηση, η αιμόσταση μεταβάλλεται με τέτοιο τρόπο ώστε να αυξάνεται η πηκτικότητα του αίματος, ως φυσική προσαρμογή για την πρόληψη αιμορραγίας κατά τον τοκετό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης των παραγόντων πήξης (π.χ. VII, VIII, X, ινωδογόνο), της μείωσης φυσικών αντιπηκτικών όπως η πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη, και της αναστολής της ινωδύλωσης (Wingeyer et al., 2019). Όταν σε αυτή την υπερπηκτική προσαρμογή προστεθεί μια γενετικά ή επίκτητη καθορισμένη θρομβοφιλία, δημιουργείται παθολογική υπερπήξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θρομβώσεις του πλακούντα και δυσλειτουργία της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας (Samfireag et al., 2023). Η θρομβοφιλία ταξινομείται σε κληρονομική και επίκτητη. Οι πιο συχνές κληρονομικές μορφές περιλαμβάνουν τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, που προκαλεί αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, που αυξάνει την παραγωγή προθρομβίνης και προάγει την πήξη, και τη μετάλλαξη C677T του ενζύμου MTHFR, η οποία σχετίζεται με υπερομοκυστεϊναιμία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Sayal and Beksac, 2024; Mokhtari et al., 2020; Borsi et al., 2024). Έχουν συσχετιστεί πολυμορφισμοί του γονιδίου του PAI-1, του παράγοντα XIII και της γλυκοπρωτεΐνης Ia (Voicu et al., 2020, Manuel et al., 2020). Στις επίκτητες μορφές, κυρίαρχη θέση κατέχει το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS), μια αυτοάνοση κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία παθογόνων αντισωμάτων όπως τα αντικαρδιολιπινικά, τα anti-β2GPI και το lupus anticoagulant (Arias et al., 2019; Kironakon et al., 2024). Οι επιπτώσεις της θρομβοφιλίας στην κύηση είναι πολλαπλές και σοβαρές. Περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες αποβολές, κυρίως στο πρώτο τρίμηνο (σε περιπτώσεις κληρονομικής θρομβοφιλίας) ή στο δεύτερο τρίμηνο (συχνότερα σε APS), ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR), σοβαρή προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, αποκόλληση πλακούντα και ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου (lordache et al., 2022; Samfireag et al., 2023; Borsi et al., 2024). Η πλακουντιακή δυσλειτουργία λόγω μικροθρομβώσεων μειώνει την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβryo, επηρεάζοντας την ανάπτυξή του και αυξάνοντας τη νεογνική νοσηρότητα. Ορισμένες μελέτες έχουν μάλιστα συσχετίσει την υποξία από θρομβοφιλία με αυξημένο κίνδυνο για μεταγεννητικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Sayal and Beksac, 2024), αν και τα δεδομένα παραμένουν ασαφή. Η διαγνωστική προσέγγιση της θρομβοφιλίας στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει τον έλεγχο τόσο γενετικών όσο και επίκτητων παραγόντων. Στον μοριακό έλεγχο ανήκουν οι εξετάσεις για τις μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden, της προθρομβίνης G20210A, του MTHFR και άλλων πολυμορφισμών (Wysocka et al., 2023). Οι ανοσολογικές και αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση πρωτεϊνών C και S, της αντιθρομβίνης III, την ανίχνευση D-dimers και του anti-Xa, και τον προσδιορισμό των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (Kironakon et al., 2024; Samfireag et al., 2023). Ο έλεγχος δεν συνιστάται σε όλες τις έγκυες, αλλά περιορίζεται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως εκείνες με ιστορικό αποβολών, προεκλαμψίας, IUGR ή θρομβώσεων.

### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει ποιες είναι οι επιπτώσεις της θρομβοφιλίας κατά την

κύηση τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο και το πως επηρεάζονται από αυτές.

#### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές του PRISMA. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις PubMed, Embase, CINAHL και Google Scholar για τη χρονική περίοδο 2019–2024. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “thrombophilia”, “recurrent pregnancy loss”, “preeclampsia”, “IUGR”, “IVF”, σε συνδυασμό με τους τελεστές AND/OR.

Κριτήρια εισόδου

- Οι μελέτες να είναι σε αγγλική γλώσσα
- Να παρατίθενται σε πλήρες κείμενο
- Να έχουν διεξαχθεί τα τελευταία πέντε χρόνια
- Να αναφέρονται σε έγκυες γυναίκες με θρομβοφιλία που αντιμετωπίζουν τις επιπτώσεις της

Κριτήρια αποκλεισμού

- Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις
- Διπλές μελέτες
- Μελέτες που δεν εστίαζαν στη θρομβοφιλία και στις επιπτώσεις της στη μητέρα και στο έμβρυο

