



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

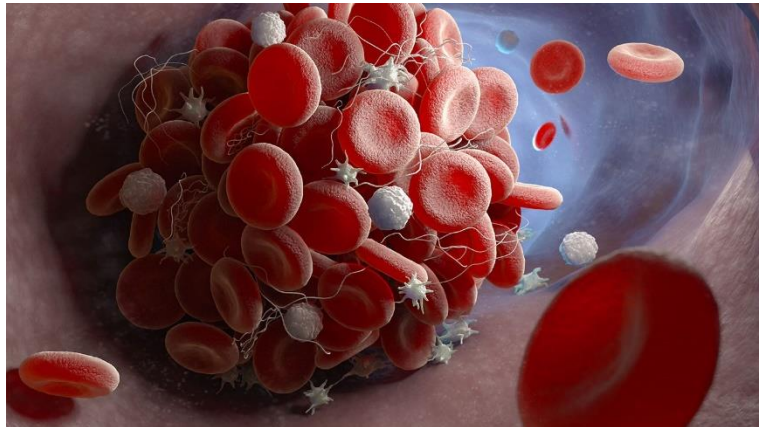


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θρομβοφιλία και θρομβοπενία σε έγκυες γυναίκες με
ιστορικό εξωσωματικής γονιμοποίησης και πολλαπλών αποβολών**

POST GRADUATE THESIS

**Thrombophilia and thrombocytopenia in pregnant women with
an IVF and RPL medical history**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Καρασμάνη Μαρίνα

Karasmani Marina

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Κριεμπάρδης Αναστάσιος

Kriebardis Anastasios

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Thrombophilia and thrombocytopenia in pregnant women with an IVF
and RPL medical history**

KARASMANI MARINA

20038

dml20038@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

KRIEBARDIS ANASTASIOS

SECOND SUPERVISOR

FORTIS SOTIRIOS

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 28/3/2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Κριεμπάρδης Αναστάσιος

2^{ος} Εξεταστής Φόρτης Σωτήριος

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Καρασμάνη Μαρίνα του Θεοδοσίου, με αριθμό μητρώου 20038 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Καρασμάνη Μαρίνα

Περίληψη

Εισαγωγή: Πολυάριθμοι παράγοντες συμβάλουν στην ανάπτυξη επιπλοκών κατά την κύηση με μοιραία αποτελέσματα τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η θρομβοπενία και η θρομβοφιλία έχουν συσχετιστεί με την πρόωρη ή και την προχωρημένη αποβολή και πιθανότατα με διάφορες άλλες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη. Σαφώς, γυναίκες με επιβαρυσμένο ιστορικό πολλαπλών αποβολών, ιδιαίτερα εκείνες που κατέφυγαν στην διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης ανήκουν στη κατηγορία υψηλού κινδύνου εμφάνισης θρομβοπενίας.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική διερεύνηση των θρομβοφιλικών ασθενειών στις εγκυμονούσες ως προς την παθογένεσή τους και τους πρόσφατους τρόπους διάγνωσης και αντιμετώπισής τους.

Μέθοδος: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω συστηματικής ανάλυσης της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις θρομβοφιλικές ασθένειες σε έγκυες με επιβαρυσμένο ιστορικό αποβολών. Χρησιμοποιήθηκαν σύγχρονες μηχανές αναζήτησης όπως, το Google Scholar, το Pubmed, το Scopus και το National Library of Medicine (NIH).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της εργασίας επισημάνουν την σύνδεση των θρομβοφιλικών διαταραχών με τις πολλαπλές αποβολές και τις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Συμπεράσματα: Η παρούσα έρευνα παρέχει νέες πληροφορίες στην διάγνωση των διαταραχών αυτών εμβαθύνοντας στον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό και στον ρόλο τους στην κύηση.

Λέξεις κλειδιά:

Θρομβοφιλία, θρομβοπενία, εξωσωματική γονιμοποίηση, πολλαπλές αποβολές, κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, θρομβοφιλία στην εγκυμοσύνη

Abstract

Introduction: There are multiple reasons, which contribute to the development of complications during a gestation with fetal maternal and embryo outcomes. Thrombocytopenia and thrombophilia are linked with early and late pregnancy loss, as well as with a variety of other complications during a pregnancy. Therefore, women with an extended medical history with recurrent pregnancy losses (RPL), especially those who have undergone in vitro fertilization (IVF), are considered as high-thrombotic-risk groups.

Purpose: The purpose of the current study is the bibliographic investigation of thrombophilic diseases in pregnant women in terms of their pathogenesis and the recent methods of diagnosis and treatment.

Method: The study was carried out through a systematic analysis of the literature regarding thrombophilic diseases in pregnant women with a repeated history of miscarriage. Modern search engines such as Google Scholar, Pubmed, Scopus and the National Library of Medicine (NIH) were used.

Results: The results of the thesis highlight the connection of thrombophilic disorders with multiple miscarriages and repeated IVF failures.

Discussion: The present research provides new information in the diagnosis of these disorders by delving into the etiopathogenetic mechanism and their role in pregnancy.

Key words:

Thrombophilia, thrombocytopenia, in vitro fertilization, recurrent pregnancy loss, inherited or acquired thrombophilia, thrombophilia in pregnancy

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Περίληψη	vi
Abstract	vii
Συνοτομογραφίες	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	2
1.1 Εγκυμοσύνη, αποβολή και πρόωρος τοκετός.....	2
1.2 Εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου	4
1.2.1 Μητρική ηλικία.....	5
1.2.2 Σωματικό Βάρος	6
1.2.3 Κάπνισμα	8
1.2.4 Διαβήτης της κύησης	10
1.2.5 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κατά την κύηση.....	11
Κεφάλαιο 2. Αιμόσταση και Πήξη	12
2.1 Αιμοπετάλια.....	12
2.1.1 Αιμοποίηση/θρομβοποίηση	12
2.1.2 Δομή αιμοπεταλίων	13
2.1.2.1 Εσωτερική δομή αιμοπεταλίων	14
2.1.2.2 Εξωτερική δομή αιμοπεταλίων.....	15
2.1.3 Μηχανισμός αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων	16
2.1.4 Αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων με τον παράγοντα von Willebrand.....	17
2.2 Μηχανισμός αιμόστασης και πήξης	17
2.2.1 Πρωτογενής αιμόσταση	18
2.2.2 Δευτερογενής αιμόσταση	20
2.2.2.1 Εξωγενής οδός.....	21
2.2.2.2 Ενδογενής οδός.....	22
2.2.3 Ινωδόλυση	22
2.2.3.1 Προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDPs).....	24
2.3 Διαταραχές του μηχανισμού της πήξης και ινώλυσης	24
2.3.1 Διαταραχές της πρωτογενής αιμόστασης	26
2.3.2 Διαταραχές της δευτερογενής αιμόστασης	27

2.3.3 Διαταραχές της ινωδόλυσης	27
2.3.3.1 Κληρονομικές διαταραχές της ινωδόλυσης	28
2.4 Αναθεώρηση ταξινόμησης θρομβωτικών διαταραχών	29
Κεφάλαιο 3. Διαταραχές της αιμόστασης στην εγκυμοσύνη.....	30
3.1 Θρομβοφιλία και θρομβοπενία στην κύηση	30
3.3 Φυσιολογικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην εγκυμοσύνη.....	30
3.4 Ιδιαιτερότητες του αιμοστατικού συστήματος στην εγκυμοσύνη.....	31
3.5 Θρομβοφιλία και επιπλοκές στην εγκυμοσύνη.....	33
3.6 Βαθμονόμηση επικινδυνότητας των θρομβοφιλιών στην κύηση	34
3.6.1 Θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου	35
3.6.2 Θρομβοφιλία μέτριου κινδύνου.....	35
3.6.3 Θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου	36
3.7 Θρομβοπενία στην κύηση.....	37
3.8 Προεκλαμψία και Θρομβοφιλία	38
3.8.1 Η φλεβική θρομβοεμβολή και η προεκλαμψία.....	39
3.8.2 Πρόληψη θρομβοεμβολής στην προεκλαμψία.....	41
3.9 Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και θρομβοφιλία	43
3.9.1 Παθοφυσιολογία του AFS στην κύηση.....	43
3.9.2 Κριτήρια διάγνωσης του AFS	45
3.9.3 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και οι αποβολές	45
3.10 Σύνδρομο αιμόλυσης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων και χαμηλών αιμοπεταλίων (HELLP).....	46
3.11 Οξύ λιπώδες ήπαρ στην κύηση (AFLP)	47
3.12 Πρωτοπαθής ανοσοθρομβοπενία (ITP)	48
3.13 Θρομβωτική πορφυρά στην κύηση (TTP)	51
3.14 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS)	53
3.15 Δευτερεύον ανοσοθρομβοπενία και συστηματικές ασθένειες.....	54
3.16 Bernard-Soulier Syndrome	55
3.17 Glanzmann Thrombasthenia	55
3.18 Θρομβοφιλία και πολλαπλές αποβολές	56
Κεφάλαιο 4. Εργαστηριακή προσέγγιση.....	60
4.1 Εξέταση για θρομβοφιλία στην κύηση.....	60
4.2 Πότε θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για θρομβοφιλία;.....	60
4.3 Ποιος ασθενής συνιστάται να ελεγχθεί;	61

4.4 Η επίδραση της αντιπηκτικής αγωγής (DOAC) στις εργαστηριακές εξετάσεις	62
4.5 Πιθανή λύση στο πρόβλημα της επίδραση της DOAC στις θρομβοφυλικές εξετάσεις	63
4.6 Η θρομβοελαστογραφία (TEG) και η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) στην κύηση 65	
4.7 Εργαστηριακός έλεγχος λειτουργείας των αιμοπεταλίων	69
Κεφάλαιο 5. Επιστημονικές μελέτες ως προς την σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση	71
5.1 Χορήγηση αντιπηκτικών κατά την κύηση	71
Κεφάλαιο 6: Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)	73
6.1 Εξωσωματική γονιμοποίηση στην Ελλάδα	74
6.2 Εξωσωματική γονιμοποίηση και θρομβωτική επικινδυνότητα	75
6.3 Προετοιμασία	76
6.4 Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών	77
6.4.1 Αιμοστατικές μεταβολές στην ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών και στην θρόμβωση.	78
6.4.2 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και επικινδυνότητα θρόμβωσης... ..	79
6.4.3 Ανταγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH).....	80
6.5 Η LMWH και η ασπιρίνη στην εξωσωματική γονιμοποίηση	81
6.5 Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής στην εξωσωματική γονιμοποίηση.....	81
6.7 Θρομβοφιλία και επανειλημμένες αποτυχίες εξωσωματικής.....	82
6.9 Εμβryo-μεταφορά/Εμφύτευση.....	83
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις.....	84
7.1 MicroRNAs στην εγκυμοσύνη	85
7.2 Τεχνητή νοημοσύνη στην διάγνωση και πρόγνωση της θρομβοεμβολής	86
7.3 Συμπεράσματα	87
Αναφορές.....	89
Πίνακας εικόνων.....	96

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
A2AP	Alpha 2-antiplasmin	Άλφα 2-αντιπλασμίνης
ADP	Adenosine diphosphate	Διφωσφορική αδενοσίνη
AFLP	Acute Fatty Liver of Pregnancy	Οξύ λιπώδες ήπαρ στην κύηση
AFS	Antiphospholipid syndrome	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
aPPT	Activated Partial Thromboplastin Time	Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
ART	Assisted reproductive technology	Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
AT	Antithrombin	Αντιθρομβίνη
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BMI	Body mass index	Δείκτης μάζας σώματος
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
cIVF	conventional gonadotropin-stimulated IVF	IVF με διέγερση από γοναδοτροπίνες
COH	Controlled ovarian hyperstimulation	Ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών
COX-1	Cyclooxygenase-1	Κυκλοοξυγενάσης-1
COX-2	Cyclooxygenase-2	Κυκλοοξυγενάσης-2
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
DOAC	Direct oral anticoagulant	Αντιπηκτική αγωγή από το στόμα
DVT	Deep Vein Thrombosis	«εν τω βάθει» φλεβικής θρόμβωσης
EPCR	Endothelial Protein C Receptor	Ενδοθηλιακός Υποδοχέας Της Πρωτεΐνης C
EPI	Epinephrine	Επινεφρίνη
FDPs	Fibrin Degradation Products	Προϊόντα αποδόμησης του ινώδους
FET	Frozen embryo transfer	Μεταφορά κατεψυγμένων ωαρίων
FII	Factor II	Παράγοντας II
FIX	Factor IX	Παράγοντας IX
FV	Factor V	Παράγοντας V
FVI	Factor VI	Παράγοντας VI
FVII	Factor VII	Παράγοντας VII
FVIII	Factor VIII	Παράγοντας VIII
FXI	Factor XI	Παράγοντας XI
FXI	Factor XI	Παράγοντας XI
FXII	Factor XII	Παράγοντας XII
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	Εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών
HCG	Human chorionic gonadotropin	Χωριακή γοναδοτροπίνη
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets	Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια
HHT	Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia	Κληρονομική Αιμορραγική Τηλε-Αγγειακτασία
HMWM	High Molecular Weight Multimer	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
HUS	Hemolytic Uremic Syndrome	Διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου
INR	International Normalized Ratio	Υποδοχείς Προστακυκλίνης
IP		Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφυρά
ITP	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	

IUGR	Intrauterine Growth Restriction	Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης
IVF	In vitro fertilization	Εξωσωματική γονιμοποίηση
IVF-ET	IVF with embryo transfer	IVF με εμβryo-μεταφορά
LAC	Lupus anticoagulant	Αντιπηκτικό Λύκου
LAMP-2	Lysosome-associated membrane glycoprotein 2	Μεμβρανική Γλυκοπρωτεΐνη 2 των λυσοσωμάτων
LMWH	Low molecular weight heparin	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
MHA	Microangiopathic hemolytic anemia	Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία
NC-IVF	Natural Cycle IVF	IVF φυσικού κύκλου
NO	Nitric oxide	Νιτρικά οξείδια
OHSS	Ovarian hyper-stimulation syndrome	Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1	Αναστολέας Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου 1
PAI-2	Plasminogen Activator Inhibitor-2	Αναστολέας Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου 2
PAR-1	Protease-activated receptor-1	Ενεργοποιημένος Υποδοχέας Πρωτεάσης 1
PAR-4	Protease-activated receptor-4	Ενεργοποιημένος Υποδοχέας Πρωτεάσης 4
PC	Phosphatidylcholine	Φωσφατιδυλοχολίνη
PDA	Patent ductus arteriosus	Ανοικτός αρτηριακός (Βοτάλειος) πόρος
PE	Phosphatidylethanolamine	Φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη
PET	Preeclampsia	Προεκλαμψία
PGI2	Prostaglandin I2	Προσταγλανδίνη I2
PKA	Protein kinase A	Πρωτεϊνικής κινάσης A
PKG	Protein kinase G	Πρωτεϊνικής κινάσης G
PN1	Protease nexin 1	Πρωτεάση νεξίνης 1
PN2	Protease nexin 2	Πρωτεάση νεξίνης 2
PPH	Postpartum Hemorrhage	Μαιευτική Αιμορραγία
PS	Phosphatidylserine	Φωσφατιδυλοσερίνη
PT	Prothrombin Time	Χρόνος προθρομβίνης
PTE	Pulmonary Thromboembolism	Πνευμονική Θρομβοεμβολική νόσο
ROTEM	Thromboelastometry	Θρομβοελαστομετρία
RPL	Recurrent pregnancy loss	Πολλαπλές αποβολές
sGC	Soluble guanylate cyclase	Διαλύτης γουανυλικής κυκλάσης
SM	Sphingomyelin	Σφιγγομυελίνη
TEG	Thromboelastography	Θρομβοελαστογραφία
TF	Tissue Factor	Ιστικός παράγοντας
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα
TPA	Tissue-type Plasminogen Activator	Ιστικός Ενεργοποιητής του Πλασμινογόνου
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
UPA	Urokinase-type Plasminogen Activator	Ουροκινάση
VOD	Veno-occlusive Disease	Φλεβο-αποφρακτική νόσος
VTE	Venous thromboembolism	Φλεβική θρομβοεμβολική νόσο
vWF	Von Willebrand factor	Παράγοντας von Willebrand

WHO
α2M

World health organization
Alpha-2-macroglobulin

Παγκόσμιος οργανισμός υγείας
Άλφα-2-μακροσφαιρίνη

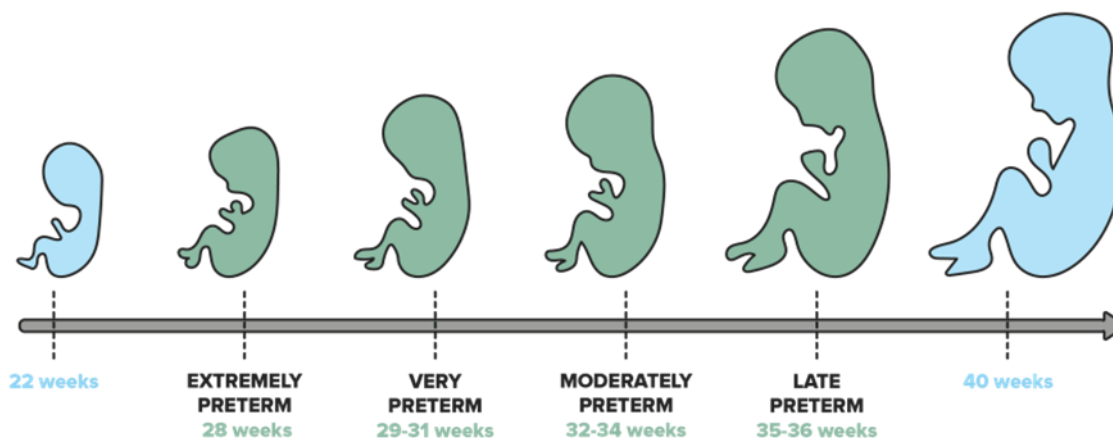
Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο την συγκέντρωση έγκυρων επιστημονικών πληροφοριών και πρόσφατων δεδομένων σχετικά με τις επιπλοκές μίας εγκυμοσύνης με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, θα εστιάσουμε περισσότερο στις περιπτώσεις όπου υπήρξαν πολλαπλές αποβολές και αποτυχημένες εξωσωματικές. Αρχικά, θα γίνει μια σύντομη αναφορά στους παράγοντες, με τους οποίους κατατάσσουμε μια εγκυμοσύνη ως υψηλού κινδύνου. Περεταίρω, θα εξηγηθεί αναλυτικά ο ρόλος του μηχανισμού της πήξης στον οργανισμό και θα παρουσιαστούν καινοτόμες προσεγγίσεις στο ζήτημα της κατανομής των διαταραχών του συστήματος αυτού. Με βάση τα πρόσφατα αυτά στοιχεία θα αναλύσουμε λεπτομερώς την επίδραση των θρομβοφιλικών διαταραχών κατά την διάρκεια μιας κύησης και του τοκετού. Η στοχευμένη προσέγγιση στην αιτοπαθογένεια των θρομβοφιλικών νοσημάτων αποτελεί κρίσιμο στοιχείο στο πεδίο της διάγνωσης, της πρόληψης, της πρόγνωσης και της κατάλληλης αντιμετώπισης των θρομβοφιλικών και αιμορραγικών επεισοδίων κατά την κύηση. Εν κατακλείδι, οι μελλοντικές ανακατεύθυνσης στρέφονται στην ενδεχόμενη συμβολή των MicroRNAs ως βιοδείκτες στην διάγνωση, στην πρόληψη και στην πρόγνωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην εγκυμοσύνη. Η ανερχόμενη τάση της ένταξης της τεχνητής νοημοσύνης στην διάγνωση και στην πρόγνωση των θρομβοεμβολών βρίσκεται ακόμα στην πειραματική φάση. Ωστόσο, πολλές έρευνες επισημάνουν τα πιθανά πλεονεκτήματά της στην κλινική εφαρμογή.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Εγκυμοσύνη, αποβολή και πρόωρος τοκετός