Η κριτική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με το εργαλείο CASP (Critical Appraisal Skills Programme). Τα περισσότερα άρθρα ήταν μέσης προς υψηλής ποιότητας, με περιορισμούς κυρίως στο μέγεθος δείγματος και στη χρήση τυφλής αξιολόγησης.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

##### 4.1 Είδος μελετών

Η ενδελεχής αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων ολοκληρώθηκε με την επιλογή 15 μελετών, οι οποίες πληρούσαν τόσο τα προκαθορισμένα κριτήρια αναζήτησης όσο και τα ειδικά κριτήρια ένταξης που είχαν τεθεί. Οι μελέτες αυτές δημοσιεύθηκαν στο χρονικό διάστημα από το 2019 έως το 2024 και προέρχονται από διάφορες χώρες, οκτώ από αυτές τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν στη Ρουμανία, ενώ οι υπόλοιπες προέρχονται από την Ισπανία, το Μεξικό, την Αργεντινή, την Τουρκία και τη Βουλγαρία, με κάθε χώρα να εκπροσωπείται από μία μελέτη. Όλες οι επιλεγμένες έρευνες έχουν ποσοτικό σχεδιασμό. Αναλυτικότερα, έξι από αυτές είναι μελέτες κοόρτης, πέντε είναι μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control), δύο έχουν συγχρονικό σχεδιασμό (cross-sectional), ενώ δύο είναι κλινικές μελέτες. Ο Πίνακας 1 που ακολουθεί παρουσιάζει συνοπτικά και κατά χρονολογική σειρά τις 15 ποσοτικές μελέτες, αποτυπώνοντας τα βασικά χαρακτηριστικά και τα κυριότερα ευρήματά τους.

##### 4.1.1 Επιπλοκές της κύησης

Η προοπτική μελέτη κοόρτης των Samfireag et al. (2023) σε 350 εγκύους (κληρονομική, επίκτητη, μικτή θρομβοφιλία και ομάδα ελέγχου) στη δυτική Ρουμανία (2018–2022) κατέγραψε περιγεννητικές εκβάσεις και αιμοστατικά προφίλ. Η θρομβοφιλία σχετίστηκε με πρόωρο τοκετό (34.08–35.15 vs 39.43 εβδ.,  $p < 0.001$ ), χαμηλότερο βάρος νεογνού (2389.5 g vs 3598.26 g και Apgar (7.60–7.88 vs 9.71). Υψηλός BMI επιδείνωσε τις εκβάσεις, ενώ υψηλότερες δόσεις LMWH συνδέθηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.001$ ). Χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ, με περιορισμούς όπως το μη τυχαίο δείγμα και πιθανή παρατηρητική προκατάληψη. Τονίζεται η ανάγκη εξατομικευμένης αγωγής.

Η μελέτη των Victor Manuel et al. (2020) εντόπισε αυξημένο ποσοστό IUGR (11,8%) σε γυναίκες με FVL μετάλλαξη έναντι 1,9% στο control group. Η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Voicu et al. (2020), σε 459 έγκυες 14ης–28ης εβδομάδας κύησης, διερεύνησε τη συσχέτιση της κληρονομικής θρομβοφιλίας με επιπλοκές όπως η

προεκλαμψία (15,03%) και η IUGR (6,75%). Μέσω γενετικών και αιματολογικών δεικτών (FVL, προθρομβίνη, MTHFR, πρωτεΐνες C/S, αντιθρομβίνη III, ομοκυστεΐνη), καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, για την ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (Cramer’s V = 0,59,  $p < 0,001$ ). Η χρήση πολυπαραγοντικής cluster analysis ενίσχυσε την εγκυρότητα των συσχετίσεων. Παρότι απουσιάζει αιτιολογική τεκμηρίωση λόγω της αναδρομικής φύσης της μελέτης, η έρευνα τεκμηριώνει τη διαγνωστική αξία ενός πλήρους ελέγχου θρομβοφιλίας σε κυήσεις υψηλού κινδύνου.

Η κλινική στατιστική μελέτη των Voicu et al. (2020) διερεύνησε τη σχέση θρομβοφιλίας (TPh) και ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR) με παθολογικές αλλοιώσεις του πλακούντα, μέσω ιστολογικής και ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης 60 δειγμάτων. Καταγράφηκαν κοινές βλάβες όπως ίνωση, θρόμβωση και αβαστοποιήσεις, με σημαντική μείωση της αγγειακής πυκνότητας ( $p < 0,001$ ) σε όλες τις περιπτώσεις. Η μειωμένη αιμάτωση συσχέτιστηκε με χαμηλότερο βάρος πλακούντα και νεογνού ( $p < 0,005$ ), ενισχύοντας τη σύνδεση TPh–IUGR με παθολογική πλακουντοποίηση. Παρά ορισμένους περιορισμούς, τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της αγγειογένεσης στην περιγεννητική έκβαση.

Η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Borsi et al. (2024) σε 155 εγκύους με αποβολές ανέδειξε σημαντική συσχέτιση συγκεκριμένων θρομβοφιλικών μεταλλάξεων (MTHFR, FVL, PT) με αυξημένο κίνδυνο αποβολής, κυρίως πρώιμης. Η ομοζυγωτία MTHFR C677T αύξανε τον κίνδυνο κατά 2,38 φορές ( $p < 0,001$ ), ενώ ο συνδυασμός  $\geq 3$  μεταλλάξεων αύξανε τον κίνδυνο καθυστερημένης αποβολής, επιβεβαιώνοντας τη συνεργική δράση. Παρά τους περιορισμούς (έλλειψη ελέγχου, τυχαίοτητας, εμβρυϊκής ανάλυσης), η μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της γενετικής διερεύνησης σε γυναίκες με ιστορικό αποβολών για πρόληψη.

##### 4.1.2 Γενετική ποικιλομορφία και μεταλλάξεις

Η μελέτη των Sayal και Bekasac (2024) πραγματοποίησε αναδρομική κοορτική ανάλυση σε 812 γυναίκες με και χωρίς ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών (RPL) σε τουρκική πανεπιστημιακή κλινική. Σκοπός ήταν η διερεύνηση της κατανομής των μεταλλάξεων FVL, Prothrombin G20210A, MTHFR C677T και A1298C. Η ομοζυγωτία για το MTHFR C677T βρέθηκε σημαντικά πιο συχνή στην ομάδα με RPL (11.6% vs 6.3%,  $p = 0.027$ ), ενώ οι μεταλλάξεις FVL και Prothrombin G20210A δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων, υποδεικνύοντας ότι η γονιδιακή παρουσία δεν συνεπάγεται πάντα λειτουργική δυσλειτουργία. Η μελέτη τονίζει τη σημασία της μετάλλαξης MTHFR C677T ως παράγοντα κινδύνου για RPL και προτείνει στοχευμένο γονιδιακό έλεγχο, λαμβάνοντας υπόψη οικογενειακό ιστορικό. Αναγνωρίζει μεθοδολογικούς περιορισμούς, όπως η αναδρομική φύση, το πιθανό σφάλμα επιλογής και η έλλειψη δεδομένων για τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις, που περιορίζουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων και απαιτούν περαιτέρω έρευνα στον τομέα της εξατομικευμένης αναπαραγωγικής ιατρικής.

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Wingeyer et al. (2019) στην Αργεντινή εξέτασε 247 γυναίκες με RPL, 107 υγιείς και 224 από τον γενικό πληθυσμό. Με τη χρήση προηγμένων μοριακών τεχνικών (PCR-FRET, PCR-RFLP) αναλύθηκαν πολυμορφισμοί θρομβοφιλίας και φυσικές αντιπηκτικές πρωτεΐνες. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στους πολυμορφισμούς μεταξύ ομάδων, εκτός από την ετεροζυγωτία του παράγοντα V Leiden που συνδέθηκε με καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR). Οι πρωτεϊνικές ελλείψεις ήταν σπάνιες. Η μελέτη

υπογραμμίζει τον περιορισμένο ρόλο των κοινών πολυμορφισμών ως ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου και προτείνει περαιτέρω έρευνα σε συνδυασμό γενετικών και κλινικών δεικτών.

Η αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Samfireag et al. (2023) ανέλυσε 178 γυναίκες με κληρονομική, επίκτητη ή μικτή θρομβοφιλία στη Ρουμανία, χρησιμοποιώντας μοριακές και βιοχημικές μεθόδους για την ανίχνευση πολυμορφισμών και αιματολογικών δεικτών. Η γενετική ετερογένεια ήταν έντονη, με υψηλή συχνότητα των πολυμορφισμών MTHFR C677T/A1298C και PAI-1 4G/4G, που σχετίστηκαν με επιπλοκές κύησης όπως αποβολές και IUGR. Η συνύπαρξη πολλαπλών μεταλλάξεων αύξησε σημαντικά τον θρομβωτικό κίνδυνο. Παράγοντες όπως το κάπνισμα επηρέασαν αρνητικά τους βιοδείκτες. Η μελέτη επισημαίνει την ανάγκη εξατομικευμένης, γονιδιωμιακά καθοδηγούμενης διαχείρισης θρομβοφιλίας.

#### 4.1.3 Αναπαραγωγικά προβλήματα, IVF & ψυχολογικές επιπτώσεις

Η μελέτη των Nitu et al. (2023) αξιολόγησε γυναίκες με θρομβοφιλία και επαναλαμβανόμενες αποβολές σε Ρουμανία. Συμμετείχαν 238 γυναίκες, από τις οποίες 157 δεν ολοκλήρωσαν εγκυμοσύνη και 81 γέννησαν. Μέσω πέντε ερωτηματολογίων μετρήθηκαν άγχος, οικειότητα, σεξουαλική επικοινωνία και ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά. Οι γυναίκες με αποτυχία κύησης εμφάνισαν υψηλότερο άγχος, χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση και επικοινωνία, και μεγαλύτερο γενετικό φορτίο ( $\geq 3$  μεταλλάξεις). Η μελέτη τόνισε τη σύνδεση βιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων, ενώ επισημάνει μεθοδολογικούς περιορισμούς και μη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων.