Με τον όρο της εγκυμοσύνης περιγράφεται η χρονική περίοδος, συνήθως άνω των σαράντα εβδομάδων, στην οποία αναπτύσσεται ένα έμβρυο εντός της μήτρας. Αντιθέτως όταν η περίοδος της κύησης είναι μικρότερη από 37 εβδομάδες το νεογνό χαρακτηρίζεται ως πρόωρο. Τα νεογνά της 35^{ης} με 36^{ης} εβδομάδας αλλά και της 34^{ης} με 32^{ης} εβδομάδας περιγράφονται με τους όρους ελάχιστα και μετρίως πρόωρα, ενώ εκείνα της 28^{ης} με 32^{ης} εβδομάδας ως πολύ πρόωρα (Εικόνα 1). Μάλιστα υπάρχει η πιθανότητα του υπερβολικά πρόωρου τοκετού, όπου η περίοδος της κύησης κυμαίνεται από την 22^η με 28^η εβδομάδα. Δυστυχώς, η πιθανότητα επιβίωσης του νεογέννητου νωρίτερα από την 22^η εβδομάδα της κύησης είναι εξαιρετικά ελάχιστη. Συνεπώς, ο ανεπιθύμητος τερματισμός της εγκυμοσύνης από την 1^η έως και την 22^η εβδομάδα χαρακτηρίζεται ως αποβολή και κατά συνέπεια η περισσότερες από μια αποβολές χαρακτηρίζονται ως πολλαπλές. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των περιστατικών, που αφορούν την αποβολή, εκτιμάται να προσεγγίζει τα 23 εκατομμύρια ετησίως. Συνεπώς, η πιθανότητα μιας εγκυμοσύνης να καταλήξει σε αποβολή είναι 15.3%, άρα μία στις δέκα γυναίκες έχει βιώσει έστω μια αποβολή στην ζωή της. (Quenby, et al., 2021) (Ohuma, et al., 2023) (Vlachou, et al., 2024)

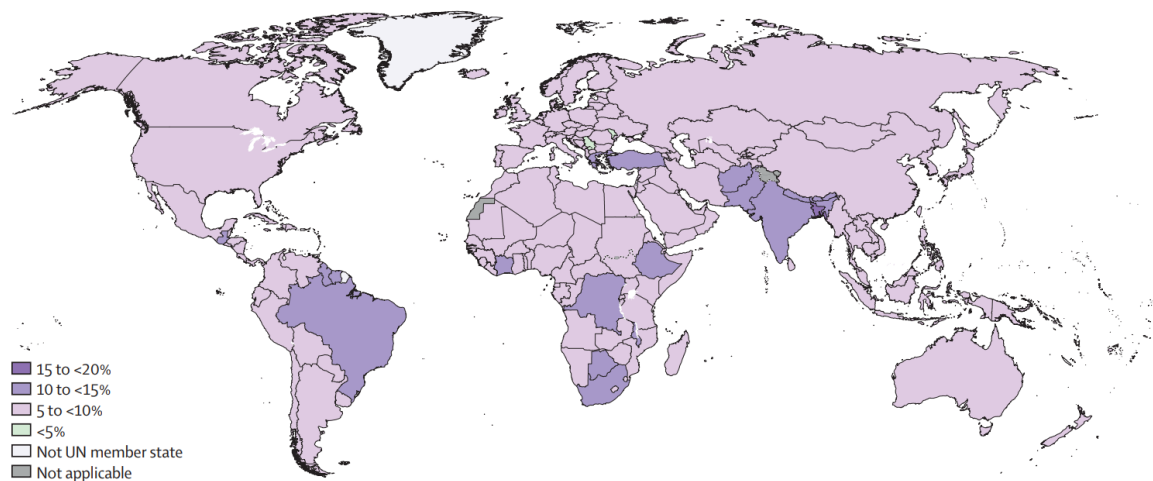


Εικόνα 1: Κατηγορίες πρόωρων τοκετών. Πηγή:

<https://www.clinicbarcelona.org/en/assistance/diseases/prematurity>

Θεωρητικά, η κύηση διαχωρίζεται σε τρία τρίμηνα, όπου στο πρώτο τρίμηνο (1-12 εβδομάδα) συμπεριλαμβάνουμε την γονιμοποίηση του ζυγωτού και την προσκόλληση αυτού στα εσωτερικά τοιχώματα της μήτρας. Το ζυγωτό αποτελείται από μια συσσώρευση κυττάρων, τα οποία αργότερα θα διαμορφώσουν το έμβρυο και τον πλακούντα.

Το δεύτερο τρίμηνο κυμαίνεται από την 13^η έως την 28^η εβδομάδα. Σε αυτή την περίοδο πραγματοποιούνται οι υπέρηχοι με στόχο τον προγεννητικό έλεγχο και την ανακάλυψη του φύλου. Σύμφωνα με την έρευνα του NICHD Neonatal Research Network το 2010, το ποσοστό επιβίωσης ανέρχονται στα 92% στα υπερβολικά πρόωρα νεογνά (28 εβδομάδων). Στη έρευνα συμμετείχαν 9575 πρόωρα νεογνίδια (22- 28 εβδομάδων) με εύρος βάρους από τετρακόσια μέχρι και χίλια πεντακόσια γραμμάρια και γεννήθηκαν στο κέντρο αναφοράς την χρονική περίοδο 1 Ιανουαρίου 2003 – 31 Δεκεμβρίου 2007. Συγκεκριμένα, το ποσοστό επιβίωση διαπιστώθηκε πως αυξάνεται ανάλογα με την εβδομάδα κύησης, όπου τα νεογνά της 22^{ης} εβδομάδας κύησης είχαν ποσοστό επιβίωσης μόλις 6%. Συνολικά, 1060 νεογνά πέθαναν σε λιγότερες από δώδεκα ώρες μετά από την γέννησή τους. Παρόλα αυτά, τα νεογνά που επιβίωσαν ενδεχομένως να αποκτήσουν διάφορα προβλήματα υγείας. Ειδικότερα, το μεγαλύτερο ποσοστό όλων των πρόωρων νεογνίτων της έρευνας (95%) ανέπτυξαν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσφορίας. Μεταξύ άλλων η πιθανότητα ανάπτυξης ανοικτού αρτηριακού πόρου (PDA), σοβαρής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, σηψαιμία και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας ήταν ιδιαίτερα υψηλή. (Stoll, et al., 2010)



Εικόνα 2: Εθνικά ποσοστά πρόωρων γεννήσεων κατά εκτίμηση το 2020. Πηγή: (Ohuma, et al., 2023)

Μεταξύ της 29^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας πρόκειται για το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Με βάση τα δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO), περίπου 13,4 εκατομμύρια μωρά γεννήθηκαν πρόωρα (πριν την 37η εβδομάδα της κύησης) το 2020 παγκοσμίως, ενώ το εύρος τους κυμαίνεται στα 4-16% (Εικόνα 2). Κατά προσέγγιση, περίπου στα 85% των τοκετών παγκοσμίως ανερχόταν τα μετρίως και ελάχιστα πρόωρα

νεογνά το 2020. Σε σύγκριση, μόλις το 10% αυτών ανήκει στα πολύ πρόωρα νεογνά (28^η – 31^η εβδομάδα) και το 5% στα υπερβολικά πρόωρα (<28^η εβδομάδας). Γενικότερα, τα πρόωρα νεογνά (<37^η εβδομάδας) διατρέχουν πολλούς κινδύνους ως προς την ανάπτυξη γνωσιακών, συμπεριφορικών και ψυχικών διαταραχών. Η αιτιολογία βρίσκεται στην παρατήρηση της μειωμένης πυκνότητας του εγκεφαλικού φλοιού των νεογνών αυτών. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε ένα μοτίβο χαμηλής πυκνότητας του φλοιού στον ινιακό, στον κροταφικό και στον προμετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου τους. (da Fonseca, Damiao, & Moreira, 2020) (Nath, Beltrano, Haynes, Dewey, & Bray, 2023) (Ohuma, et al., 2023)

1.2 Εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου

Οι παράγοντες που έχουν αρνητική επίδραση στην υγεία της μητέρας ή και του εμβρύου χαρακτηρίζουν μια εγκυμοσύνη ως υψηλού κινδύνου. Ορισμένοι κατατάσσονται ως μετρίου είτε σοβαρού βαθμού, ανάλογα με την σοβαρότητα των επιπλοκών που θα προκληθούν. Ωστόσο, συχνό φαινόμενο αποτελεί η ύπαρξη πολλών παραγόντων ταυτόχρονα, το οποίο χρήζει ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπισή τους.

Γενικά, οι παράγοντες κατατάσσονται σε αυτούς που συσχετίζονται με το ιστορικό της μητέρα και σε εκείνους που συσχετίζονται με το έμβρυο. Στην πρώτη κατηγορία υπάρχουν οι εξής παράγοντες: 1) σωματικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά, 2) προ υπάρχουσες διαταραχές της υγείας και 3) επιπλοκές σε προηγούμενες κυοφορίες. Σε αντίθεση, στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται: 1) γενετικές ανωμαλίες, 2) μορφολογικές ανωμαλίες και 3) πολύδυμη κύηση.

Αναλυτικότερα, στην υποκατηγορία των σωματικών και κοινωνικών χαρακτηριστικών της εκάστοτε μητέρας συμπεριλαμβάνονται τα παρακάτω κριτήρια. Κατά κύριο λόγο η ηλικία και το σωματικό βάρος κυοφορούσας εντάσσονται στα σημαντικά σημεία αναφοράς, μεταξύ δευτερευόντων όπως το κάπνισμα, η διατροφή, η κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών, ο αλκοολισμός και η κλινική κατάθλιψη. (Gill, et al., 2012)

Στις προ-υπάρχουσες διαταραχές κατατάσσουμε: 1) την υπέρταση, 2) τα καρδιοαγγειακά νοσήματα, 4) τον διαβήτη της κύησης, 5) τον σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, 6) της γαστρεντερικές διαταραχές, 7) τις αιματολογικές διαταραχές, 8) την πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας και άλλες νευρολογικές διαταραχές, 9) τα

καρκινώματα, 10) το άσθμα και άλλες πνευμονολογικές παθήσεις, 11) τον ερυθματώδη λύκο και τα υπόλοιπα ρευματικές παθήσεις και 12) τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες (ΣΜΝ) (όπως το HIV).

Οι επιπλοκές σε προηγούμενες κυοφορίες επικεντρώνονται κυρίως στο ιστορικό της κυοφορούσας ως την ανάπτυξη προεκλαμψίας στην πρώτη κύηση ή στις πιθανές προηγούμενες αποβολές. Μάλιστα, σημαντικό κριτήριο αποτελεί το ιστορικό για προηγούμενους πρόωρους τοκετούς, καθώς και την ύπαρξη γενετικών ή κληρονομικών διαταραχών σε αυτά.

1.2.1 Μητρική ηλικία

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμα επιστημονικά άρθρα που υποστηρίζουν το γεγονός της αρνητικής επίδρασης της προχωρημένης μητρικής ηλικίας (άνω των 35 ετών) στην ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Συγκεκριμένα, το μεγαλύτερο ποσοστό (80%) των αποβολών σε σχέση με την προχωρημένη ηλικία οφείλεται στις αυτόματες αποβολές. Σε σύγκριση με τις μητέρες σε μικρότερη ηλικία (25-29 ετών), τα νεογνά των γυναικών σε προχωρημένη ηλικία (>40 ετών) είχαν κατά δύο φορές υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης μίας καρδιακής δυσλειτουργίας, μίας ατρησίας οισοφάγου και μίας κρανιοσυνοστέωσης. Περαιτέρω, η υψηλή θνητότητα και η αυξημένη νοσηρότητα των μητέρων σχετίζονται άμεσα με την προχωρημένη ηλικία. Η θνησιμότητα αυτή αποδίδεται κυρίως στην παρουσία συννοσηροτήτων, όπως είναι τα μεταβολικά σύνδρομα, τα παρελθοντικά και παρόντα καρκινώματα και τα καρδιαγγειακά, νεφρικά και αυτοάνοσα νοσήματα, τα οποία επικρατούν συχνότερα στις ηλικίες αυτές. Η προχωρημένη ηλικία συχνά οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα με έμμεση επίδραση στην αυξημένη ζήτηση για νέες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Τέλος, οι γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικία διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διάφορων επιπλοκών μετά τον τοκετό, όπως αιμορραγίες, πυρετό, θρόμβωση και υψηλό κίνδυνο για υστερεκτομή. (Attali & Yogev, 2021)

Αξιοσημείωτο αποτελεί και το γεγονός την εφηβικής κύησης, διότι η πιθανότητα ανάπτυξης εκλαμψίας, ενδομητρίωσης και συστηματικών λοιμώξεων στην κύηση στις νέες μητέρες (10-19 ετών) είναι πιο υψηλή σε σύγκριση με τις γυναίκες 20 με 24 ετών. Εκτιμάται πως κάθε χρόνο, περίπου 21 εκατομμύριας εγκυμοσύνες προκύπτουν από

έφηβες μητέρες (15-19 ετών) σε αναπτυσσόμενες χώρες, από τις οποίες το 50% ήταν ανεπιθύμητες. Επιπλέον, τα νεογνά των κοριτσιών αυτών αντιμετωπίζουν κατά κανόνα υψηλότερο κινδύνο να γεννηθούν με χαμηλό βάρος, πρόωρα και με σοβαρές νεογνικές παθήσεις όπως προαναφέρθηκαν νωρίτερα. Εν κατακλείδι, οι αρκετά συχνές περιπτώσεις ΣΜΝ σε νεότερες γυναίκες (κάτω των 20 ετών) καθιστούν σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση εγκυμοσύνης υψηλού κινδύνου. (Mann, Bateson, & Black, 2020) (Sully, et al., 2020) (Gibbs, Wendt, Peter, & Hogue, 2012)

1.2.2 Σωματικό Βάρος

Κατά την διάρκεια μίας φυσιολογικής κύησης η φυσιολογία του σώματος της κυοφορούσας αλλάζει, ώστε να υποστηρίξει την ανάπτυξη του εμβρύου. Το προαναφερόμενο γεγονός συμπεριλαμβάνει ορισμένες κρίσιμες μεταβολικές αλλαγές στην ευαισθησία της ινσουλίνης και εξαρτώνται από τα στάδια της κύησης. Οι αλλαγές στην ευαισθησία της ινσουλίνης σχετίζονται έμμεσα με την αύξηση του λιπιδικού βάρους στις έγκυες γυναίκες. Εξαιτίας της μειωμένης επίδρασης της ινσουλίνης στην λιπόλυση, η αντίσταση της ινσουλίνης επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων με αποτέλεσμα της πολλαπλής αυξανόμενης συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης, κυρίως προς το τέλος της κύησης. Οι γυναίκες με φυσιολογικό βάρος σώματος παρουσιάζουν καθαρή λιπογένεση στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης (12^η -14^η εβδομάδα), ενώ η καθαρή λιπόλυση παρουσιάζεται στα μεταπείτα στάδια (34^η -36^η εβδομάδα). Σε αντίθεση, οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν καθαρή λιπόλυση σε όλα τα στάδια της κύησης. Τελική συνέπεια αποτελεί η συνεχής έκθεση του εμβρύου στα ελεύθερα λιπιδικά οξέα σε όλη την διάρκεια της ανάπτυξής του. Η επίδραση της λιπιδικής τοξικότητας στην κύηση με παχυσαρκία προωθεί φλεγμονές, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αποδυναμώνει την προσκόλληση του πλακούντα στα τοιχώματα της μήτρας, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μεταβολικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του πλακούντα. (Reichetzeder, 2021)

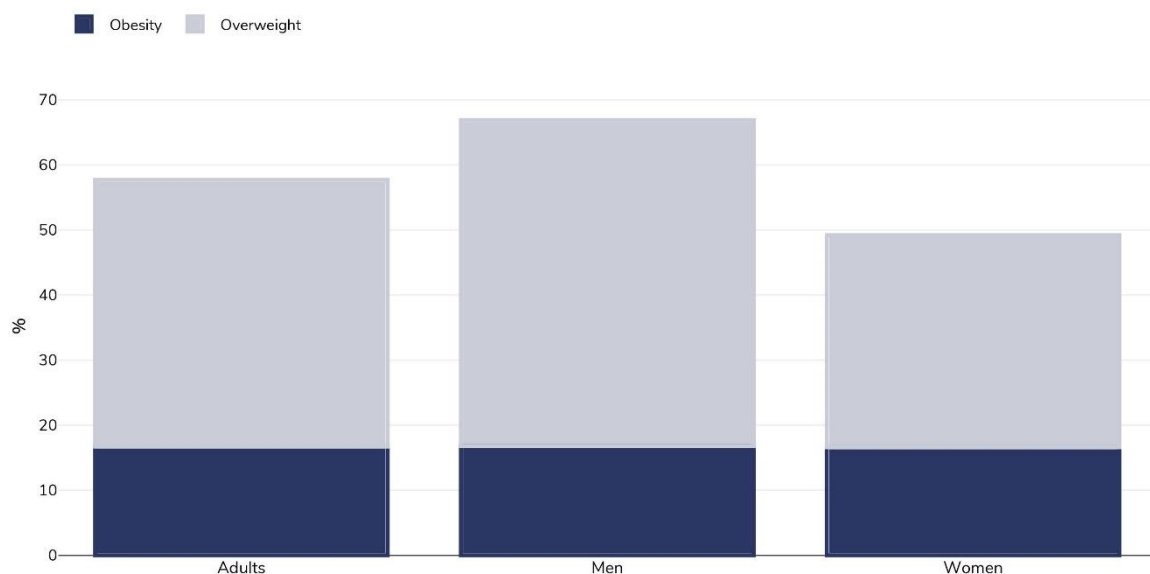
Σημαντικός δείκτης ως προς το βάρος αποτελεί το δείκτης μάζας σώματος (BMI), διότι ως υπέρβαρη θεωρείται μια γυναίκα εάν ανήκει στο εύρος μεταξύ 25 και 29.9 kg/m², ενώ η παχυσαρκία κατατάσσεται στο εύρος άνω του 30 kg/m². Με βάση ορισμένων προγνωστικών εκτιμήσεων, προβλέπεται πως περίπου το 38% του παγκόσμιου πληθυσμού να είναι παχύσαρκοι έως το 2038. Ο κίνδυνος στις γυναίκες αυτές ως αναφορά το βάρος τους πριν και κατά την διάρκεια την εγκυμοσύνης τους και την ανάπτυξη

υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, αποβολής, εμβρυικής μακροσωμίας, προεκλαμψίας, είναι ιδιαίτερα υψηλό σε σχέση με γυναίκες με ιδανικό βάρος. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του National Academy of Medicine των Ηνωμένων Πολιτειών, το επιπλέον βάρος κατά την διάρκεια της κύηση μιας υπέρβαρης γυναίκας περιορίζεται από 6.8 kg έως 11,3 kg, ενώ στις γυναίκες με παχυσαρκία περιορίζεται αυστηρά από 5 kg έως 9 kg. Αντιθέτως γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλό δείκτη (<18,5 kg/m²) πριν την εγκυμοσύνη τους διατρέχουν την επικινδυνότητα να αποκτήσουν τέκνο με εξαιρετικά χαμηλό βάρος (<2,5 kg) κατά το τοκετό. Στην περίπτωση αυτή, οι γυναίκες ενθαρρύνονται να προσθέσουν μέχρι και 12,5 kg κατά την διάρκεια της κύησης. (Artal, Lockwood, & Brown, 2010)

Στην Ελλάδα, συμφωνά με τα τελευταία δεδομένα της Eurostat το 2019, συνολικά το 41 % του πληθυσμού είναι υπέρβαροι, όπου το 16.7% πάσχει από παχυσαρκία (**Εικόνα 3**). Μάλιστα το 32.6% των Ελληνίδων γυναικών είναι υπέρβαρες και το 16.6% πάσχει από παχυσαρκία. (Eurostat, 2019)

Greece: Obesity prevalence

Adults, 2019

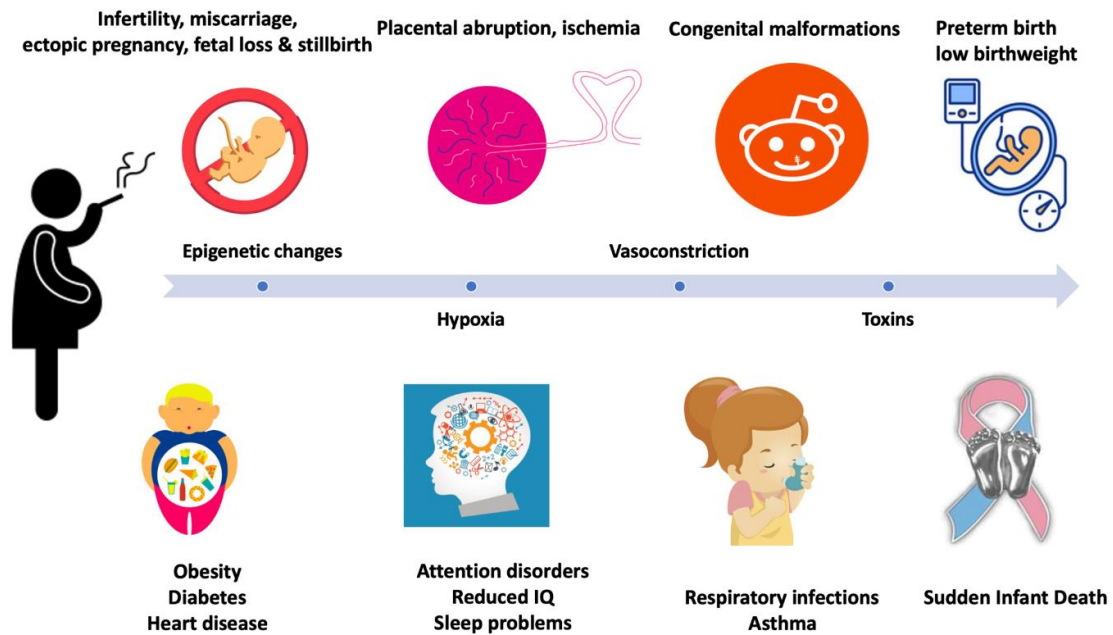


Survey type: Self-reported
 Age: 18+
 Area covered: National
 References: Eurostat 2019. Data available at https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_ehis_bm.1i&lang=en (last accessed 09.08.21)

Εικόνα 3: Διάγραμμα απεικόνισης ποσοστού υπέρβαρου πληθυσμού στην Ελλάδα. Πηγή: Eurostat 2019

1.2.3 Κάπνισμα

Ακόμη και αν οι καπνιστές ακολουθούν πιστά τις οδηγίες της καπνοβιομηχανίας ως προς την ιδανική χρήση του καπνού, δεν παύει να αναίρει την αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην υγεία μας. Πολυάριθμες έρευνες επισημαίνουν πως η υψηλή καρδιακή πίεση και το κάπνισμα ταξινομούνται στους κύριους παράγοντες επικινδυνότητας του προώρου θανάτου και της αναπηρίας παγκοσμίως. Στην επίσημη δήλωση του WHO αναφέρθηκε πως το κάπνισμα και η θέρμανση του καπνού είναι υπεύθυνος παράγοντας για έξι εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο και 0,6 εκατομμύρια εξαιτίας της συνέπειας του παθητικού καπνίσματος. Η πιο πρόσφατη εκτίμηση για το ποσοστό των καπνιστών στην Ελλάδα διεξάχθηκε το 2013 όπου διαπιστώθηκε το ποσοστό των 38,2%. Στις γυναίκες το υψηλότερο ποσοστό των ενεργών καπνιστών αποδίδεται στο ηλικιακό εύρος 40 με 49 ετών (48,1%). Μετέπειτα ακολουθούν οι γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα 30 με 39 ετών με 47% και τέλος οι ηλικίες 18 με 20 ετών με 44,6%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μία στις 3 γυναίκες (ενεργές και μη-ενεργές) (36,2%) δηλώνουν την ηλικία των 17 ετών ως το σημείο έναρξης του καπνίσματος. Σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, οι Ελληνίδες κατέχουν μία από τις υψηλότερες θέσεις στην κατάταξη των ενεργών καπνιστών (31,6%), ενώ όσο αφορά τη συχνότητα καπνίσματος και την ποσότητα κατανάλωσης τσιγάρων η Ελληνίδες βρίσκονται στην δεύτερη θέση (21,3%) και χαρακτηρίζονται ως βαριές καπνιστές (9,4% καταναλώνουν πάνω από 20 τσιγάρα την ημέρα). Περαιτέρω, το 58,3% του ελληνικού πληθυσμού δήλωσε ότι εκτίθεται στο παθητικό κάπνισμα, όπου το 38,8% αναφέρει τον εργασιακό χώρο, το 30% στην οικία του και το μεγαλύτερο ποσοστό (44,6%) στους δημόσιους χώρους. (Gangadi, et al., 2021)



Εικόνα 4: Συνέπειες του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη. Πηγή: (Havard, Chandran, & Oei, 2021)

Το κάπνισμα παραμένει η κυριότερη αιτία στην οποία οφείλουμε διάφορες επιπλοκές στην κύηση, που μπορεί να αποφευχθεί. Παρόλο που τα περισσότερα ευρήματα αφορούν κυρίως τον κοινό καπνό, πρόσφατα αρκετά ευρήματα υποστηρίζουν τα παρόμοια αποτέλεσμα και στο παθητικό και στο θερμαινόμενο καπνό, σε σχέση με την επίδρασή τους στον οργανισμό κατά την εγκυμοσύνη (Εικόνα 4). Η έκθεση του παθητικού καπνίσματος μεταξύ των μη-καπνιστών γυναικών συμβάλει θετικά στην γέννηση του τεκνού με χαμηλό βάρος, στις αποβολές και στις συγγενή ανωμαλίες. Η υποκείμενη αιτία των επιπλοκών σχετίζονται περισσότερο με τον συνδυασμό από την έκθεση σε τοξικές ουσίες, την υποξία, το οξειδωτικό στρες και τις επιγενετικές αλλαγές. Το κάπνισμα επιδρά στην κύηση από τα πρώτα ακόμη στάδια, μέσω την παρεμβολής της με την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του πλακούντα. Επίσης, το κάπνισμα επιδρά αρνητικά στην έκφραση των κυτταροτροφοβλαστικών γονιδίων που ελέγχουν την κυτταρική απάντηση για την μεταφορά του οξυγόνου, τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα και τον αγγειακό ενδοθηλικό παράγοντα ανάπτυξης A. Μάλιστα, το κάπνισμα συμμετέχει στην μεθυλίωση πλακουντιακών γονιδίων (όπως, το CYP1A1), αυξάνοντας την παραγωγή κυτταροκινών (ιντερλευκίνη-8), προκαλώντας οξειδωτική βλάβη. (Havard, Chandran, & Oei, 2021)

Στην Ελλάδα, το 2018, σύμφωνα με την έρευνα της Διαμαντή και των συνεργατών, στις 195 έγκυες γυναίκες, το 24,6% δήλωσαν πως συνέχισαν το κάπνισμα κατά την

διάρκεια της κύησης και το 58,5% αυτών υπήρξαν καπνιστές πριν την εγκυμοσύνη τους. Αξιοσημείωτο εύρημα αποτελεί πως σχεδόν οι περισσότερες γυναίκες (82,8%) είχαν σκεφτεί να διακόψουν το κάπνισμα και το 71,1% προσπάθησαν, αλλά σχεδόν το 50% αυτών απέτυχαν να το καταφέρουν. Οι περισσότερες έγκυες γυναίκες ανέφεραν πως δεν είχαν επαρκής υποστήριξη από τον σύντροφό τους ή την οικογένειά τους (72,6%) κατά την προσπάθειά τους στην διακοπή. Τέλος το 92,6% των γυναικών δηλώνουν ότι γνωρίζουν τους κινδύνους του καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η κύρια πηγή πληροφοριών τους προέρχεται από το διαδίκτυο παρά από τον υγειονομικό πάροχό τους. (Diamanti, et al., 2018)

1.2.4 Διαβήτης της κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης είναι μια πάθηση που αναπτύσσεται συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στην υπεργλυκαιμία. Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει το 2-10% των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται και να παρακολουθείται στενά λόγω των ανεπιθύμητων επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο, όπως η ανάπτυξη προεκλαμψίας, η ανάγκη για καισαρική τομή και ο σχετικός κίνδυνος τραυματισμών κατά τη γέννηση. (Gogar, 2016)

Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στο σύστημα πήξης και στις ενδοθηλιακές λειτουργίες είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Οι αιμοστατικοί παράγοντες και οι δραστηριότητες επηρεάζονται τόσο από την υπεργλυκαιμική κατάσταση στον σακχαρώδη διαβήτη όσο και από την υπογλυκαιμία που προκαλείται από υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Σύμφωνα με την ιατρική βιβλιογραφία, υπάρχει αυξημένη προθρομβωτική κατάσταση λόγω αυξημένης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και προθρομβωτικών παραγόντων πήξης σε συνδυασμό με μείωση της ινωδολύσης. Η εγκυμοσύνη δημιουργεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας ως φυσιολογικός και προσαρμοστικός μηχανισμός για τη διασφάλιση της αιμοστατικής ισορροπίας αποτρέποντας την υπερβολική απώλεια αίματος της μητέρας κατά τον τοκετό. Ωστόσο, αυτός ο φυσιολογικός μηχανισμός μπορεί να μετατραπεί σε παθολογική διαδικασία σε μια εγκυμοσύνη που επιπλέκεται από τον σακχαρώδη διαβήτη και/ή την εκλαμψία/προεκλαμψία. Δεδομένου ότι ο καταρράκτης πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα περιλαμβάνουν διάφορους παράγοντες πήξης που αλληλεπιδρούν μέσω

πολύπλοκων οδών, καθίσταται δύσκολο να αποκαλυφθούν και ακόμη και να κατανοηθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί των αιμοστατικών αλλαγών που συμβαίνουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στο σύστημα πήξης, η δυναμική που εμπλέκεται σε παθοφυσιολογικό επίπεδο και ο ακριβής μηχανισμός παραμένουν ακόμη ασαφής. (Gogar, 2016)

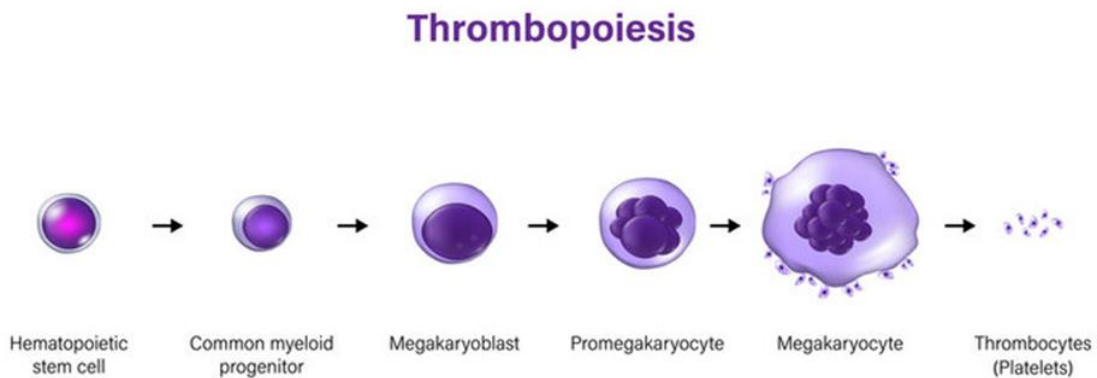
1.2.5 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κατά την κύηση

Η μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η βελτιωμένη πρόσβαση στην αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία έχει μετατοπίσει το φάσμα των επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη μεταξύ των εγκύων γυναικών που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV. Εκτός από τις αγγειακές επιπλοκές του πλακούντα και τον πρόωρο τοκετό, έχουν περιγραφεί αυξημένα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Η HIV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από την ανοσολογική ενεργοποίηση, την φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της πήξης και στις προθρομβωτικές συνέπειές της. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί πως οι ενεργοποιημένοι παράγοντες πήξης είναι αυξημένοι, σε αντίθεση με τους αντιπηκτικούς παράγοντες, που είναι μειωμένοι στον HIV. Έχουν εντοπιστεί αρκετοί μηχανισμοί στην προθρομβωτική ισορροπία στην αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι μπορεί να περιλαμβάνουν την συν-λοιμώξεις, την ανοσολογική αποκατάσταση και την απώλεια της ακεραιότητας του γαστρεντερικού βλεννογόνου με μικροβιακή μετατόπιση. Εκτός από τις άμεσες επιδράσεις του HIV και της αντιρετροϊκή θεραπεία, οι παραδοσιακοί φλεβικοί και γυναικολογικοί παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο VTE. Μια ερευνητική προτεραιότητα ήταν η κατανόηση των μηχανισμών της VTE σε μολυσμένες με HIV έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία και η μετάφραση αυτού σε ειδικές για τον HIV συστάσεις θρομβοπροφύλαξης. Η διαχείριση απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση και υποδεικνύονται περαιτέρω μελέτες για να καθοδηγήσουν την πρόληψη και τη διαχείριση της VTE που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη. (Scharkaitz, Jacobson, & Libhaber, 2023)

Κεφάλαιο 2. Αιμόσταση και Πήξη

2.1 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα του αίματος και συμμετέχουν στην διαδικασία της πήξης του αίματος, στην φλεγμονή, στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην βιολογία των νεοπλασμάτων και στην συντήρηση του αγγειακού τόνου (Satoshi, 2023). Η βασική λειτουργία των αιμοπεταλίων αποσκοπεί στον φραγμό μιας αιμορραγίας μετά από ιστική βλάβη και αγγειακή καταστροφή (Nardin, et al., 2023). Ο φυσιολογικός αριθμός των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία κυμαίνεται μεταξύ 150-400 εκατομμύρια το λίτρο και η συνεχή τους επικοινωνία με το περιβάλλον πραγματοποιείται διαμέσω επιφανειακών υποδοχέων και διάφορων μορίων προσκόλλησης (Sang Yaqiu, 2021).



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας της θρομβοποίησης.

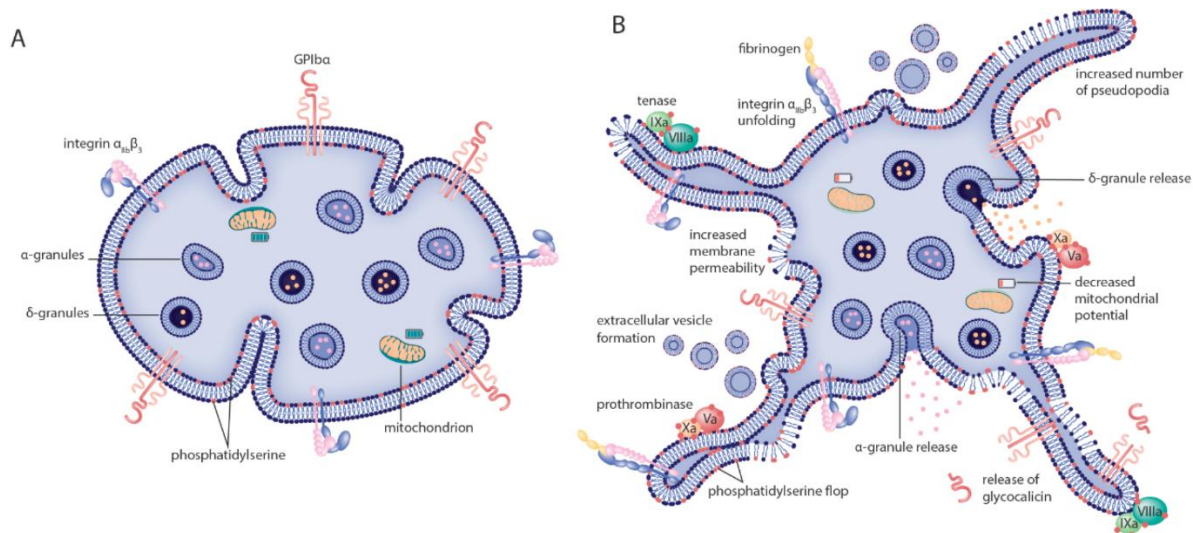
2.1.1 Αιμοποίηση/θρομβοποίηση

Τα αιμοπετάλια εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος απύρνητα (2μm διάμετρο), ύστερα από τον κατακερματισμό του κυτταροπλάσματος ενός γιγαντιαίου πολυπλοειδικού κυττάρου, του μεγακαρυοκυττάρου, που εντοπίζεται στο μυελό των οστών (**Εικόνα 5**). Με άλλα λόγια, εξαιτίας της απουσίας του πυρήνα και της μικρής χωρητικότητάς τους για πρωτεϊνοσύνθεση, ο χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία κυμαίνεται στις 7-10 μέρες. Ωστόσο, τα αιμοπετάλια περιέχουν μιτοχόνδρια, οπότε αποκτούν το πλεονέκτημα του ευέλικτου μεταβολισμού (αερόβιας - αναερόβιας γλυκόλυσης) στην παρουσία οδών απόπτωσης, οι οποίες ελέγχουν την λειτουργία και την μοίρα τους (Nardin, et al., 2023).

Η θρομβοποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και στους νεφρούς. Ο κύριος στόχος της είναι ο έλεγχος των μεγακαρυοκυττάρων ως προς τον χρόνο ζωής τους στον οργανισμό και την περαιτέρω μεταβολή τους, δηλαδή την παραγωγή των αιμοπεταλίων (Nardin, et al., 2023). Η σύνθεση της ηπατικής θρομβοποιητίνης είναι συνήθως ομαλή και τα κυκλικά επίπεδά της καθορίζονται από τον αριθμός των αιμοπεταλίων. Με λίγα λόγια, ο αριθμός των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία καθορίζει τον βαθμό παραγωγής της ορμόνης και συγχρόνως την καταστροφή της. Όταν, λοιπόν, ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται, τα αιμοπετάλια καταστρέφουν την ορμόνη πιο γρήγορα έτσι ώστε τα επίπεδά της ορμόνης να ελαχιστοποιηθούν, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την θρομβοποιητίνη. Σε αντίθεση, αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί, τα επίπεδα της θρομβοποιητίνης αυξάνονται, με αποτέλεσμα την αιμοποίηση (Satoshi, 2023).

2.1.2 Δομή αιμοπεταλίων

Σε κατάσταση ηρεμίας, τα αιμοπετάλια έχουν δισκοειδής μορφή. Εντός του κυτταροπλάσματος παρατηρούνται απουσία πυρήνα, ένα σύστημα διασυνδεδεμένων μεμβρανικών αγωγών (ανοικτό σύστημα αγωγών) με το οποίο επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον διαμέσου εξωτερικών στομιών, ένα πυκνό σωληναριακό σύστημα, α-κοκκία, πυκνά κοκκία και μιτοχόνδρια (Εικόνα 6). Σε φυσιολογική κατάσταση τα αιμοπετάλια εντοπίζονται στην κυκλοφορία του αίματος σε κατάσταση ηρεμίας. Η ανταπόκριση των αιμοπεταλίων είναι εξαιρετικά ταχύτατη, εάν προκύψει κάποια βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο, πυροδοτώντας την διαδικασία πήξης. Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και αλλάζουν την δισκοειδή μορφή τους σε σφαιρική με ψευδοπόδια (ενεργή κατάσταση) (Satoshi, 2023).