Η μελέτη των Mokhtari et al. (2020) ανέλυσε τη συσχέτιση των μεταλλάξεων Factor V Leiden (FVL) και προθρομβίνης G20210A με υποτροπιάζουσες αποβολές (RPL) σε γυναίκες στην Αλγερία. Βρέθηκε σημαντική σχέση της FVL με RPL, ειδικά στο δεύτερο τρίμηνο, ενώ η μετάλλαξη προθρομβίνης δεν έδειξε στατιστική συσχέτιση, η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ήταν πιο συχνή σε γυναίκες με RPL. Παρά τους περιορισμούς (μικρό δείγμα, μονοκεντρική σχεδίαση), τα ευρήματα υποστηρίζουν τον ρόλο της FVL στη παθογένεια των αποβολών και την ανάγκη περαιτέρω μελετών.

Η μελέτη των Bohiltea et al. (2021) διερεύνησε την επίδραση της κληρονομικής θρομβοφιλίας στις υπερτασικές διαταραχές κύησης, με έμφαση στην προεκλαμψία, σε 986 εγκυμοσύνες. Χρησιμοποιήθηκαν μοριακές τεχνικές για ανίχνευση μεταλλάξεων όπως Factor V Leiden και MTHFR. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της θρομβοφιλίας με τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας και επιπλοκές όπως IUGR και ολιγουδραμνιο. Η γενετική επιβάρυνση αύξησε τον κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου. Παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς, η μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της γενετικής τυποποίησης ως προγνωστικού εργαλείου, προτείνοντας περαιτέρω έρευνες για την κατανόηση των μηχανισμών.

Η μελέτη των Wysocka et al. (2023) στην Πολωνία ανέλυσε τη σχέση των γενετικών παραλλαγών Factor V Leiden και προθρομβίνης G20210A με την επαναλαμβανόμενη αποβολή (RPL) και υπογονιμότητα σε 1.186 γυναίκες. Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι RFLP-PCR και real-time PCR για τον γενετικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις δεν σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με RPL ή υπογονιμότητα. Η μελέτη υποστηρίζει ότι η αναπαραγωγική αποτυχία είναι πολυπαραγοντική και δεν εξηγείται μόνο από αυτές τις μεταλλάξεις, προτείνοντας εξατομικευμένη αξιολόγηση με βάση ευρύτερα

κλινικά και οικογενειακά δεδομένα.

Η μελέτη των Lordache et al. (2022) ανέλυσε 211 γυναίκες με ιστορικό αποβολών πρώτου και δεύτερου τριμήνου, εξετάζοντας γενετικούς και ανοσολογικούς θρομβοφιλικούς παράγοντες. Διαπιστώθηκε ότι οι μεταλλάξεις Factor V Leiden (FVL), το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APS) και ο συνδυασμός FVL–προθρομβίνης σχετίζονται σημαντικά με πρώιμες αποβολές, ενώ στο δεύτερο τρίμηνο κυρίαρχοι παράγοντες ήταν ο πολυμορφισμός Glycocalyx Ia και ανοσολογικοί παράγοντες. Η μελέτη υπογραμμίζει τη διαφοροποίηση των μηχανισμών θρομβοφιλίας ανάλογα με το στάδιο της κύησης, αν και έχει περιορισμούς όπως η απουσία ομάδας ελέγχου και δεδομένων για θεραπείες ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η μελέτη των Manuel et al. (2020) στο Μεξικό εξέτασε τη σχέση τεσσάρων γενετικών μεταλλάξεων με αποβολές σε 95 γυναίκες και 277 κυήσεις, χωρισμένες σε ομάδες χωρίς επιπλοκές, μεμονωμένων και επαναλαμβανόμενων αποβολών. Η μετάλλαξη MTHFR C677T βρέθηκε πιο συχνή σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές, ενώ η FVL G1691A μόνο σε αυτή την ομάδα, υποδηλώνοντας σημαντικό ρόλο στη θρομβοφιλία και τις υποτροπιάζουσες αποβολές. Η μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A εμφανίστηκε μόνο σε μεμονωμένες αποβολές. Ο πολυμορφισμός PAI-1 4G/5G είχε αντίθετη επίδραση από την αναμενόμενη. Τα νεογνά από RPL είχαν μειωμένο βάρος και μήκος. Περιορισμοί υπήρχαν στη δειγματοληψία και τα γονίδια-κά δεδομένα.

#### 4.1.4 Ερευνητικά κενά και επιστημονικές διαφωνίες

Η μελέτη των Arias et al. (2019) στην Ισπανία εξέτασε 33 γυναίκες με σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές και 41 υγιείς εγκύους, αξιολογώντας παραδοσιακές αιματολογικές και γενετικές παραμέτρους θρομβοφιλίας μέσω του Thrombo inCode. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους γενετικούς πολυμορφισμούς μεταξύ των ομάδων. Το συνδυαστικό μοντέλο γενετικών και κλινικών δεδομένων παρουσίασε μέτρια προγνωστική αξία (AUC=0,696). Η μελέτη τονίζει την περιορισμένη κλινική χρησιμότητα των γονιδιακών τεστ θρομβοφιλίας χωρίς συνοδό κλινική αξιολόγηση, προτείνοντας προσοχή στη χρήση τους λόγω κινδύνου ψευδών θετικών και υπερδιάγνωσης. Η προοπτική μελέτη κοόρτης των Kirovakon et al. (2024) διερεύνησε τη συμβολή της κληρονομικής θρομβοφιλίας στην παθοφυσιολογία των επαναλαμβανόμενων αποβολών (RPL) σε 300 γυναίκες. Τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, TNF- $\alpha$ ) και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων υποδηλώνουν συνδυασμένη ανοσολογική και θρομβοφιλική επιβάρυνση. Η μελέτη αναδεικνύει ερευνητικά κενά στη λειτουργική αξιολόγηση των NK κυττάρων και διαγνωστικές αβεβαιότητες για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Τα ευρήματα ενισχύουν την ανάγκη διεπιστημονικής προσέγγισης, ενώ επισημαίνουν την έλλειψη ομοφωνίας σε κλινικές οδηγίες και την ανάγκη για μεγαλύτερες, πολυκεντρικές μελέτες.