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των αιμοπεταλίων. (A) Ανενεργά αιμοπετάλια και (B) ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Πηγή: (Satoshi, 2023)

2.1.2.1 Εσωτερική δομή αιμοπεταλίων

Στο εσωτερικό του κυτταρικού σκελετού των αιμοπεταλίων εντοπίζεται το ανοικτό σύστημα αγωγών, το οποίο επιτρέπει στα αιμοπετάλια να αλλάζουν την μορφή τους κατά την διάρκεια της ενεργοποίησή τους. Ειδικότερα, στην φάση της ενεργοποίησης τα αιμοπετάλια γίνονται πιο λεπτά και φαρδιά. Η αλλαγή του κυτταρικού σκελετού δημιουργεί μια μεγαλύτερη επιφάνεια πρόσδεσης και ενεργοποιεί τις επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες, όπως την γλυκοπρωτεΐνη (GP)VI, GPIb/IX/V, και την ιντεγκρίνη $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Satoshi, 2023).

Η ενεργοποίηση και η αλλαγή της μορφής των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των εσωτερικών κοκκίων και προάγει περισσότερο την ενεργοποίηση και των προσκόλλησή αυτών. Τα αιμοπετάλια περιέχουν τρία είδη κοκκίων: τα α -κοκκία, τα πυκνά κοκκία και τα λυσοσώματα (Satoshi, 2023).

Από όλα τα παραπάνω κοκκία των αιμοπεταλίων, τα α -κοκκία είναι σε μεγαλύτερη ποσότητα και απελευθερώνονται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Σε αυτά τα κοκκία περιέχονται ουσίες όπως, η σελεκτίνη P, ο παράγοντας von Willebrand, ιντεγκρίνες, πηκτικοί και αντιπηκτικοί παράγοντες [FV, FVIII, Πρωτεΐνη-S, αντιθρομβίνη (AT), πλασμινογόνο, πρωτεϊνικούς αναστολείς (C1-αναστολέας, πρωτεάση νεξίνης 1 και 2 (PN1 και PN2)], πρωτεΐνες ινωδόλυσης, κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες, αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και μεσολαβητών φλεγμονής (Satoshi, 2023) (Sang Yaqui, 2021).

Τα πυκνά κοκκία με CD63, LAMP-2, GPIb και ιντεγκρίνη στην εξωτερική μεμβράνη τους, βρίσκονται σε μικρότερη ποσότητα και περιέχουν νουκλεοτίδια, όπως τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και διφωσφορική αδενοσίνη (ADP): (ADP/ATP ratio > 1.7), κατιόντα (ασβεστίου, καλίου και μαγνησίου), φωσφορικά άλατα (πυροφωσφορικά και πολυφωσφορικά), επινεφρίνη (EPI), σεροτονίνη και ισταμίνη. Η ADP και η EPI είναι σημαντικοί αγωνιστές των αιμοπεταλίων καθώς βοηθούν την προσκόλληση, την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Satoshi, 2023) (Sang Yaqiu, 2021).

Τα λυσοσώματα συγκροτούνται από διάφορα λυσοσωματικά ένζυμα. Παρότι η λειτουργία τους δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, πιστεύεται ότι συμμετέχουν στην ομαλή αιμόσταση (Satoshi, 2023).

2.1.2.2 Εξωτερική δομή αιμοπεταλίων

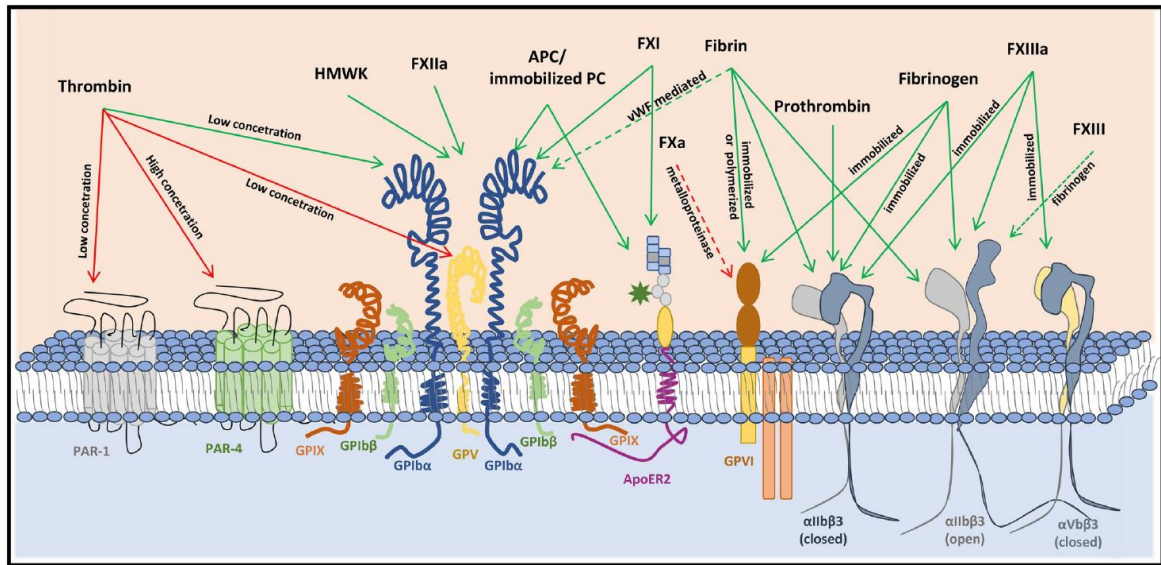
Η βασική δομή της πλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων είναι περίπου ίδια με αυτές των υπόλοιπων κυττάρων. Αυτό σημαίνει, πως η κύρια δομή των λιπιδίων στην μεμβράνη είναι φωσφολιπίδια, όπως η φωσφατιδυλοχολίνη (PC), η φωσφατιδυλοσερίνη (PS), η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE) μαζί με σημαντική ποσότητα σφιγγομυελίνης (SM) και χοληστερόλης (Satoshi, 2023).

Από όλα τα παραπάνω μόνο τα PS φωσφολιπίδια είναι αρνητικά φορτισμένα, ενώ τα υπόλοιπα δεν έχουν φορτίο. Παρότι το γεγονός της ασύμμετρης κατανομής των φωσφολιπιδίων σε κατάσταση ηρεμίας, διακρίνονται περισσότερα μόρια PS και PE στην εσωτερική πλευρά της μεμβρανικής διπλοστοιβάδας, ώστε να διατηρηθεί μια αρνητικά φορτισμένη εσωτερική στοιβάδα και μια ουδέτερη εξωτερική, η οποία συγκροτείται κυρίως από μόρια PC και SM. Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα PS μόρια μετακινούνται προς την εξωτερική στοιβάδα με την βοήθεια ενός ενζύμου. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αρνητική φόρτιση της πλασματικής μεμβράνης, έτσι επιτρέπεται, πλέον, η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (Satoshi, 2023).

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνθέτουν πηκτικούς, αντιφλεγμονώδους και κυτταρο-προστατευτικούς διαμεσολαβητές, συμβάλλοντας στην κατάλληλη αποκατάσταση του ιστού και στην παθολογική φλεγμονώδη κατάσταση (Satoshi, 2023).

Επίσης, η πλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων αποτελείται και από πολλά συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων (GPIb/IX/V), οι οποίοι είναι ευκίνητοι ως

προς την θέση τους στην μεμβράνη (Εικόνα 7). Επιπλέον, υπάρχουν υποδοχείς πρωτεΐνης G (PAR-1, PAR-4, P2Y1 και P2Y12), υποδοχείς προστακυκλίνης (IP), ανοσοποιητικοί υποδοχείς (GPVI, CLEC-2) και μόρια ιντεγκρίνης (α IIb β 3, α V β 3, α 5 β 1, α 6 β 1 και α 2 β 1) (Sang Yaqiu, 2021). Η μετακίνηση των υποδοχέων της εξωτερικής επιφάνειας συνεισφέρει στην σύνδεση των αιμοπεταλίων με των vWF (Satoshi, 2023).



Εικόνα 7: Εξωκυτταρική δομή αιμοπεταλίων. Πηγή: (Satoshi, 2023)

2.1.3 Μηχανισμός αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

Σε φυσιολογικές συνθήκες, με στόχο την πρόληψη ανεπιθύμητης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την οριοθέτηση της αιμοστατικής απάντησης, ο μηχανισμός αναστολής κατέχει έναν κρίσιμο ρόλο. Τα νιτρικά οξείδια (NO), που απελευθερώθηκαν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω της ενεργοποίησης του διαλύτη της γουανυλικής κυκλάσης (sGC), συνεπάγεται η αύξηση του σχηματισμού του cGMP και η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG), το οποίο οδηγεί στην φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, την μείωση των επιπέδων του ασβεστίου, την αναστολή της ενεργοποιησμένης ιντεγκρίνης και την αναστολή της έκκρισης των κοκκίων (Sang Yaqiu, 2021).

Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν προστακυκλίνη (PGI₂) από την μεταβολή του αραχιδονικού οξέως με την βοήθεια της κυκλοοξυγενάσης-1 ή κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-1/COX-2). Η PGI₂ συνδέεται με τον υποδοχέα προστακυκλίνης (IP) και διεγείρει την μεμβρανική αδενική κυκλάση, η οποία αυξάνει τον σχηματισμό κυκλικού cAMP και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA). Περαιτέρω, η

ενεργοποιημένη μορφή της φωσφοριλιώνει πολλές σηματο-ρυθμιζόμενες πρωτεΐνες, που οδηγούν στην αναστολή της αναδιάταξης του κυτταρικού σκελετού. Τέλος, ο ενδοθηλιακός υποδοχέας CD39 εμποδίζει την περεταίρω ενεργοποίηση και συσώρευση των αιμοπεταλίων, διαμέσου της υδρόλυσης της ADP σε AMP (Sang Yaqiu, 2021).

2.1.4 Αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων με τον παράγοντα von Willebrand

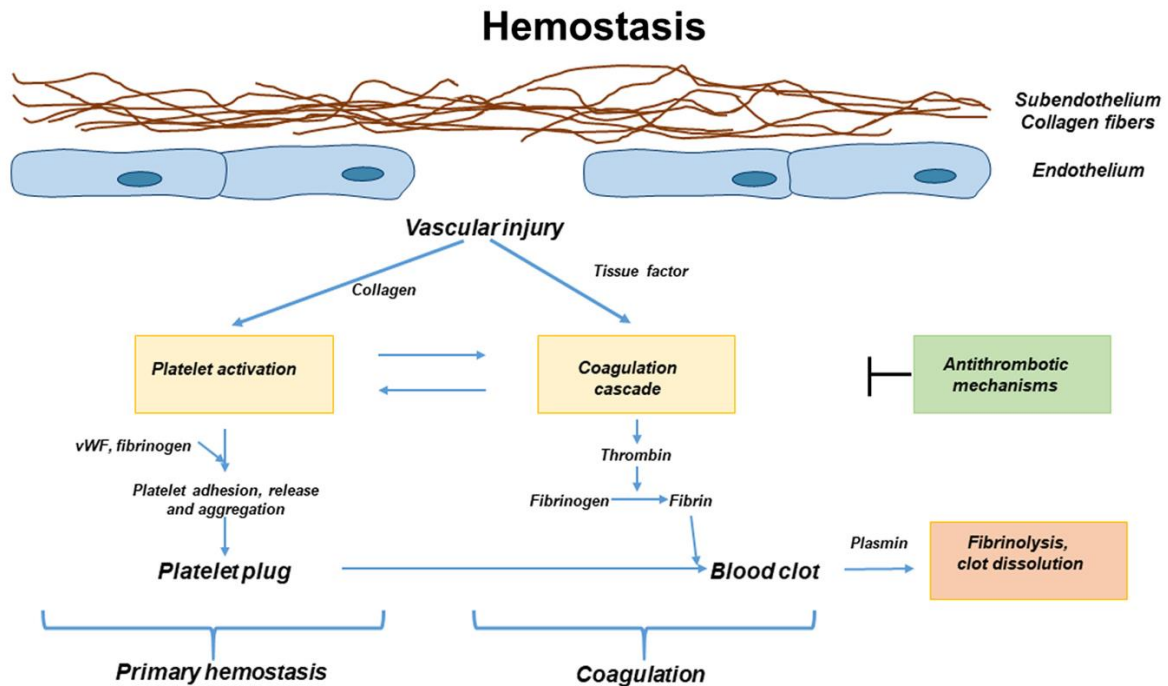
Ο παράγοντας vWF εντοπίζεται σε ποικίλα μεγέθη. Το μεγαλύτερο σε μέγεθος μόριο [high molecular weight multimer (HMWM)] κατέχει και τον μεγαλύτερο ρόλο στην αιμόσταση. Εάν, ο vWF διασπαστεί σε μικρότερα «multimers» από την πρωτεάση, τότε έχουμε μειωμένη ευαισθησία και αλληλεπίδραση του παράγοντα με τις γλυκοπρωτεΐνες GPIIb/IX/V. Η ανισότητα σε μέγεθος, λειτουργία και αλληλεπίδραση του vWF ονομάζεται vWD, η οποία μπορεί να ευθύνεται για διάφορες αιμορραγικές διαταραχές (Satoshi, 2023).

Επίσης, όσο αφορά το μέγεθος του vWF, η διατμητική τάση (η δύναμη αντίστασης της ροής του αίματος στο αγγείο) παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση του vWF με τις GPIIb/IX/V. Υπό χαμηλές διατμητικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα στις φλέβες, οι vWF-multimers συνδέονται ελάχιστα με τις γλυκοπρωτεΐνες. Σε αντίθεση, υπό υψηλές διατμητικές καταστάσεις, (αρτηριακή κυκλοφορία) η συνδεσή τους είναι μεγαλύτερη. Επομένως, η προσκόλλησή του αιμοπεταλίου και του vWF είναι πιο σταθερή (Satoshi, 2023)

2.2 Μηχανισμός αιμόστασης και πήξης

Η φυσιολογική αιμόσταση είναι μια περίπλοκη και σαφής διαδικασία, στην οποία ο κύριος στόχος είναι η συντήρησή μιας αιμοστατικής ισορροπίας, επιτρέποντας την ομαλή ροή του αίματος δίχως αιμορραγία αλλά ούτε αποφράξεις. Ωστόσο, μόλις διαταραχθεί αυτή η ισορροπία, είτε από κάποιον εξωτερικό παράγοντα, ή από βλάβη στην διατήρηση της αιμόστασης, οδηγούμαστε σε παθολογικές καταστάσεις όπως αιμορραγίες και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η αιμόσταση αποτελείται από τρεις φάσεις μεταξύ τους στενά συνδεδεμένες: την πρωτογενή αιμόσταση, την πήξη (δευτερογενή αιμόσταση) και την ινωδόλυση (**Εικόνα 8**) (Noris Marina, 2023). Συγκεκριμένα, η πρωτογενής και η δευτερογενής διαδικασίες επικοινωνούν μεταξύ τους κατά την διάρκεια της πήξης. Στην αρχή, οι πηκτικοί παράγοντες μοιράζονται (ή ανταγωνίζονται για) τους μεμβρανικούς

υποδοχείς (θέσεις πρόσδεσης) στα μη-ενεργά αιμοπετάλια. Με την ενεργοποίησή τους, τα αιμοπετάλια παρέχουν περισσότερες θέσεις πρόσδεσης με μεγαλύτερη χημική συγγένεια προς τους ενεργούς πηκτικούς παράγοντες, από ότι στους μη-ενεργούς παράγοντες (Sang Yaqiu, 2021).



Εικόνα 8: Σχηματική περίληψη του αιμοστατικού μηχανισμού. Πηγή: (Noris Marina, 2023)

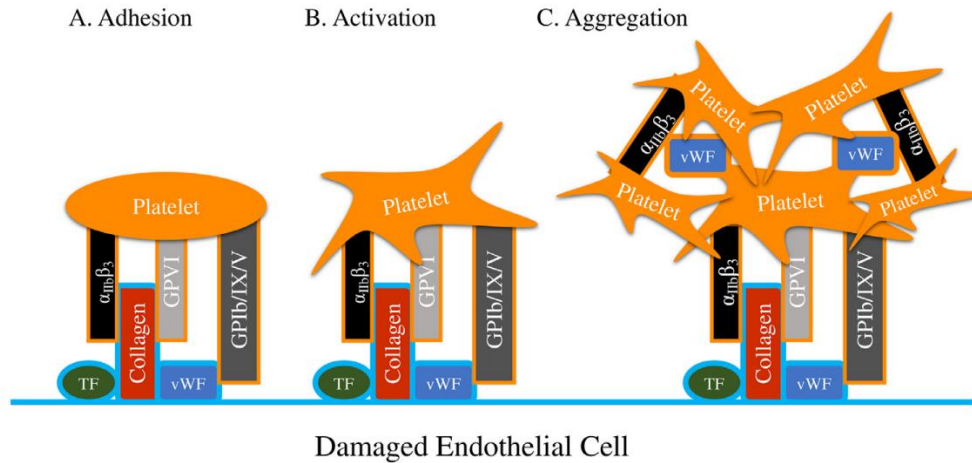
2.2.1 Πρωτογενής αιμόσταση

Η πρωτογενή αιμόσταση χαρακτηρίζεται από 3 στάδια: την προσκόλληση, την ενεργοποίηση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων (Εικόνα 9). Για να ξεκινήσει η διαδικασία της πρωτογενής αιμόστασης, η βλάβη ή η διακοπή του ενδοθηλίου προκαλεί την διάχυση του ιστικού παράγοντα (Tissue factor) και του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το αγγειακό τοίχωμα προς τον αυλό (Satoshi, 2023). Η ταχύτητα έναρξης της διαδικασίας εξαρτάται από τον ρυθμό διάτμησης του αίματος. Ειδικότερα, σε φλεβική ροή τα αιμοπετάλια έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδράσουν με το κολλαγόνο, την φμπρονεκτίνη και την λαμίνη. Σε αρτηριακή ροή, η πρώτη αναστρέψιμη προσκόλληση εξαρτάται απόλυτα από την αλληλεπίδραση των GPIbα των αιμοπεταλίων και του vWF (Sang Yaqiu, 2021). Ο vWF απελευθερώνεται από τα σωματίδια Weibel-Palade του ενδοθηλίου. Ο παράγοντας αυτός αλληλεπιδρά με τον GPIb/IX/V υποδοχέα της γλυκοπρωτεϊνικής επιφάνειας των αιμοπεταλίων, επιτυγχάνοντας με αυτόν τον τρόπο

την προσκόλληση των αιμοπεταλίων πάνω στο ενδοθήλιο. Ταυτόχρονα, το κολλαγόνο που είναι πλέον εκτεθειμένο στο τραυματισμένο ενδοθήλιο, συνδέεται με τον υποδοχέα GPVI, στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων και με την ιντεργκρίνη $\alpha_{IIb}\beta_3$. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεμβρανικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου αποτελούν το στάδιο της προσκόλλησης (Satoshi, 2023).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποδοχέων των αιμοπεταλίων και του κολλαγόνου-vWF συμπλέγματος οδηγούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην αλλαγή του σχήματος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης τους από δισκοειδής μορφή σε σφαιρική με ψευδοπόδια (όπως διαγράφεται στην εικόνα). Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πυροδοτεί όλα τα στάδια της πρωτογενής αιμόστασης συμπεριλαμβανόμενου της προσκόλλησης, της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων διαμέσου της απελευθέρωσης των εσωτερικών κοκκίων. Επιπλέον, ο ενεργοποιημένος επιφανειακός υποδοχέας ιντεργκρίνης $\alpha_{IIb}\beta_3$ των αιμοπεταλίων συνδέεται με δεύτερα αιμοπετάλια με παρουσία του vWF ώστε να βελτιωθεί η συσσώρευση (Satoshi, 2023).

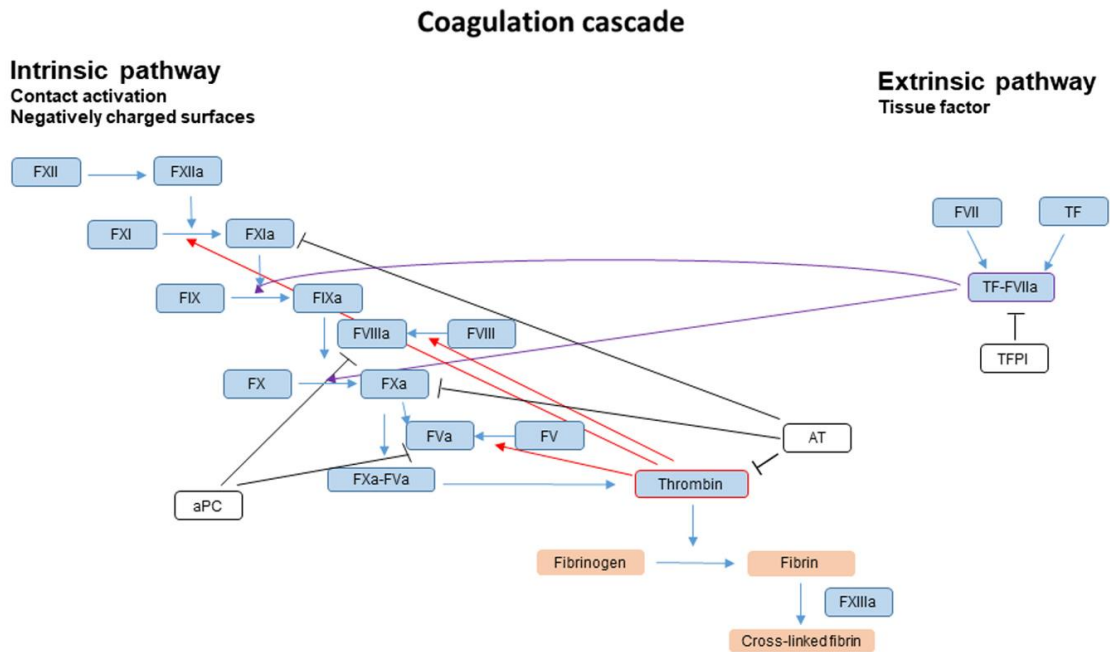
Συμπερασματικά, στην πρωτογενή αιμόσταση περιγράφεται η διαδικασία, στην οποία το επιβλαβές ενδοθήλιο προσλαμβάνει γειτονικά αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια αυτά, στην συνέχεια ενεργοποιούνται (αλλάζουν το σχήμα τους και την εξωτερική κυτταρική επιφάνειά τους) και απελευθερώνουν κοκκία. Η ενεργοποίηση επιτρέπει στα αιμοπετάλια να προσκολληθούν με δεύτερα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Τα τρία αυτά στάδια υφίσταται όχι μόνο αλληλένδετα, αλλά και ταυτόχρονα με την δευτερογενή αιμόσταση με την μεσολάβηση των παραγόντων της πήξης (Satoshi, 2023).



Εικόνα 9: Τα στάδια της πρωτογενής αιμόστασης, όπου στην Α. απεικονίζεται η προσκόλληση, στην Β. έχουμε την ενεργοποίηση και στην C. έχουμε την συσσωρευση των αιμοπεταλίων. Πηγή: (Satoshi, 2023)

2.2.2 Δευτερογενής αιμόσταση

Το δευτερογενές σύστημα συνιστάται από πολλούς ζυμογόνους και συν-παράγοντες, που ενεργοποιούνται από πρωτεολυτική διάσπαση και οδηγούν σε ταχύτερη ενίσχυση του καταρράκτη αντιδράσεων. Ο καταρράκτης της πήξης πυροδοτείται από δύο κύριες και ανεξάρτητες οδούς: την ενδογενή οδό (ξεκινά με την επαφή αρνητικών φορτισμένων επιφανειών), και την εξωγενή οδό (ενεργοποιείται από τον TF) (Εικόνα 10). Μόλις ενεργοποιηθεί το σύστημα, συγχρόνως, ενεργοποιούνται και οι πηκτικοί παράγοντες του καταρράκτη, με απώτερο σκοπό τον σχηματισμό του ινώδους (Noris Marina, 2023).



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση της δευτερογενούς αιμόστασης. Πηγή: (Noris Marina, 2023)

2.2.2.1 Εξωγενής οδός

Η διαδικασία ξεκινά με την αγγειακή βλάβη και την έκθεση του ενδοθηλίου στους κυκλοφορικούς παράγοντες. Ο απελευθερωμένος TF των ενδοθηλιακών κυττάρων συνδέεται με τον FVII και προάγει την πρωτεόλυση. Με αυτόν τον τρόπο, σχηματίζεται το σύμπλεγμα TF-FVIIa ή αλλιώς το σύμπλεγμα τενάσης, το οποίο πυροδοτεί τον καταρράκτη της πήξης. Εφόσον, έχει δημιουργηθεί το παραπάνω σύμπλεγμα, αυτό με την σειρά του ενεργοποιεί τους ζυμογόνους, τον FIX και τον FX. Ο ενεργός, πλέον, FX (Xa) μετατρέπει τον FV σε FVa, σχηματίζοντας το σύμπλεγμα FXa-FVa ή κοινώς το σύμπλεγμα προθρομβινάσης. Αυτό με την σειρά του, μετατρέπει την προθρομβίνη (FII) σε ενεργή θρομβίνη, η οποία είναι και η τελική πρωτεάση του καταρράκτη. Ο ενεργός FIX (IXa) συνδέεται με τον FVIIIa, ο οποίος προωθεί ακόμη περισσότερο την ενεργοποίηση του FX. Η θρομβίνη ενεργοποιεί και άλλους παράγοντες, όπως τον FVII, V και XI και διασπά τον FVII από τον vWF, ώστε να ενισχυθεί η δραστηριότητα της προθρομβινάσης. Μετέπειτα, η θρομβίνη διασπά στα μόρια του ινωδογόνου σχηματίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο τα μονομερή του ινώδους. Με την δράση του ενεργού FXIIa (από την θρομβίνη), τα μονομερή μόρια πολυμερίζονται (Noris Marina, 2023). Το γεγονός αυτό, έχει ως συνέπεια την σταθεροποίηση του θρόμβου (Sang Yaqiu, 2021).

Αξιοσημείωτη αναφορά αποτελεί η ικανότητα του ενεργού FX, η οποία προάγει την περεταίρω ενεργοποίηση του αρχικού FVII, επιταχύνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την επανέναρξη της εξωγενής οδού. Ακόμη, σε περίπτωση απουσίας του ενεργού FV συν-παράγοντα, ο ενεργός FX μπορεί να συμβάλει από μόνος του στην μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη σε απειροελάχιστη ποσότητα. Ωστόσο, είναι αρκετή για να ενεργοποιήσει τον FV, τον FVIII, των FXI και τα αιμοπετάλια (διαμέσου των PAR-1 και PAR-4 υποδοχέων). Μάλιστα, η πρόσφατη αυτή αναφορά της ενεργοποίησης του FV από τον FXa έχει κριθεί πολύ σημαντική ως προς την διευκόλυνση που προσφέρει στην ταχεία παραγωγή θρομβίνης στην δευτερογενή αιμόσταση (Sang Yaqiu, 2021).

2.2.2.2 Ενδογενής οδός

Στην ενδογενή οδό, ο παράγοντας FII αυτο-ενεργοποιείται ύστερα από σύνδεση του με τεχνητές ή βιολογικές επιφάνειες. Το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMWK) και η πρεκαλλικρεΐνη καταλύουν την ενεργοποίηση του FXII, το οποίο ενεργοποιεί τον FXI. Το 2013, αναθεωρήθηκε ο ρόλος του FXI και του FXII της ενδογενής οδού. Αρχικά, είχε ισχυριθεί πως αποτελούσαν ένα απλό μέρος της ενίσχυσης του καταρράκτη, ενεργοποιημένοι από τον TF. Γενικότερα, υπήρξε η αντίληψη πως σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενδογενής οδός δεν έπαιζε έναν ιδιαίτερο ρόλο στην δευτερογενή αιμόσταση, σε σύγκριση με την εξωγενή οδό. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, αναπτύχθηκε ένα σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον πάνω στον FXII. Ιδιαίτερα, όταν το κολλαγόνο, τα νουκλειϊκά οξέα και τα πολυφωσφορικά παρουσιάστηκαν ως διεγέρτης στην αυτο-ενεργοποίηση του FXII (Sang Yaqiu, 2021) (Noris Marina, 2023).

2.2.3 Ινωδόλυση

Η ινωδόλυση είναι ένας ρυθμιζόμενος μηχανισμός, ο οποίος στοχεύει στην απομάκρυνση των θρόμβων κατά την διάρκεια της επούλωσης ενός τραύματος και στην πρόληψη των υγιή αγγείων από ανεπιθύμητη πήξη. Συγκεκριμένα, η ινωδόλυση εξισορροπεί την πήξη και, ενώ η υπερβολική ή πρώιμη δραστηριότητά της προκαλεί αιμορραγίες, η ανεπάρκειά της μπορεί να οδηγήσει σε θρομβώσεις. Η ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτού, επιτυγχάνεται μέσω της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία διεγείρεται από την δράση, είτε του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (TPA), είτε της ουροκινάσης (UPA). Ο πρώτος απελευθερώνεται από ενεργά ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η δεύτερη παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα. Εφόσον

παραχθεί, η πλασμίνη διασπά τον FV τον FVIII, το ινωδογόνο και τους GPIb-V-IX υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και του ινωδογόνου (FDPs) παρεμβαίνουν στην δημιουργία ινώδους και βλάπτουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων με την δέσμευση του αIIbβ3 συμπλέγματος (Noris Marina, 2023).

Κατά κανόνα, η ινωδόλυση ελέγχεται από τρεις αναστολείς σερινικής πρωτεάσης, τον αναστολέα 1 και 2 του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου (PAI-1 και PAI-2) και της α2-αντιπλασμίνης (A2AP) (Noris Marina, 2023). Η αντιθρομβίνη (AT), ανήκει στην οικογένεια της σερίνης (αναστολέας της πρωτεάσης της σερίνης) και είναι ένας από τους σημαντικότερους φυσικούς αναστολείς της πήξης του αίματος. Ειδικότερα, σχηματίζει σταθερά συμπλέγματα κυρίως με την θρομβίνη και τον ενεργό FX, αλλά μπορεί να συνδεθεί μερικώς και με τον FIXa, τον FXIa, τον FXIIa και την καλλικρεΐνη, με στόχο την αδρανοποίησή τους. Η ηπαρίνη έχει την ικανότητα να επιταχύνει την αδρανοποίηση των παραγόντων της πήξης δια μέσω της αντιθρομβίνης. Παρόμοια δράση με αυτή της αντιθρομβίνης, επιτυγχάνεται και με τον συμπαράγοντα II της ηπαρίνης, ο οποίος αναστέλλει την δράση της θρομβίνης με παρουσία των πολυανιονικών μορίων (ηπαρίνη, θειική δερματάνη). Άλλος ένας αναστολέας αποτελεί η άλφα-2-μακροσφαιρίνη (α2M), η οποία δεσμεύει την θρομβίνη και εμποδίζει την ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης. Η Πρωτεΐνη C ενεργοποιείται από την σύνδεση της θρομβίνης με την θρομβομοδουλίνη στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ενεργή μορφή της μαζί με την πρωτεΐνη S (στην επιφάνεια των ενεργών αιμοπεταλίων) αδρανοποιεί τον FVa και των FVIIIa (Sang Yaqiu, 2021).

Σε μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία, ο ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C (EPCR) λειτουργεί υποστηρικτικά στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, διότι εντοπίζει την πρωτεΐνη στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και την παρουσιάζει στο πιο κοντινό σύμπλεγμα θρομβίνης/θρομβομοδουλίνης. Περαιτέρω, ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), που εντοπίζεται στα αιμοπετάλια, στην κυτταρική μεμβράνη του ενδοθηλίου και στο πλάσμα, συνδέεται με την ενεργή πλευρά του παράγοντα FXa και αναστέλλει την δράση του. Η πρωτεΐνη S, η οποία υπάρχει στο πλάσμα και στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων, συμπεριφέρεται ως συμπαράγοντας στον TFPI, υποστηρίζοντας την αλληλεπίδραση του προαναφερόμενου με των FXa (Sang Yaqiu, 2021).

2.2.3.1 Προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDPs)

Τα προϊόντα αυτά δημιουργούνται με την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και όταν η πλασμίνη ξεκινά την αποδόμηση του θρόμβου. Πολλαπλά FDPs απελευθερώνονται, συμπεριλαμβανόμενου του ινοπεπτιδίου Β και άλλα μονομερή και διμερή προϊόντα αποδόμησης του ινώδους. Όταν η πλασμίνη διασπά τα πολυμερή του ινώδους στην Δ-πλευρά, τα Δ-Διμερή (D-Dimers) αντανακλούν την δράση αυτής. Η ανίχνευση των D-dimers έχει χαρακτηριστεί ως σημαντικός δείκτης στην πρόγνωση πολλών ασθενειών, όπως στις περιπτώσεις της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC), της πνευμονικής εμβολής, της «εν τω βάθει» φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και στις θρομβώσεις σχετιζόμενες με καρκινογένεση (Charin John C., 2015).

Μεμονωμένα FDPs ενδέχεται να επιδρούν και στην ανοσορύθμιση. Το ινοπεπτιδίο Β μπορεί να προσελκύσει ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα. Το Ββ 15-42 μέρος της Ν-τελικής Β αλυσίδας έχει την ιδιότητα της επαγωγής των κυτταροκινών και της ανοσοκαταστολής, διατηρώντας τον ενδοθηλιακό φραγμό και προστατεύοντας τα όργανα από ισχαιμικό σοκ. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των FDPs αποτελούν ενδιαφέρουσα προοπτική για μελλοντική έρευνα και πιθανή θεραπευτική χρησιμότητα (Charin John C., 2015).

Ορισμένα FDPs παρουσιάζουν θρομβωρυθμιστικές ιδιότητες σε πειραματόζωα. Για παράδειγμα, συνθετικά πεπτιδία βασισμένα σε προϊόν αποδόμησης του Β ινώδους έδειξαν να δυσκολεύουν την ινωδόλυση. Η προσθήκη FDPs σε αρτηριακό αίμα ή πλάσμα σκύλων (ex vivo) καθυστερεί την δημιουργία πήγματος. Ο μηχανισμός της αντιθρομβωτικής δράσης των FDPs παραμένει ανεξήγητος, αλλά με βάση των τελευταίων ερευνών, είναι απίθανο το γεγονός της άσκησης εξειδικευμένης ανατροφοδότησης με στόχο την καταστολή ή την ενίσχυση των θρομβώσεων (Charin John C., 2015).

2.3 Διαταραχές του μηχανισμού της πήξης και ινώλυσης

Αρχικά, με τον όρο θρομβογένεση περιγράφεται μια διαδικασία, που αποσκοπεί στην δημιουργία διάφορων φαινοτύπων της θρόμβωσης, πυροδοτούμενη από την αιμόσταση σε ενδοαγγειακό τραύμα, η οποία καταλήγει σε δύο υποαιμοστατικές οδούς, προκαλώντας διαταραχές μέσω της αλληλεπίδρασης του μηχανισμού με υποκείμενες ασθένειες, περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (Chang, 2022).

Η ισορροπία μεταξύ των σταδίων της αιμόστασης κατέχει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική και ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Σαφώς, η διαταραχή του συστήματος προέρχεται από ανικανότητα του οργανισμού ως προς την διατήρηση της ισορροπίας, η οποία έχει σοβαρές επιπτώσεις και συμπτώματα ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής. Γενικότερα, υπάρχουν πολλοί τρόποι κατηγοριοποίησης των διαταραχών αυτών. Ένας από αυτούς και παράλληλα ο πιο ευρέως επιστημονικά αποδεκτός παρουσιάζει τις διαταραχές με βάση τον απλό φαινότυπο των θρομβώσεων, δηλαδή την κλινική και παθολογική εκδήλωσή τους, όπως διαγράφεται στον παρακάτω πίνακα, **Πίνακας 1**.

Αγγειακό περιβάλλον	Δυσλειτουργική έκφραση	Τοποθεσία του στο αγγείο	Τοποθεσία του στο όργανο	Παθολογική έκφραση	Απροσδιόριστ α κλινικά σύνδρομα
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Εγκεφαλικό επεισόδιο	Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας	Σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας	TTP/ITP - like syndrome	Heyde Syndrome
Επιφανειακή φλεβική θρόμβωση	Σύνδρομο πευελικής συμφόρησης	Θρόμβωση εγκεφαλικού και φλεβικού κόλπου	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσφορίας	Οξεία νεκρωτική απονευρωσίτιδα	Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειακτασία (HHT)
Αρτηριακή θρόμβωση	Καρδιακή προσβολή	Θρόμβωση αορτικού τόξου	PTE	Διαβητική γάγγραινα	Αιμολυτικό σύνδρομο
Θρομβώσεις σε τριχοειδή αγγεία	Γάγγραινα	PTE VTE	Νεκρωτική παγκρεατίτιδα		Susac Syndrome
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC)	Θρομβοαιμορραγικό σύνδρομο	Θρόμβωση νεφρικής φλέβας	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Κεραυνοβόλος πορφύρα
Φλεβο-αποφρακτική νόσος (VOD)		Εγκεφαλική αρτηριακή θρόμβωση	Αιμολυτικό σύνδρομο		
			Ραβδομύωση		
			Εγκεφαλίτιδα		

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση των διαταραχών της αιμόστασης και ινωδολύσης. Πηγή: (Chang, 2022)

Σύμφωνα με τον Δρ. Sanjeev Palta οι διαταραχές παρουσιάζονται με βάση την αιτιοπαθογένεια σε συνδυασμό με τα στάδια της αιμόστασης. Ειδικότερα, εστιάζει στις διαταραχές που αφορούν την πρωτογενή αιμόσταση, την δευτερογενή και τέλος την ινωδολύση.