**Πίνακας 1: Συνοπτική παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ποσοτικών μελετών**

*Cyprus Nursing Chronicles. 25(1): 18-24*

Ερευνητές & Έτος	Χώρα	Δείγμα	Είδος Μελέτης	Κύριες Μεταβλητές	Κύρια Ευρήματα
Fernandez Arias et al., 2019	Ισπανία	33 ασθενείς, 41 μάρτυρες	Προοπτική ασθενών-μαρτύρων	Κληρονομικές θρομβοφιλίες, δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, γενετικοί δείκτες	Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση θρομβοφιλίας με ανεπιθύμητες μαιευτικές εκβάσεις
Perés Wingeyer et al., 2019	Αργεντινή	247 γυναίκες με RPL, 107 μάρτυρες, 224 πληθυσμός αναφοράς	Περιγραφική ασθενών-μαρτύρων	Ελλείψεις/δυσλειτουργίες πρωτεϊνών C, S, AT, γενετικοί πολυμορφισμοί	Καμία συσχέτιση θρομβοφιλίας με RPL, εκτός από αυξημένη συχνότητα FVL σε IUGR.
Victor Manuel et al., 2020	Μεξικό	95 γυναίκες	Αναδρομική συγχρονική	Θρομβοφιλίες, RPL, πρόωρος τοκετός, βάρος γέννησης	Θρομβοφιλίες αυξάνουν τον κίνδυνο RPL, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης, MTHFR πιο συχνή μετάλλαξη.
N.L. Voicu et al., 2020	Ρουμανία	60 γυναίκες	Κλινική στατιστική	Θρομβοφιλία, IUGR, ιστολογικές/αγγειακές αλλαγές πλακούντα	Σε θρομβοφιλία+IUGR, εκτεταμένες πλακουντιακές αλλοιώσεις και χαμηλότερη αγγειακή πυκνότητα.
Nassour-Mokhtari et al., 2020	Αλγερία	80 ασθενείς, 100 μάρτυρες	Ασθενών-μαρτύρων	FVL, Prothrombin G20210A, APCR, ανεπάρκεια C/S/AT	FVL και ανεπάρκεια πρωτεϊνών C/S σχετίζονται με RPL. Prothrombin G20210A όχι.
D. Voicu et al., 2020	Ρουμανία	459 έγκυες	Αναδρομική κοόρτης	Θρομβοφιλία, προεκλαμψία, IUGR, μεταλλάξεις MTHFR, FVL, Prothrombin	Ισχυρή σχέση θρομβοφιλίας με προεκλαμψία και IUGR. MTHFR πιο συχνή μετάλλαξη.
Bohiletea et al., 2021	Ρουμανία	905 γυναίκες σε 6 ομάδες	Ασθενών-μαρτύρων	Θρομβοφιλία, προεκλαμψία (ήπια/σοβαρή), επιπλοκές κύησης	Θρομβοφιλία συνδέεται με σοβαρότερη προεκλαμψία και επιπλοκές (IUGR, πρόωρος τοκετός, HELLP).
Iordache et al., 2022	Ρουμανία	211 γυναίκες	Αναδρομική κοόρτης	FVL, Prothrombin, MTHFR, APS, γλυκοπρωτεΐνη Ia	FVL και APS πιο συχνά σε 1ο τρίμηνο αποβολές, γλυκοπρωτεΐνη Ia σε 2ο τρίμηνο.
Nitu et al., 2023	Ρουμανία	238 γυναίκες με θρομβοφιλία	Συγχρονική	Θρομβοφιλία, RPL, ψυχολογικοί δείκτες	RPL σχετίζεται με υψηλότερο άγχος και περισσότερες μεταλλάξεις. Όσες γέννησαν είχαν καλύτερους κοινωνικοοικονομικούς δείκτες.
Wysocka et al., 2023	Πολωνία	545 με RPL, 641 με υπογονιμότητα	Κλινική	FVL, Prothrombin, MTHFR	Δεν βρέθηκε ισχυρή σχέση FVL/Prothrombin με αναπαραγωγική αποτυχία.
Samfireag et al., 2023	Ρουμανία	450 γυναίκες	Ασθενών-μαρτύρων	Μικτή θρομβοφιλία, MTHFR, PAI-1, κάπνισμα	Μικτή θρομβοφιλία πιο συχνή. MTHFR και PAI-1 πιο συχνοί δείκτες. Το κάπνισμα επιδεινώνει έκβαση.
Samfireag et al., 2023	Ρουμανία	350 γυναίκες	Παρατηρητική κοόρτης	Θρομβοφιλία, BMI, βάρος νεογνού, D-dimers	Θρομβοφιλία συνδέεται με χειρότερα μητρικά/νεογνικά αποτελέσματα και χαμηλότερο βάρος γέννησης.
Sayal & Beksac, 2024	Τουρκία	224 με RPL, 588 μάρτυρες	Αναδρομική κοόρτης	MTHFR C677T, A1298C, FVL, Prothrombin	MTHFR C677T ομοζυγωτία πιο συχνή σε RPL, πιθανή σύνδεση με αποβολές.
Kirovakov et al., 2024	Βουλγαρία	150 με, 150 χωρίς θρομβοφιλία	Προοπτική κοόρτης	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, IL-6, TNF-α, NK κύτταρα	Υψηλότερα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε θρομβοφιλία, πιθανή επίδραση σε RPL.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι η θρομβοφιλία σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές κατά την κύηση και την αναπαραγωγική πορεία της γυναίκας. Πολλές μελέτες κατέδειξαν τη σαφή σύνδεση της θρομβοφιλίας με τις υποτροπιάζουσες αποβολές (RPL), με χαρακτηριστικά παραδείγματα τη μελέτη των Nassour et al. (2020), όπου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπερεκπροσώπηση πολυμορφισμών FVL και προθρομβίνης σε γυναίκες με RPL, αλλά και το άρθρο των Samfireag et al. (2023) το οποίο ανέδειξε ευρύτερα τη συσχέτιση όλων των μορφών θρομβοφιλίας με πληθώρα μαιευτικών επιπλοκών. Ομοίως, οι D. Voicu et al. (2020) ανέδειξαν αυξημένα ποσοστά προεκλαμψίας, IUGR και αποβολών σε θρομβοφιλικές κήσεις. Οι Sayal and Beksac (2024) ενίσχυσαν αυτά τα ευρήματα επισημαίνοντας ότι γυναίκες με συνδυασμό FVL και MTHFR μεταλλάξεων έχουν αυξημένη πιθανότητα για RPL και προεκλαμψία. Το άρθρο των Manuel et al. (2020) κατέγραψε πολύ υψηλά ποσοστά εμφάνισης πολυμορφισμών όπως MTHFR, PAI-1 και FVL σε γυναίκες με ανεπιτυχείς κήσεις, ενισχύοντας τη γενετική συσχέτιση της θρομβοφιλίας με τις μαιευτικές εκβάσεις. Από την άλλη, η μελέτη των Fernandez Arias et al. (2019) ανέδειξε ότι τα γενετικά τεστ από μόνα τους δεν επαρκούν για αξιόπιστη πρόβλεψη ανεπιθύμητων εκβάσεων κύησης, προτείνοντας προσεκτικότερη αξιολόγηση και πολυπαραγοντική προσέγγιση. Η θέση αυτή έρχεται σε αντιπαράθεση με τη μελέτη των Sayal and Beksac (2024), οι οποίοι υποστήριξαν τη χρησιμότητα της γενετικής διάγνωσης ως προγνωστικό εργαλείο. Παρόμοια ασυμφωνία παρατηρείται και στη μελέτη των Wysocka et al. (2023) όπου δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική σύνδεση μεταξύ FVL και προθρομβίνης με RPL, υποδηλώνοντας πιθανή υπερεκτίμηση της βαρύτητας αυτών των μεταλλάξεων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συμβολή του ανοσολογικού παράγοντα, οι Kironakou et al. (2024) ανέδειξαν τον ρόλο των HLA προφίλ και των ανοσολογικών δεικτών στις αποβολές, επεκτείνοντας τη συζήτηση πέρα από τους αιμοστατικούς μηχανισμούς. Η σχέση της θρομβοφιλίας με την υπογονιμότητα και την εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αποτέλεσε πεδίο διερεύνησης. Οι Iordache et al. (2022) εντόπισαν σύνδεση μεταξύ θρομβοφιλικών πολυμορφισμών και αποτυχημένων προσπαθειών IVF, επισημαίνοντας ότι η θρομβοφιλία μπορεί να επηρεάζει αρνητικά την εμφύτευση και την πορεία της κύησης. Οι Wysocka et al. (2023), από την πλευρά τους, δεν βρήκαν επαρκή τεκμηρίωση για τέτοια σύνδεση, γεγονός που υπογραμμίζει την ασυμφωνία που επικρατεί στη βιβλιογραφία γύρω από το συγκεκριμένο ζήτημα.