2.3.1 Διαταραχές της πρωτογενής αιμόστασης

Η κύρια αιτία δυσλειτουργίας της πρωτογενής αιμόστασης αφορά τις ενδεχόμενες ιστολογικές ανωμαλίες στο αγγειακό τοίχωμα ή την δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (σε ποσότητα και ποιότητα), η οποία οδηγεί σε αιμορραγικά επεισόδια με διακύμανση στην σοβαρότητά τους. Η θρομβοπενία μπορεί να παρατηρηθεί σαν δευτερογενής αίτια στις περισσότερες παθήσεις, όπως αναφέρονται στο σχήμα, (Figure 1). (Palta, Saroa, & Palta, 2014)

Οι κληρονομικές διαταραχές των αιμοπεταλίων δεν είναι συχνές και αν εκδηλωθούν, συνήθως η διάγνωσή τους υφίσταται στην παιδική ηλικία. Ορισμένες από αυτές, όπως στην ανεπάρκεια συγκεκριμένης γλυκοπρωτεΐνης στα αιμοπετάλια (σύνδρομο Glanzmann και Bernard-Soulier), ενδέχεται να αποτελούν δευτερογενής σε

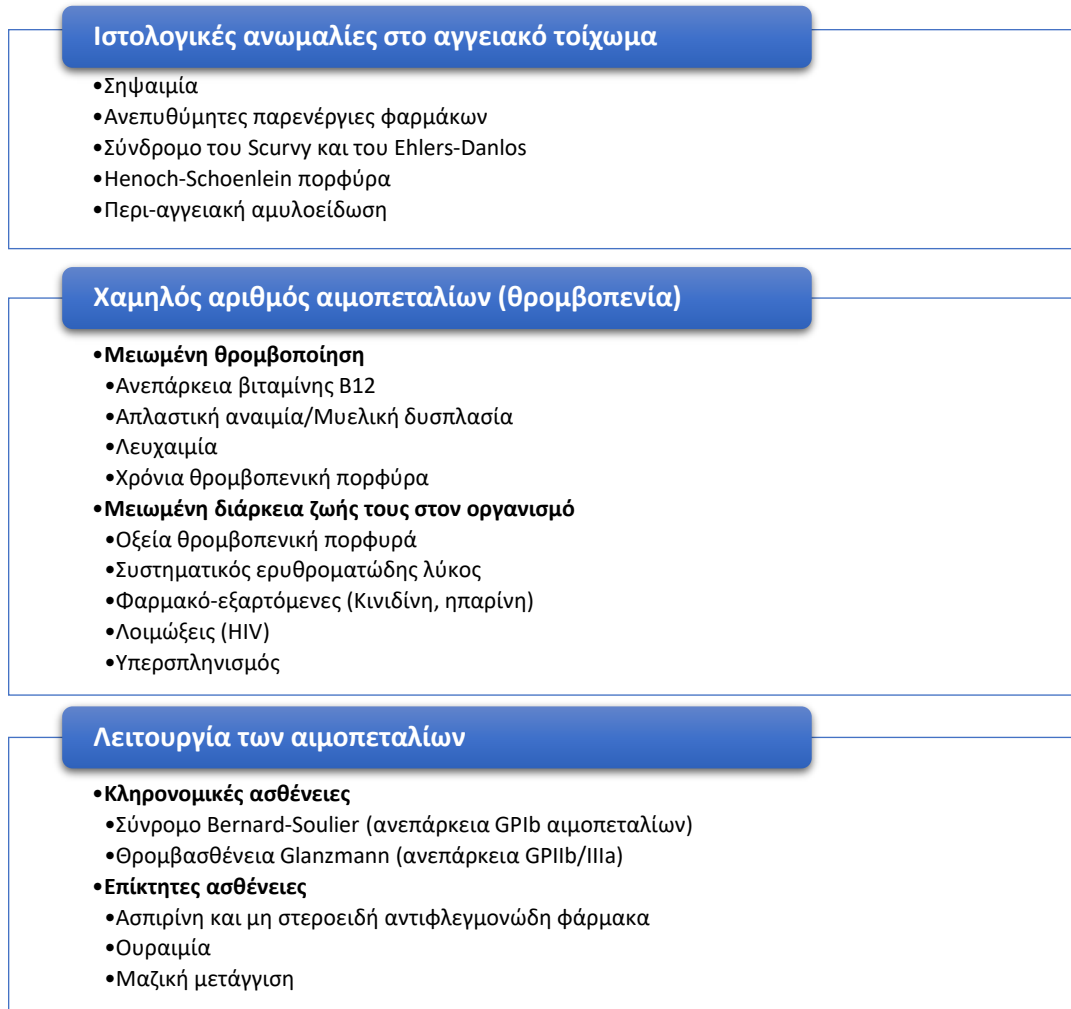


Figure 1: Ταξινόμηση διαταραχών της πρωτογενής αιμόστασης. Πηγή: (Palta, Saroa, & Palta, 2014)

ιολογικές λοιμώξεις και σχετίζονται με άμεση αιμοστατική ανεπάρκεια (Palta, Saroa, & Palta, 2014).

2.3.2 Διαταραχές της δευτερογενούς αιμόστασης

Η ισορροπία μεταξύ της πήξης και της αιμορραγίας ρυθμίζεται σε φυσιολογικές συνθήκες από τον οργανισμό. Ωστόσο, κάποιο παθολογικό σενάριο ενδέχεται να επηρεάσει την ισορροπία αυτή, προκαλώντας μια κλίση είτε προς τις αιμορραγικές, είτε προς τις θρομβωτικές επιπλοκές. Εξαιτίας του γεγονότος αυτού, οι επακόλουθες διαταραχές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτές που οδηγούν σε μη φυσιολογικές αιμορραγίες και σε εκείνες που οδηγούν σε μη φυσιολογικές θρομβώσεις (Πίνακας 2). (Palta, Saroa, & Palta, 2014)

Κατηγοριοποίηση των διαταραχών στην δευτερογενή αιμόσταση	
Αιμορραγικές Διαταραχές	Θρομβωτικές Διαταραχές
Κληρονομικές ασθένειες	
Νόσος Von Willebrand	Κληρονομική θρομβοφιλία
Αιμορροφιλία A, B και C	Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III
Ανεπάρκεια του παράγοντα V, X, VII και X	Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και S
Ανεπάρκεια προθρομβίνης	Παράγοντας V Leiden (μετάλλαξη)
Συγγενής ανεπάρκεια ινωδογόνου	Μετάλλαξη προθρομβίνης (20210A γονιδίου)
Επίκτητες	
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC)	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Μικροαγγειακή αιμολυτική αναιμία	Αυξημένα επίπεδα παραγόντων VII, IX, XI ή ινωδογόνου
Ανεπάρκεια βιταμίνης K	Δυσλειτουργία ινώλυσης
Ηπατική νόσος	Ομοκυστεϊνουρία (ομοζυγωτία)

Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση των διαταραχών της δευτερογενούς αιμόστασης. Πηγή: (Palta, Saroa, & Palta, 2014)

2.3.3 Διαταραχές της ινωδόλυσης

Οι διαταραχές, που αφορούν την ινωδόλυση μπορούν να υποκατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την αιτιοπαθογένειά τους. Η πρώτη συμπεριλαμβάνει τις κληρονομούμενες διαταραχές της ινώλυσης και η δεύτερη περιλαμβάνει εκείνες που οφείλονται σε επίκτητους παράγοντες (Palta, Saroa, & Palta, 2014).

2.3.3.1 Κληρονομικές διαταραχές της ινωδόλυσης

Η σημαντικότητα του ισορροπημένου σχηματισμού και της αποδόμησης του ινώδους τονίζεται σε πολλές ασθένειες. Πέρα από τις κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές (Αιμορροφιλία), που αναδεικνύουν τις δυσλειτουργίες του καταράκτης της πήξης έναντι του σχηματισμού ινώδους, μια παθολογική αιμορραγία μπορεί να εξελιχθεί εξαιτίας της μη φυσιολογικής ινικής δομής σχηματίζοντας θρόμβους, οι οποίοι είναι εύθραυστοι και διαλυτοί (Charin John C., 2015).

Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν μια ετερογενής συλλογή από κληρονομικές ανωμαλίες του ινωδογόνου, που αφορούν την ποιότητα και την ποσότητά του. Περεταίρω μπορούν να παρουσιαστούν υπό την μορφή μιας αιμορραγικής διάθεσης ή ενός προθρομβικού φαινότυπου, είτε να αποκαλυφθούν και να ταυτοποιηθούν στα πλαίσια ενός οικογενειακού προγνωστικού ελέγχου. Το 2018, η επιστημονική επιτροπή (SSC) της διεθνής κοινότητας των θρομβώσεων και της αιμόστασης (ISTH) έκδωσε ορισμένες συστάσεις ως προς την κατηγοριοποίηση των διαταραχών αυτών. Εκ των οποίων,

Type and subtypes	Description
1. Afibrinogenaemia	
1A. Afibrinogenaemia	Afibrinogenaemic patients either with a bleeding phenotype or asymptomatic individuals
1B. Afibrinogenaemia with a thrombotic phenotype	Afibrinogenaemic patients with a thrombotic phenotype
2. Hypofibrinogenaemia	
2A. Severe hypofibrinogenaemia	Functional fibrinogen level $<0.5 \text{ g L}^{-1}$
2B. Moderate hypofibrinogenaemia	Functional fibrinogen level between 0.5 and 0.9 g L^{-1}
2C. Mild hypofibrinogenaemia	Functional fibrinogen level between 1 g L^{-1} and lower limit of normal value
2D. Hypofibrinogenaemia with fibrinogen storage disease	Familial hypofibrinogenaemia with a histologically proven accumulation of fibrinogen in hepatocytes
3. Dysfibrinogenaemia	
3A. Dysfibrinogenaemia	Dysfibrinogenaemic patients either with bleeding phenotype or with thrombotic phenotype not fulfilling criteria for dysfibrinogenaemia 3B or asymptomatic individuals
3B. Thrombotic-related dysfibrinogenaemia	Dysfibrinogenaemic patients – carriers of a thrombotic fibrinogen mutation ^a or suffering from thrombotic events with a first-degree familial thrombotic history (relatives with the same genotype) without any other thrombophilia
4. Hypodysfibrinogenaemia	
4A. Severe hypodysfibrinogenaemia	Antigenic fibrinogen level $<0.5 \text{ g L}^{-1}$
4B. Moderate hypodysfibrinogenaemia	Antigenic fibrinogen level between 0.5 and 0.9 g L^{-1}
4C. Mild hypodysfibrinogenaemia	Antigenic fibrinogen level between 1 g L^{-1} and lower limit of normal value

επισημαίνεται ο διαχωρισμός των διαταραχών ανάμεσα στην ποσοτική και ποιοτική ανεπάρκεια, όπου η πρώτη περιλαμβάνει την ανινωδογοναιμία (ινωδογονοπενία) και την υπο-ινωδογοναιμία, ενώ η δεύτερη την δυσινωδογοναιμία και την υπο-

Εικόνα 11: Ταξινόμηση των κληρονομικών διαταραχών της ινωδόλυσης. Πηγή: (Ramanan, McFadyen, Perkins, & Tran, 2023)

δυσινωδογοναιμία, όπως αναγράφεται στην εικόνα, (**Εικόνα 11**). (Ramanan, McFadyen, Perkins, & Tran, 2023)

Η αφινογοναιμία προκύπτει από την πλήρη απουσία ινωδογόνου που αποδεικνύεται τόσο αντιγονικά (ονομάζεται επίσης ανοσολογικά) όσο και λειτουργικά. Η υποινωδογεναιμία προκύπτει από μια αναλογική μείωση τόσο του αντιγονικού/ανοσοαντιδραστικού όσο και του λειτουργικού ινωδογόνου. Ένα σπάνιο υποσύνολο της υποινωδογοναιμίας περιλαμβάνει εκείνους που συσσωρεύουν το ινωδογόνο στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική νόσο αποθήκευσης ινωδογόνου. Ενώ η γενετική βλάβη οδηγεί σε ποσοτική ανεπάρκεια, η επίκτητη ηπατική νόσος έχει ως αποτέλεσμα επίκτητο ποιοτικό ελάττωμα του ινωδογόνου λόγω μη φυσιολογικής σιαλίωσης του μορίου του ινωδογόνου. Μέχρι σήμερα, οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με αυτόν τον υποτύπο συμβαίνουν όλες στο C-άκρο της αλυσίδας γάμμα του ινωδογόνου, μια περιοχή που εμπλέκεται στην έκκριση του ινωδογόνου. (Ramanan, McFadyen, Perkins, & Tran, 2023)

Η δυσινωδογοναιμία ορίζεται από φυσιολογικά επίπεδα αντιγόνου του ινωδογόνου με μειωμένη λειτουργία του ινωδογόνου. Η υποδυσινωδογοναιμία ορίζεται από αντιγόνο χαμηλού ινωδογόνου με τη δυσανάλογα χαμηλότερη λειτουργία του ινωδογόνου. Η περαιτέρω υποταξινόμηση και η σοβαρότητα βασίζονται στο επίπεδο αντιγόνου και στις φαινοτυπικές εκδηλώσεις. (Ramanan, McFadyen, Perkins, & Tran, 2023)

2.4 Αναθεώρηση ταξινόμησης θρομβοτικών διαταραχών

Σύμφωνα με τον Chang J.C. οι προαναφερόμενες μέθοδοι στερούνται την συμπερίληψη της αιμόστασης, της θρομβογένεσης και της παθογένεσης, με αποτέλεσμα, την υποβάθμιση του μηχανισμού της πήξης και της παρουσίας του σαν δευτεγενής πραραγόντας. Περαιτέρω, η λύση που προτείνεται αποτελεί την κατηγοριοποίηση των διαταραχών αυτών με βάση την μοριακή αιμόσταση. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τέσσερα βασικά χαρακτηριστικά των πρωτογενή φαινότυπων από τους τρεις θρομβογενετικούς μηχανισμούς:

1. Μικροθρόμβωση αποτελούμενη από ίνες μικροθρόμβων και του συμπλέγματος των αιμοπεταλίων με τον ULVWF/FVIII.
2. Θρόμβους από πλέγματα ινώδους και θρομβίνης.

3. Μακροθρόμβωση αποτελούμενη από μικροθρόμβους και πλέγματα ινώδους.
4. Συνδιασμός μικρο-μακροθρόμβωσης από μικροθρόμβους και πλέγματα ινώδους από δύο διαφορετικά αγγειακά τραύματα.

Κεφάλαιο 3. Διαταραχές της αιμόστασης στην εγκυμοσύνη

3.1 Θρομβοφιλία και θρομβοπενία στην κύηση

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται στην περιγραφή μιας προδιάθεσης ένος ατόμου ως προς την εμφάνιση φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων. Η αιτιοπαθογένεια μιας θρομβοφιλίας ποικίλει και ταξινομείται κυριώς σε δύο κατηγορίες, την κληρονομική και την επίκτητη θρομβοφιλία. Κατά την περίοδο μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης έχουν παρατηρηθεί ορισμένες μεταβολές στο αιμοστατικό σύστημα της εκάστοτε εγκυμονούσας πυροδοτώντας μια κατάσταση υπερπυκτικότητας στον οργανισμό, η οποία κορυφώνεται κατά την περίοδο του τοκετού. (Samfireag, et al., 2022)

3.2 Ιστορική αναδρομή

Το 1937 γίνεται η πρώτη επιστημονική αναφορά του όρου «θρομβοφιλία» από τους δύο επιστήμονες τον Kaare K. Nygaard και τον George E. Brown, ωστόσο η πρώτη λεπτομερής επιστημονική προσέγγιση στην παθογένεια των θρομβοεμβολικών επεισοδίων πραγματοποιείται από τον F. L. J. Jordan και τον A. Nandorff το 1956. Γενικότερα, τον εικοστό αιώνα η κληρονομική θρομβοφιλία χαρακτηρίστηκε ως μια σπάνια γενετική διαταραχή, εξίσου και οι περισσότερες επιστημονικές έρευνες την εποχή αυτή, προέρχονται από την μελέτη οικογενειών με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE). Οι εξιδεικευμένες εξετάσεις για την διάγνωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας εξελίχθηκαν με την πάροδο του χρόνου. (Samfireag, et al., 2022)

3.3 Φυσιολογικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην εγκυμοσύνη

Κατά την κύηση παρατηρούνται αρκετές καρδιοαγγειακές και αιμοδυναμικές μεταβολές, που πυροδοτούνται από τα αρχικά στάδια της με στόχο την καλή αιμάτωση του εμβρύου και την διατήρηση της φυσιολογικής ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Σε αυτές τις μεταβολές εντάσσονται η αύξηση του όγκου του πλάσματος στο μητρικό αίμα, η αύξηση της καρδιακής παροχής, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, και η μείωση της

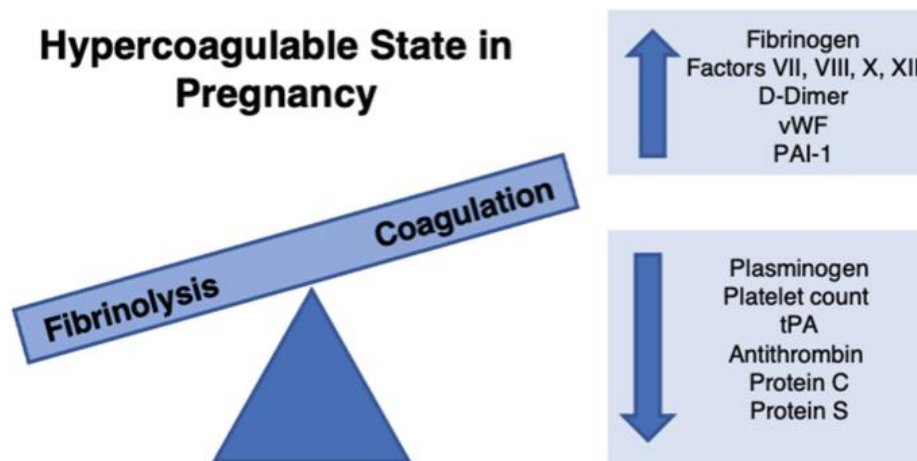
συστημικής αγγειακής αντίστασης και της αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση του όγκου του πλάσματος οφείλεται στην διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης. Επακόλουθη συνέπεια αποτελεί η αύξηση της σύνθεσης των αγγειοδιαστολέων, ώστε να διατηρηθεί η αγγειακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Στους αγγειοδιαστολείς περιλαμβάνονται το σύστημα κινίνης-καλλικρεΐνης, η προστακυκλίνη, τα NO και ο VEGF παράγοντας. Στην λειτουργική προσαρμογή του καρδιαγγειακού συστήματος της μητέρας περιέχονται και οι δομικές αλλαγές του. Η αναδιαμόρφωση αυτή οδηγεί σε καρδιακή υπερτροφία και προσφέρει την δυνατότητα στην καρδιά να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις της εγκυμοσύνης. Η υπερτροφία είναι αναστρέψιμη συνέπεια και δεν σχετίζεται με την μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Συνοπτικά, στις μεταβολές συμπεριλαμβάνεται η ελάττωση της συστολικής, της διαστολικής και της μείζων αρτηριακής πίεσης στο δεύτερο τρίμηνο, ακολουθούμενη από μια ελάχιστη αύξηση προς το τρίτο τρίμηνο, η ελάττωση της συνολικής αγγειακής αντίστασης, ιδιαίτερα στο δεύτερο τρίμηνο και η αύξηση της καρδιακής παροχής. (Kintiraki, Papakatsika, Kotronis, Goulis, & Kotsis, 2015)

3.4 Ιδιαιτερότητες του αιμοστατικού συστήματος στην εγκυμοσύνη

Οι πιθανότητες αιμορραγίας και θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αυξημένες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μητροπλακουντιακή αιμάτωση είναι μοναδική και η πιο σημαντική λειτουργία της είναι η διατήρηση της επαφής μεταξύ της μητρικής και της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, κάτι που είναι απαραίτητο για την επιβίωση του εμβρύου.