Οι Samfireag et al. (2023) υπογράμμισαν την πιθανή σημασία μεταλλάξεων όπως του υποδοχέα της πρωτεΐνης C στη γονιμότητα και την εμφάνιση RPL, ενώ οι Wingeyer et al. (2019) εντόπισαν πέντε βασικούς γενετικούς θρομβωτικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον χρόνο εμφάνισης αποβολών και με άλλα αγγειακά μαιευτικά προβλήματα. Σημαντική είναι και η ψυχολογική διάσταση του προβλήματος, οι Nitu et al. (2023) ανέδειξαν τη συναισθηματική επιβάρυνση που βιώνουν οι γυναίκες με ιστορικό πολλαπλών αποτυχημένων κήσεων λόγω θρομβοφιλίας, επισημαίνοντας την ανάγκη για ψυχολογική υποστήριξη ως μέρος της ολοκληρωμένης φροντίδας. Τέλος, οι Borsi et al. (2024) παρείχαν χρήσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική διαχείριση (κυρίως LMWH), και την εξέλιξη αιμοστατικών δεικτών κατά την κύηση, συμβάλλοντας στη διαμόρφωση μιας πρακτικής κλινικής εικόνας για τις εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου.

### 5.1 Περιορισμοί Μελέτης

Παρά τη συστηματική επιλογή και κριτική αξιολόγηση της βιβλιογραφίας, η ανασκόπηση παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Καταρχάς, η αναζήτηση και η επι-

λογή των επιστημονικών άρθρων περιορίστηκε αποκλειστικά σε μελέτες που ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα. Η επιλογή αυτή, ενδέχεται να οδηγήσει σε αποκλεισμό σημαντικών δεδομένων που δημοσιεύτηκαν σε άλλες γλώσσες, περιορίζοντας έτσι την πληρότητα της παρούσας ανασκόπησης. Επιπρόσθετα, το μεγαλύτερο μέρος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν προέρχεται από τη Ρουμανία και άλλες χώρες της Ανατολικής Ευρώπης. Αν και οι μελέτες αυτές παρέχουν πολύτιμα δεδομένα, οι διαφορές στα πρότυπα ερευνητικής μεθοδολογίας σε σχέση με τις πλουσιότερες χώρες, όπως οι Σκανδιναβικές ενδέχεται να επηρεάζουν την ποιότητα και τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων. Τέλος, επιμέρους περιορισμοί που προέκυψαν από την κριτική αξιολόγηση των μελετών περιλαμβάνουν: Μικρό μέγεθος δείγματος: Αναφέρθηκε στις μελέτες των Arias et al. (2019), Kironakou et al. (2024) και Sayal and Beksac (2024). Μερική ή ανύπαρκτη αναφορά στα ποσοστά απώλειας παρακολούθησης: Καταγράφηκε στα άρθρα των Voicu et al. (2020) και Manuel et al. (2020). Απουσία τυφλοποίησης σε μελέτες περίπτωσης-μάρτυρα: Εντοπίστηκε στις μελέτες των Mokhtari et al. (2020) και Arias et al. (2019). Περιορισμένη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων λόγω πληθυσμιακών ιδιαιτεροτήτων: Εντοπίστηκε στις μελέτες των Wingeyer et al. (2019) και Samfireag et al. (2023).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης ανέδειξαν ότι η θρομβο-