Στους ενήλικες ανθρώπους, η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF) αντιπροσωπεύει σχεδόν το 2% της συνολικής αιμοσφαιρίνης. Η φυσιολογική λειτουργία της HbF επιτρέπει τη μετάβαση του οξυγόνου από το μητρικό στο εμβρυϊκό αίμα. Η ανταλλαγή μορίων όπως το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα και τα θρεπτικά συστατικά οφείλεται να επιτρέπεται μεταξύ της μητρικής και της εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Ωστόσο, η αιμορραγία και οι πηκτικές δραστηριότητες μπορούν να λειτουργήσουν αρνητικά προς αυτήν την κρίσιμη επικοινωνία. Επομένως, η αποκατάσταση της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας απαιτεί πολλαπλά συστήματα. Οι διαταραχές της πήξης στην εγκυμοσύνη, όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και οι επαναλαμβανόμενες απώλειες εγκυμοσύνης (RPL), έχουν την ικανότητα να μετατρέψουν μια εγκυμοσύνη σε υψηλού κινδύνου. Ο πλακούντας είναι ένα πολύ προχωρημένο όργανο εγκυμοσύνης που διευκολύνει τη φυσική ανάπτυξη και

ανάπτυξη του εμβρύου. Οι αλλαγές στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του πλακούντα έχουν δραματικές επιπτώσεις στο έμβρυο και στην ικανότητά του να ανταπεξέρχεται στο ενδομήτριο περιβάλλον. Λόγω της ύπαρξης γενετικών θρομβοφιλικών μεταλλάξεων, λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των ερευνών που υποστηρίζουν ή όχι τη σχέση μεταξύ κληρονομικής θρομβοφιλίας και επιλοκών εγκυμοσύνης, είναι αδύνατο να προσδιοριστούν με ακρίβεια οι παράγοντες και οι πιθανότητες ανάπτυξης σοβαρών επιπτώσεων. Η ανάπτυξη της καλής κυκλοφορίας του πλακούντα είναι απαραίτητη στην υγιή εγκυμοσύνη και η κληρονομική θρομβοφιλία αποτελεί παράγοντα επικινδυνότητας για ανεπιθύμητες συνέπειες της εγκυμοσύνης καθώς μεσολαβεί στην επικοινωνία αυτή του πλακούντα και της μήτρας. Η κύηση προκαλεί από δύο έως τρεις φορές αύξηση των συγκεντρώσεων του ινωδογόνου, καθώς και αύξηση από 20% έως 1000% στους παράγοντες VII, VIII, IX, X και XII, οι οποίοι κορυφώνονται κατά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, ο παράγοντας πήξης του αίματος FXIII, FXII, FX, FVIII, ο vWF, ο συμπαράγοντας ριστοκετίνης, ο παράγοντας FVII και το ινωδογόνο αυξάνονται δραματικά και η επίδρασή τους παρατηρείται έντονα στο τρίτο τρίμηνο (**Εικόνα 12**). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι μεταβολές αυτές κατέχουν έναν προστατευτικό ρόλο, με στόχο την αντιμετώπιση της δυνητικά θανατηφόρας αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά το τρίτο στάδιο της κύησης, όμως αυξάνουν την πιθανότητα μητρικής θρομβοεμβολής. Σε 1000 ασθενείς, η πιθανότητα εμφάνισης VTE εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 2,2. Δηλαδή, είναι πέντε φορές υψηλότερη στις εγκύους, με τον υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης να καταγράφεται μεταξύ της 6ης και της 12ης εβδομάδας μετά τον τοκετό. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της κύησης συμβάλλουν στην κατάσταση υπερπηκτικότητας, με αποτέλεσμα την αύξηση των παραγόντων πήξης και τη μείωση των επιπέδων των αντιπηκτικών παραγόντων. (Dana & Fibach, 2018) (Samfireag, et al., 2022)



Εικόνα 12: Υπερπηκτικότητα στην κύηση. Πηγή: (Othman & Pradhan , 2023)

Η κληρονομική θρομβοφιλία θεωρείται ότι είναι υπέθυνη έως και στο 50% των φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Η θρόμβωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και η υποκείμενη θρομβοφιλία, ενδέχεται να προκαλούν σοβαρές συνέπειες τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο . Η υπερπηκτικότητα είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται στην επεξήγηση των μεταβολών της πήξη του αίματος και της ινωδόλυση το οποίο αποδεικνύεται και από τις αυξημένες συγκεντρώσεις των D-Dimers (D-D), ενός ευαίσθητου δείκτη δευτερογενούς ινωδολυτικής ενεργοποίησης. (Samfireag, et al., 2022) (Siennicka, et al., 2020)

3.5 Θρομβοφιλία και επιπλοκές στην εγκυμοσύνη

Οι κληρονομικές και οι επίκτητες θρομβοφιλίες ευθύνονται για περισσότερο από το 50% των θρομβωτικών επεισοδίων που διαγνώσκονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της μεταγεννητικής περιόδου. Στη γέννηση και στη λοχεία περίοδο μπορεί να εμφανιστούν αιμοστατικά προβλήματα, τα οποία συνεπάγον σημαντικές επιπλοκές όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της μητέρα και του εμβρύου. Επειδή η εγκυμοσύνη και η μεταγεννητική περίοδος είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης θρομβώσεων, έχει διαπιστωθεί ότι οι έγκυες γυναίκες μπορεί να αναπτύξουν φλεβική θρομβοεμβολή στο 50% των περιπτώσεων. Από την άλλη πλευρά, κάθε έγκυος αντιμετωπίζει φυσιολογικές προσαρμογές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που καταλήγουν να παρεμβαίνουν σε βιοχημικές παραμέτρους. Αυτές οι προσαρμογές οδηγούν σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, επομένως ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής επηρεάζει μία στις 1600 γεννήσεις. (Samfireag, και συν., 2022)

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη συνδέεται με σημαντικές αλλαγές στην αιμόσταση, επομένως η έκβαση των προπηκτικών καταλήγει να είναι κυρίαρχη. Σοβαρές επιπλοκές εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία (PE), οι επαναλαμβανόμενες αποβολές, ο υπολειπόμενη εμβρυϊκής ανάπτυξης (FGR), η αποβολή πρώτου τριμήνου (FTA), η αποβολή στο μέσο του τριμήνου (MTA), η αποκόλληση του πλακούντα (PA) ή ο ενδομήτριος θάνατος, αυξάνουν τόσο τη μητρική όσο και την εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η επαρκής ροή αίματος από τη μήτρα και η φυσιολογική εξέλιξη του πλακούντα συμβάλλουν σε μια τυπική έκβαση της εγκυμοσύνης, η οποία σχετίζεται με σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία πήξης και αντιπηκτικής διαδικασίας, και παρατηρείται σημαντική ώθηση στους παράγοντες πήξης (το ινωδογόνο, η προθρομβίνη, ο FVII, ο FVII, ο FX και ο FXII. (Samfireag, και συν., 2022)

Η θρομβοφιλία είναι γνωστή ως παθογόνος παράγοντας για σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Έχουν μελετηθεί μεταβολές των πηκτικών παραγόντων και των υπεύθυνων γονιδίων ικανά να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης: 1) η ομόζυγη ή ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης (MTHFR) στις θέσεις C677T και A1298C, 2) η μετάλλαξη του ομόζυγου παράγοντα Γονίδιο V Leiden (FVL) στη θέση G1691A,3) η ομόζυγη ή ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης στη θέση G20210A (παράγοντας II) ή τον πολυμορφισμό του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) μεταλλάξεις 4G/4G. Ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα μιας εγκυμοσύνης σχετίζεται με τον φυσιολογικό σχηματισμό του πλακούντα. Ο παράγοντας πήξης FXIII κατέχει σημαντικό αντίκτυπο στον σχηματισμό του πλακούντα, καθώς υπονοείται στη διασύνδεση του ινώδους, η οποία επηρεάζει την ινωδόλυση. Στον παράγοντα FXIII παρατηρείται πολυμορφισμός, που συνδέεται με μια πρώιμη διασταύρωση και μια μειωμένη αντίληψη για ινωδόλυση. Μάλιστα, ο πολυμορφισμός του παράγοντα FXIII Val34Leu έχει αρνητική επίδραση στην ινωδόλυση και μπορεί να αυξήσει τον γενικό κίνδυνο για RPL. (Samfireag, και συν., 2022)

3.6 Βαθμονόμηση επικινδυνότητας των θρομβοφιλιών στην κύηση

Όσον αφορά τον κίνδυνο στην ανάπτυξη θρόμβωση, μπορεί να υποδιαιρεθεί σε θρομβοφιλία υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου. Η θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S. Η θρομβοφιλία μέτριου κινδύνου αποτελείται από τον παράγοντα V Leiden, την

μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης και του παράγοντα FVIII, και τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό. Η θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου καλύπτει τον παράγοντα FIX, τον παράγοντα FXI και την υπερομοκυστεϊναιμία. (Samfireag, και συν., 2022)

3.6.1 Θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου

Η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (AT III)

Η AT III είναι μία από τους βασικούς πλασματικούς αναστολείς για τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης, με άμεσο στόχο την θρομβίνη. Η ανεπάρκεια της AT III έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση, δεδομένου ότι οι επίκτητες ανεπάρκειες είναι πιο συχνές, αλλά μπορεί να διορθωθεί με τη χορήγηση του κατάλληλου αντιπηκτικού σχήματος. Όταν ανιχνεύονται ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο της AT, και κατά επέκταση επηρεάζουν την λειτουργία της, επομένως παρατηρείται μειωμένη αναστολή του παράγοντα FXa. Η μέτρηση του επιπέδου της AT III θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από τη χορήγηση του αντιπηκτικού με ηπαρίνες ή με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. (Samfireag, και συν., 2022)

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και S

Σπάνιες παθολογίες περιγράφονται από τη μείωση της δραστηριότητας της πρωτεΐνης C, και S αντίστοιχα. Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C οφείλεται στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης έως και στο 20%, σε αντίθεση με την πρωτεΐνη S, η οποία αυξάνει αυτόν τον κίνδυνο έως και στο 10%. Έτσι, η κληρονομική ανεπάρκεια τόσο της πρωτεΐνης C όσο και της S οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και προδιάθεση για θρόμβωση. (Samfireag, και συν., 2022)

3.6.2 Θρομβοφιλία μέτριου κινδύνου

Η αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και ο παράγοντας V Leiden

Η αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C περιγράφηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από τους Dahlback και Hildebrand, οι οποίοι ανακάλυψαν ένα σφάλμα σχετικά με την αντιπηκτική ανταπόκριση κατά την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C (APC). Η αντίσταση APC αποδείχθηκε ότι είναι κληρονομική και συνδέεται με την κληρονομική θρομβοφιλία. Ο παράγοντας V Leiden κατατάσσεται ως μια κληρονομική διαταραχή της αιμόστασης και ως ένας παράγοντας χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση, που συνδέεται με την πιθανότητα εμφάνισης πρώτης και υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής.

Σχετίζεται επίσης με τη θρόμβωση, ιδιαίτερα σε γυναίκες με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως την εγκυμοσύνη, την μεγαλύτερη ηλικία, την λήψη αντισυλληπτικής αγωγής, την υπερομοκυστεϊναιμία και την ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S. (Samfireag, και συν., 2022)

Η μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης (παράγοντας FII)

Η προθρομβίνη, ή παράγοντας FII, πρόδρομος της θρομβίνης, αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1996 από τους Poort et al. Η μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A είναι γνωστή για την αλλαγή του νουκλεοτιδίου γουανίνης (G) με το νουκλεοτίδιο αδενίνης (A) στη θέση 20210 και επηρεάζει έως και το 6% του πληθυσμού, αυξάνοντας τελικά τον κίνδυνο θρόμβωσης. Παρόλο που η ετερόζυγη στάση του είναι γνωστή ως παράγοντας χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη σχετιζόμενων επιπλοκών VTE, αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, τόσο η λήψη αντισυλληπτικής αγωγής, όσο και η εγκυμοσύνη προκαλούν τελικά την αυξημένη δραστηριότητα της προθρομβίνης. (Samfireag, και συν., 2022)

Ο παράγοντας FVIII

Οι ασθενείς με αρχεία VTE παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα των παραγόντων FVIII, FIX και FXI, αν και είναι αβέβαιο πώς τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων πήξης παρεμβαίνουν στον κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά μόλις αυξηθεί το επίπεδο του παράγοντα FVIII, το ίδιο ισχύει και για τον κίνδυνο θρόμβωσης (μέχρι το 10%). (Samfireag, και συν., 2022)

3.6.3 Θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου

Η υπερομοκυστεϊναιμία

Η απομεθυλίωση της μεθειονίνης σχηματίζει το αμινοξύ της ομοκυστεΐνης. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, που ονομάζεται υπερομοκυστεϊναιμία, μπορεί να προκύψουν από κάθε είδους κληρονομικού παράγοντα ή από μια διατροφή φτωχή σε φυλλικό οξύ και βιταμίνες Β. Τα αυξημένα επίπεδα της στην εγκυμοσύνη μπορεί να καταλήξουν με πολλαπλές αποβολές, αλλά η παρουσία του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης (MTHFR) σε συνδυασμό με την απουσία αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης δεν συνδέονται με σημαντικό κίνδυνο θρόμβωσης. (Samfireag, και συν., 2022)

3.7 Θρομβοπενία στην κύηση

Η θρομβοπενία κύησης (GT) είναι η πιο κοινή αιτιολογία θρομβοφιλίας κατά τη διάρκεια της κύησης, που εμφανίζεται στο 5 έως 11% των κυήσεων. Ευθύνεται για το 75 έως 80% όλων των θρομβοφιλιών σε έγκυες γυναίκες και η παθογένειά της είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της αιμοαραίωσης και της ταχείας κάθαρσης των αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία. Δεν υπάρχει προσωπικό ιστορικό θρομβοπενίας εκτός εγκυμοσύνης, αλλά ο κίνδυνος υποτροπής είναι 14,2 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με προηγούμενη GT. Η θρομβοπενία κύησης μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης, αλλά είναι πιο συχνή κατά τα μέσα έως τα τέλη του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου. (Subtil, 2020)

Σε περίπτωση θρομβοπενίας κατά την εγκυμοσύνη, ενδείκνυται πλήρης αιματολογική εξέταση και εξέταση του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος, για να αποκλειστεί η ψευδοθρομβοπενία λόγω συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε EDTA αντιπηκτικό. Ο σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων $> 100.000 \text{ mm}^3$ σε ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες οφείλεται σε GT και δεν απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση ούτε ειδική παρέμβαση εκτός από περιοδική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ιδανική συχνότητα του αριθμού των αιμοπεταλίων, αλλά προτείνεται μηνιαίος έλεγχος των αιμοπεταλίων. Πρόκειται για διάγνωση αποκλεισμού, χωρίς ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις. Άλλες αιτίες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εάν υπάρχει αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000 \text{ mm}^3$, καθώς μόνο μεταξύ 1 και 5% των περιπτώσεων GT αναπτύσσουν αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από την τιμή αυτή (αν και ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν διερεύνηση εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 70.000 \text{ mm}^3$). Τα περισσότερα διεθνή πρωτόκολλα προτείνουν την εξαίρεση επισκληρίδιος αναισθησία με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ < 70.000 και 80.000 mm^3 , λόγω της επικινδυνότητας επισκληρίδιου αιματώματος και της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Ωστόσο, μερικά δέχονται χαμηλότερα αιμοπετάλια (50.000 έως 70.000 mm^3), με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει υποψία προεκλαμψίας (PE) ή αιμόλυσης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων και του συνδρόμου χαμηλών αιμοπεταλίων (σύνδρομο HELLP). Συνιστάται κλινική αξιολόγηση από αναισθησιολόγο κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής θρομβοπενίας. Η αγωγή με στεροειδή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με αιμοπετάλια $< 50.000 \text{ mm}^3$, καθώς η διάγνωση της ανοσοθρομβοπενικής πορφύρας (ITP)

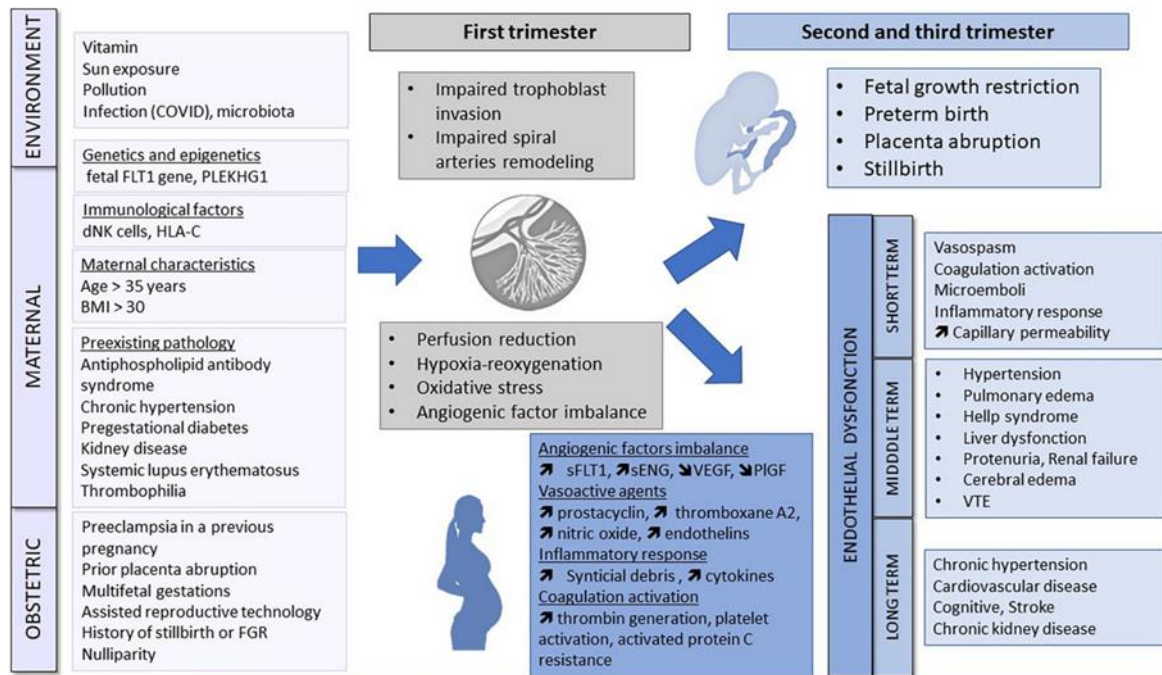
δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επεμβάσεις όπως η εκλεκτική καισαρική τομή δεν είναι απαραίτητες, επειδή δεν υπάρχει ουσιαστικός κίνδυνος για επιπλοκές αιμορραγίας στην μητέρα ούτε και στο έμβρυο, καθώς αυτή η κατάσταση δεν σχετίζεται με την νεογνική θρομβοπενία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στο φυσιολογικό επίπεδο εντός 1 έως 2 μηνών από τον τοκετό, επομένως προτείνεται ο έλεγχος των αιμοπεταλίων στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. (Subtil, 2020)

3.8 Προεκλαμψία και Θρομβοφιλία

Η προεκλαμψία (PET) εμφανίζεται στο 2-5% όλων των κυήσεων και αποτελεί την κύρια αιτία εμβρυομητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η PET είναι μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης διαταραχή και εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 15% της μητρικής θνησιμότητας παγκοσμίως. Η κλασική κλινική παρουσίαση της PET συνίσταται στην εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας μετά από 20 εβδομάδες κύησης ή δυσλειτουργίας άλλων μητρικών οργάνων. Οι επιπλοκές της PET περιλαμβάνουν την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), τον εμβρυϊκό θάνατο (1-2% των περιπτώσεων), τον πρόωρο τοκετό, την ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία, την θρόμβωση, την πήξη, την εκλαμψία (σοβαρή εκδήλωση της PET που χαρακτηρίζεται από σοβαρή υπέρταση και γενικευμένες κρίσεις) και τον μητρικό θάνατο (έως 70.000 θάνατοι ετησίως παγκοσμίως). (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022)

Στους παράγοντες κινδύνου της PET περιλαμβάνονται το ιστορικό PET, η χρόνια υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, η πολύδυμη κύηση, η παχυσαρκία και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (Εικόνα 13). Οι γυναίκες με ιστορικό VTE διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τον πλακούντα. Η παθοφυσιολογία του PET θεωρείται ότι εξελίσσεται σε δύο στάδια: την μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο ακολουθούμενη από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο. Οι υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για αρτηριακές και καρδιαγγειακές παθήσεις (έμφραγμα του μυοκαρδίου και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) στη μετέπειτα ζωή. Επιπλέον, η PET χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις και στα δύο μονοπάτια της πήξης, πέρα από τη φυσιολογική υπερπηκτικότητα που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη. Αυτή η υπερπηκτική κατάσταση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), που συμβάλλει σημαντικά στη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ως εκ τούτου, η VTE δεν

είναι μόνο ένας παράγοντας κινδύνου αλλά και συνέπεια της PET. (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022)



Εικόνα 13: Η παθογένεια της προεκλαμψίας. Οι περιβαλλοντικοί, οι γενετικοί και επιγενετικοί, οι ανοσολογικοί, οι μητρικοί και μαιευτικοί παράγοντες επιδρούν στην ανάπτυξη του μη φυσιολογικού πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο. Η ισχαιμία του πλακούντα οδηγεί στην απελευθέρωση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων, των αγγειοδραστικών παραγόντων, της φλεγμονώδους απόκρισης και της ενεργοποίησης της πήξης που ευθύνονται για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη δυσλειτουργία των μητρικών οργάνων. Πηγή: (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022)

3.8.1 Η φλεβική θρομβοεμβολή και η προεκλαψία

Η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) παραμένει η κύρια αιτία θανάτου στην εγκυμοσύνη και στην περίοδο μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με PET αναφέρεται ότι έχουν μεταβλητό κίνδυνο στην εμφάνιση VTE, ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης τους (υψηλότερου κινδύνου διατρέχουν στη μεταγεννητική περίοδο) και την βαρύτητα της PET (πιθανότατα λόγω ισορροπημένων αλλαγών στις δυο οδούς της πήξης). Ωστόσο, υπό ορισμένες συνθήκες, οι γυναίκες μπορεί να έχουν έως και πενταπλάσιο κίνδυνο VTE σε σύγκριση με τον φυσιολογικό κίνδυνο VTE που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη που αναφέρεται στον πληθυσμό. Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μιας υπερπηκτικής κατάστασης, που χαρακτηρίζεται από αύξηση της δραστηριότητας του πήκτικων παραγόντων και μια προς τα κάτω ρύθμιση των ενδογενών αντιπηκτικών και ινωδολυτικών οδών. Θεωρείται ότι αυτή η υπερπηκτική