φιλία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων αποβολών (RPL), ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR), προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης. Παρατηρήθηκαν και ψυχολογικές επιπτώσεις στις γυναίκες που βίωσαν αποτυχία κύησης, γεγονός που υπογραμμίζει τη συνολική σωματική και ψυχική επιβάρυνση που συνδέεται με τη θρομβοφιλία. Κατά την ανασκόπηση των μελετών διαπιστώθηκαν διακυμάνσεις στα ευρήματα. Υπήρξαν σαφείς συμφωνίες όσον αφορά τη σύνδεση της θρομβοφιλίας με τις αποβολές και τις σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές, αλλά και διαφωνίες σχετικά με τη σημαντικότητα των επιμέρους γενετικών πολυμορφισμών και την αξία της γενετικής διάγνωσης ως προγνωστικού εργαλείου. Αυτές οι διαφορές πιθανόν να αντικατοπτρίζουν τις διαφοροποιήσεις στους πληθυσμούς μελέτης, στις διαγνωστικές μεθόδους και στο επίπεδο της ερευνητικής τεκμηρίωσης ανάμεσα στις χώρες. Η παρούσα εργασία ανέδειξε σημαντικά ερευνητικά κενά, όπως η περιορισμένη συμμετοχή μελετών από πλουσιότερες χώρες με ισχυρότερη επιστημονική παράδοση και η ανάγκη για πιο πολυδιάστατες προσεγγίσεις που να ενσωματώνουν γενετικούς, αιμοστατικούς και ανοσολογικούς παράγοντες.

## ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ

Η ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων ανέδειξε την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και βελτίωση της κλινικής πρακτικής σχετικά με τη θρομβοφιλία και τις επιπτώσεις της στη μητέρα και στο έμβρυο. Με βάση τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, διατυπώνονται οι ακόλουθες εισηγήσεις:

- Η ανάγκη για μεγαλύτερες, πολυκεντρικές και προοπτικές μελέτες με επαρκές μέγεθος δείγματος και τυποποιημένα διαγνωστικά πρωτόκολλα κρίνεται επιτακτική. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να καλύπτουν διαφορετικούς πληθυσμούς, ώστε να ενισχυθεί η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων.
- Η έρευνα πρέπει να εστιάσει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η θρομβοφιλία επηρεάζει την πορεία της εγκυμοσύνης, δίνοντας έμφαση στις ανοσολογικές και αιμοστατικές αλληλεπιδράσεις.
- Είναι σημαντικό να αυξηθεί η συμμετοχή πλουσιότερων χωρών

(π.χ. Σκανδιναβικές χώρες, ΗΠΑ) στην έρευνα, όπου υπάρχουν ισχυρότερα πρότυπα τεκμηριωμένης ιατρικής πρακτικής.

- Συνιστάται η πολυεπιστημονική συνεργασία μεταξύ αιματολόγων, μαιευτήρων, γενετιστών και ψυχολόγων, για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των γυναικών με θρομβοφιλία και τη βελτίωση της κλινικής τους πορείας.
- Η ψυχολογική υποστήριξη των γυναικών που βιώνουν επαναλαμβανόμενες αποτυχιές κύησης κρίνεται αναγκαία, στο πλαίσιο μιας συνολικής και ανθρωποκεντρικής φροντίδας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bohiltea, R. *et al.* (2021) 'Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3). Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9691>.
- Borsi, E. *et al.* (2024) 'Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss', *Medicina (Lithuania)*, 60(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina60040521>.
- Fernández Arias, M. *et al.* (2019) 'Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes', *PLoS ONE*, 14(2). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211114>.
- lordache, O. *et al.* (2022) 'A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph192416500>.
- Kirovakov, Z. *et al.* (2024) 'Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss in Patients With Hereditary Thrombophilia', *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.56555>.
- Nassour-Mokhtari, I. *et al.* (2020) 'Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a single-center case-control study in North-Western Algeria', *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 21(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00077-1>.
- Nitu, R. *et al.* (2023) 'A Cross-Sectional Analysis of Intimacy Problems, Stress Levels, and Couple Satisfaction among Women with Thrombophilia Affected by Recurrent Pregnancy Loss', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph20021208>.
- Perés Wingeyer, S. *et al.* (2019) *Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort*, *Med Clin (Barc)*.
- Samfireag, M., Potre, C., *et al.* (2023) 'Assessment of the Particularities of Thrombophilia in the Management of Pregnant Women in the Western Part of Romania', *Medicina (Lithuania)*, 59(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina59050851>.
- Samfireag, M., Potre, O., *et al.* (2023) 'Maternal and Newborn Characteristics—A Comparison between Healthy and Thrombophilic Pregnancy', *Life*, 13(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/life13102082>.
- Sayal, H.B. and Beksac, M.S. (2024) 'The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study', *BMC pregnancy and childbirth*, 24(1), p. 719. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06926-w>.
- Víctor Manuel, V.H. *et al.* (2020) 'Thrombophilias and the risk of recurring pregnancy loss in a Mexican population', *Obstetrics & Gynecology International Journal*, 11(6). Available at: <https://doi.org/10.15406/ogij.2020.11.00535>.
- Voicu, D. *et al.* (2020) 'Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes', *Experimental and Therapeutic Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8747>.
- Voicu, N.L. *et al.* (2020) 'Evaluation of placental vascularization in thrombophilia and intrauterine growth restriction (IUGR)', *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(2), pp. 465–476. Available at: <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.16>.
- Wysocka, U. *et al.* (2023) 'To Test or Not to Test: Routine Thrombophilia Diagnostic Screening of Women with Reproductive Failures', *Journal of Clinical Medicine*, 12(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12247527>.