κατάσταση αναπτύσσεται για να περιορίσει τον κίνδυνο της μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με τον τοκετό. Αν και αυτή η υπερπηκτικότητα αποσκοπεί στην μείωση του κινδύνου της μείζονος αιμορραγίας κατά τον τοκετό, η στροφή προς έναν προπηκτικό φαινότυπο προσδίδει επίσης αυξημένο κίνδυνο VTE. Αυτός ο αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αυξάνεται με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου VTE, οι οποίοι μπορεί να χρονολογούνται πριν από την εγκυμοσύνη και να προκύψουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή να συμβούν κατά τον τοκετό. Μια Νορβηγική μελέτη κλινικών περιπτώσεων που βασίστηκε σε μητρώα που περιλάμβανε 600.000 εγκυμοσύνες ανέφερε τον τετραπλάσιο κίνδυνο VTE σε ασθενείς με PET κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Ωστόσο, δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ της VTE και της PET κατά την περίοδο πριν τον τοκετό. Τα αποτελέσματα αυτά, υποστηρίζονται από διάφορες μελέτες που ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα, αποδίδοντας τον μεγαλύτερο κίνδυνο VTE στην περίοδο μετά τον τοκετό. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (RCOG) εφόσον μια έγκυο βρίσκεται σε αντιπηκτική αγωγή για προληπτικούς λόγους η PET εξακολουθεί να θεωρείται ως μια επικινδυνότητα. Μια αθροιστική επίδραση στον συνολικό κίνδυνο VTE μετά τον τοκετό συσχετίστηκε με τη PET και με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), με επταπλάσιο αυξημένο κίνδυνο. Επιπλέον, η ένταση της αιμοστατικής διαταραχής και της υπερπηκτικότητας φαίνεται να επιδεινώνεται περαιτέρω με τη σοβαρότητα και το στάδιο της νόσου. Η πρώιμη έναρξη PET (EOP) (έναρξη πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης) επιφέρει κίνδυνο για εμφάνιση πιο σοβαρού φαινότυπου. Οι μηχανισμοί που μπορεί να αποτελούν τη βάση αυτού του προθρομβωτικού φαινότυπου μπορούν να αποδοθούν στη μητέρα με PET, η οποία χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη ανταπόκριση που συνοδεύεται από ενεργοποίηση των οδών της πήξης. Ο αυξημένος κίνδυνος VTE πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντικός και περιλαμβάνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την πήξη και την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθήλιο περιλαμβάνει ένα άθικτο, αρνητικά φορτισμένο και μη συγκολλητικό στρώμα γλυκοζαμινογλυκάνης που δρα αναστέλλοντας τη δημιουργία θρομβίνης και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων. Αυτό το ενδοθηλιακό στρώμα εκφράζει έναν αριθμό αντιπηκτικών πρωτεϊνών όπως την θρομβομοντουλίνη (TM), τον υποδοχέα της ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C (EPCR) και τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου

ιστού (tPA). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και βλάβη μπορεί να συμβάλει σε μειωμένη αντιπηκτική δραστηριότητα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στην ενδοθηλιακή επιφάνεια και σε αυξημένη έκθεση στον υποενδοθηλιακό ιστικό παράγοντα, ο οποίος είναι ο κύριος ενεργοποιητής της πήξης του αίματος. Αυτός, σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης όπως το ICAM-1, θεωρείται ότι προάγει την προσκόλληση φλεγμονωδών κυττάρων και την αυξημένη απελευθέρωση των ενδοθηλιακών εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs). Τα EVs έχουν προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση, ενεργοποιώντας διάφορες παθολογικές οδούς σηματοδότησης στα λευκοκύτταρα, στα ουδετερόφιλα και στα αιμοπετάλια. Οι παράγοντες που προέρχονται από τον πλακούντα στην PET φαίνεται να είναι βασικοί παθολογικοί μεσολαβητές στη διαδικασία της ενδοθηλιακής βλάβης. Εκτός από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε σχέση με την κανονική εγκυμοσύνη, η PET χαρακτηρίζεται από μεταβολές στα προφίλ μικροσωματιδίων που προέρχονται από τα αιμοπετάλια (MP) και τα εξωκυτταρικά κυστιδία (EV), τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο VTE που σχετίζεται με τη PET, αν και μια αποδεδειγμένη μηχανική συσχέτιση δεν έχει ακόμη καθοριστεί. (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022)

3.8.2 Πρόληψη θρομβοεμβολής στην προεκλαμψία

Παρά το γεγονός ότι η προεκλαμψία απασχολεί σημαντικό αριθμό κυήσεων και είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην εγκυμοσύνη, οι θεραπευτικές στρατηγικές παραμένουν ελάχιστα μελετημένες. Ο αυξημένος βασικός κίνδυνος VTE που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αυξάνεται περαιτέρω από πρόσθετα χαρακτηριστικά της μητέρας, της εγκυμοσύνης και της γέννησης (όπως η PET), υπογραμμίζοντας τη σημασία της αξιολόγησης κινδύνου VTE για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου στην αρχή της εγκυμοσύνης, κατά τη γέννηση και εάν αλλάξουν οι παράγοντες κινδύνου. Τα πρωτόκολλα αξιολόγησης κινδύνου VTE βασίζονται στη αθροιστική παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, ένα από τα οποία είναι και η προεκλαμψία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την λήψη προληπτικών μέτρων όταν ο συνολικός κίνδυνος για την VTE είναι πάνω από 1–3%, ιδιαίτερα κατά τη μεταγεννητική περίοδο και στο πλαίσιο των επιπρόσθετων παραγόντων επικινδυνότητας όπως η πρώιμη έναρξη της PET και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Επί του παρόντος, η φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη επιτυγχάνεται τυπικά μέσω της χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού

μοριακού βάρους. Το όφελος της φαρμακολογικής πρόληψης από την VTE θα πρέπει να υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας και άλλων εμβρυϊκών επιπλοκών. Η ολοκλήρωση της αξιολόγησης κινδύνου της VTE κάθε γυναίκας είναι ζωτικής σημασίας, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, καθώς υπάρχει επίσης αποδεδειγμένα συνδεδεμένος ανταγωνιστικός αιμορραγικός κίνδυνος. Μια πανεθνική μελέτη στην Ολλανδία, ανέφερε ότι το 7,4% των γυναικών με προεκλαμψία ανέπτυξαν επιλόχεια αιμορραγία, σε σύγκριση με 4,2% στις γυναίκες δίχως προεκλαμψία. Επομένως, ο καθορισμός των ασθενών που είναι πιο πιθανό να επηρεαστούν από αιμορραγικές επιπλοκές είναι πολύ σημαντικός και δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022) (von Schmidt auf Altenstadt, Hukkelhoven, van Roosmalen, & Bloemenkamp, 2013)

Ωστόσο, η εμπειρία των ερευνητών PROSPER έχει δείξει ότι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις γυναίκες με παράγοντες επικινδυνότητας για VTE μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά δύσκολη. (PROSPER Investigators, 2015)

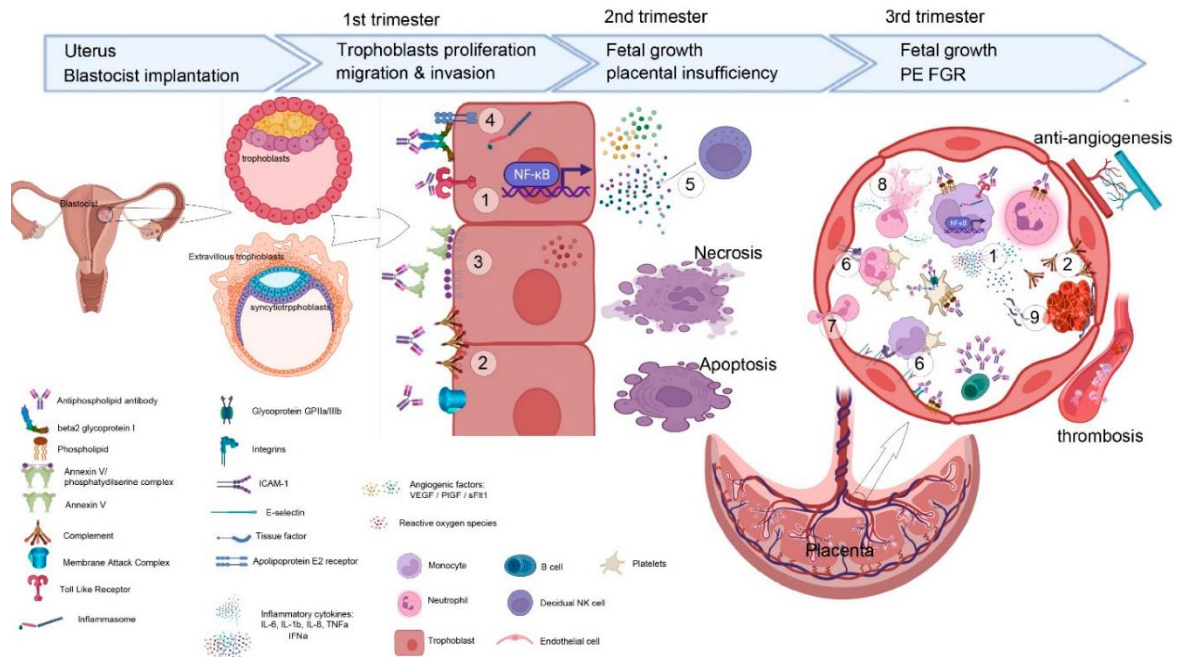
Κατά συνέπεια, μέχρι σήμερα, οι κατευθυντήριες συστάσεις βασίζονται κυρίως σε γνώμες εμπειρογνομώνων και όχι σε αποδεικτικά στοιχεία υψηλής ποιότητας. Αυτό μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο για τους υγειονομικούς, ιδιαίτερα δεδομένου των ανταγωνιστικών κινδύνων και προκλήσεων της φαρμακολογικής πρόληψης, που είναι σχετικά συχνές και περιλαμβάνουν την αιμορραγία, τους μώλωπες, τις δερματικές αντιδράσεις, και το υψηλό κόστος τους. Τα δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες που έχουν έντονη θρομβοφιλία ή ιστορικό προηγούμενης VTE είναι πιθανό να επωφεληθούν από τη θρομβοπροφύλαξη μετά τον τοκετό. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τις στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης για γυναίκες με πιο συχνά εμφανιζόμενους παράγοντες κινδύνου όπως τη PET ποικίλλουν ευρέως, με πολλές διαμάχες, υπό το φως της αβεβαιότητας σχετικά με τη βέλτιστη στρατηγική. Αυτό το κενό γνώσης αντιμετωπίζεται επί του παρόντος από την πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή PARTUM (Postpartum Aspirin to Reduce Thromboembolism Undue Morbidity; NCT04153760), μια πιλοτική δοκιμή που θα αξιολογήσει τη σκοπιμότητα διεξαγωγής μιας μεγαλύτερης πολυεθνικής δοκιμής, στην οποία γυναίκες με VTE στην μεταγεννητική περίοδο θα λάβουν είτε χαμηλή δόση ασπιρίνης ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022)

3.9 Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και Θρομβοφιλία

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (AFS) είναι μια αυτοάνοση μη φλεγμονώδους νόσος, που χαρακτηρίζεται από θρόμβωση ή επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη στο πεδίο της αυτοάνοσης θρομβοπενίας και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αντιπηκτικό λύκου-LAC, αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης-βήτα-2, αντισώματα κατά των γλυκοπρωτεϊνών του λύκου). Ανήκει στην ομάδα των διαταραχών της επίκτητης θρομβοφιλίας, χωρίζεται σε δύο τύπους: την πρωτογενή, όταν δεν είναι γνωστή η αιτιολογική αιτία του συνδρόμου και τη δευτερογενή, όταν είναι γνωστή η αιτία. (Loncar & Milovanovic, 2022)

3.9.1 Παθοφυσιολογία του AFS στην κύηση

Συγκεκριμένες ιστολογικές μελέτες διευκρινίζουν ότι το έμφραγμα του πλακούντα, η διαταραχή της αναδιαμόρφωσης της σπειροειδούς αρτηρίας, η φλεγμονή του φθαρτού υμένα και η εναπόθεση προϊόντων διαχωρισμού του συμπληρώματος αποτελούν τα πιο κοινά χαρακτηριστικά στους πλακούντες των γυναικών, με παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Αυτές οι παθολογικές εκδηλώσεις υποδηλώνουν το ρόλο των θρομβωτικών, των αντιαγγειογενετικών και των φλεγμονωδών παραγόντων στην παθολογική διαδικασία της νόσου. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν άμεση εμβρυοτοξική δράση επηρεάζοντας τόσο το έμβρυο όσο και τη μήτρα, με αποτέλεσμα την μειωμένη εμφύτευση ή την καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύου. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμφανίζουν αυτήν την εμβρυοτοξικότητα δρώντας σε διαφορετικούς κυτταρικούς στόχους: 1) έμφυτα κύτταρα του ανοσοποιητικού (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια), 2) ενδοθηλιακά κύτταρα και 3) κύτταρα τροφοβλαστών (Εικόνα 14). Οι κλινικές εκδηλώσεις του AFS στην κύηση, όπως η αποβολή και η προεκλαμψία, θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως απόκριση στη δράση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Η επίδραση των αντισωμάτων αυτών στα κύτταρα του ανοσοποιητικού ή του ενδοθηλίου οδηγεί σε πήξη του αίματος και μειωμένη αγγειογένεση. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα διαταράσσουν την κυτταρική βιολογία των τροφοβλαστών με την επίδραση τους στην εμφύτευση έως και στην αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. (Alijotas-Reig, 2022)



Εικόνα 14: Οι κυτταρικοί και οι μοριακοί μηχανισμοί της δράσης των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων στην παθοφυσιολογία του AFS στην κύηση. Τα αντισώματα αυτά, επηρεάζουν τις διαφορετικές κυτταρικές διεργασίες από την εμφύτευση βλαστοκύστης στον βλεννογόνο της μήτρας έως και τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των τροφοβλαστών και, τελικά, την εξασθένηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης λόγω αντιαγγειογενετικής και προθρομβωτικής ενεργοποίησης. Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα προκαλούν φλεγμονή μέσω του TLR4/MyD88 υποδοχέα (1) στις τροφοβλάστες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η εναπόθεση του συμπληρώματος (2) στο ενδοθήλιο και στους τροφοβλάστες οδηγεί στη φλεγμονή και στο σχηματισμό MAC συμπλέγματος, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση των τροφοβλαστών προκαλείται επίσης όταν τα αντισώματα της προθρομβίνης εκθέσουν την φωσφατύδιλοσερίνη της εξωτερική κυτταρική μεμβράνη των τροφοβλαστών (3). Η απενεργοποίηση της eNOS και η δυσλειτουργία στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου παρατηρούνται όταν ο υποδοχέας ApoE2 δεσμεύεται στο σύμπλεγμα αβGPI-βGPI (4). Η διαταραχή των τροφοβλαστών επηρεάζει επίσης τη δραστηριότητα των NK, η οποία είναι σημαντική στην εμφύτευση του εμβρύου (5). Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα στα αγγεία του αυλού των πλακουντικών αρτηριών και φλεβών έχουν πλειοτροπικές δράσεις, όπως την επαγωγή προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (6) στο φλεγμονώδες αγγειακό σύστημα που οδηγεί τη διήθηση ουδετερόφιλων (7) μέσα στο φθαρτό και τον σχηματισμό εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών παγίδων ως απόκριση στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (8). Αυτοί οι μηχανισμοί ενισχύουν συνολικά τη θρομβοφλεγμονή με την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης που ξεκινά από το TF (9). Πηγή: (Alijotas-Reig, 2022)

Μόνο οι ασθενείς με AFS με θρομβωτικές εκδηλώσεις διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, ενώ οι ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο στην κύηση όχι, οδηγώντας έτσι στην ιδέα ότι διακριτοί παθογόνοι μηχανισμοί μπορεί να συντηρούν τις δύο καταστάσεις. Γενικά, ο κύριος μηχανισμός υπερπηκτικότητας στο AFS είναι η μεσολαβούμενη των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων στην ρύθμιση προς τα πάνω του TF μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών TLR και NF-κB. Αυτές οι διαφορετικές παθογόνες δράσεις διερευνήθηκαν σε δύο in vitro μελέτες. Στην πρώτη

μελέτη, οι ανοσοσφαιρίνες από ασθενείς με AFS με αγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με εκείνους με μαιευτική νοσηρότητα ενεργοποίησαν διαφορετικά τις μονοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης. Τα αντισώματα έναντι του β2GPI από ασθενείς με θρομβωτική AFS ήταν οι μόνοι που προκάλεσαν παραγωγή TF από τα μονοκύτταρα. (Alijotas-Reig, 2022)

3.9.2 Κριτήρια διάγνωσης του AFS

Πρέπει να πληρούνται πολλά κριτήρια για τη διάγνωση αυτού του AFS. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τα ακόλουθα: α) ένα ή πολλαπλά τεκμηριωμένα συμβάντα θρόμβωσης και/ή επαναλαμβανόμενες (τρεις ή περισσότερες) πρώιμες απώλειες εμβρύου κατά τις πρώτες δέκα εβδομάδες της εγκυμοσύνης. β) μία ή πολλαπλές αποβολές που συμβαίνουν μετά από δέκα εβδομάδες ή πρόωρος τοκετός μέσα σε λιγότερο από 34 εβδομάδες ακολουθούμενες από ανεπάρκεια πλακούντα ή προεκλαμψίας. Απαιτούνται επαρκή και καλά καθορισμένα εργαστηριακά κριτήρια για την παρακολούθηση αυτών των κλινικών συμβάντων. Το ένα από τα πρώτα κριτήρια είναι το αντιπηκτικό του λύκου (LAC) το οποίο πρέπει να απομονωθεί στο πλάσμα σε δύο ανεξάρτητες περιπτώσεις με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων ή/και τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης (aCL) κατηγορίας IgG ή IgM (ή και τα δύο) στο πλάσμα. Επιπλέον, οι κατηγορίες IgG ή IgM αντιβ2-γλυκοπρωτεΐνης (anti-b2GPI) πρέπει να ανιχνευθούν στο πλάσμα σε δύο ή περισσότερες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, σε μεσοδιάστημα των 4 μηνών. Οι έγκυες γυναίκες με AFS έχουν 15,8 φορές αυξημένο κίνδυνο πήξης του αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Loncar & Milovanovic, 2022)

3.9.3 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και οι αποβολές

Υπάρχει ισχυρή και σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου τίτλου των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και της αποβολής. Η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης και του παράγοντα V Leiden είναι οι συχνότερες ανωμαλίες στο AFS. Αυτές οι μεταλλάξεις αντιπροσωπεύουν τις κύριες γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη VTE με συνολικά το 2-5% αυτών των μεταλλάξεων στον πληθυσμό του Καυκάσου. Η μετάλλαξη εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της αντικατάστασης της αδενίνης από τη γουανίνη και κατά συνέπεια ο παράγοντας V δεν είναι πλέον ευαίσθητος στην πρωτεΐνη C. Υπολογίζεται ότι περίπου το 40% των εγκύων που έχουν τον παράγοντα V Leiden θα αναπτύξουν ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Ο κίνδυνος για την VTE είναι περίπου 8 φορές υψηλότερος εάν το άτομο είναι ετερόζυγο και 80 φορές εάν το άτομο είναι

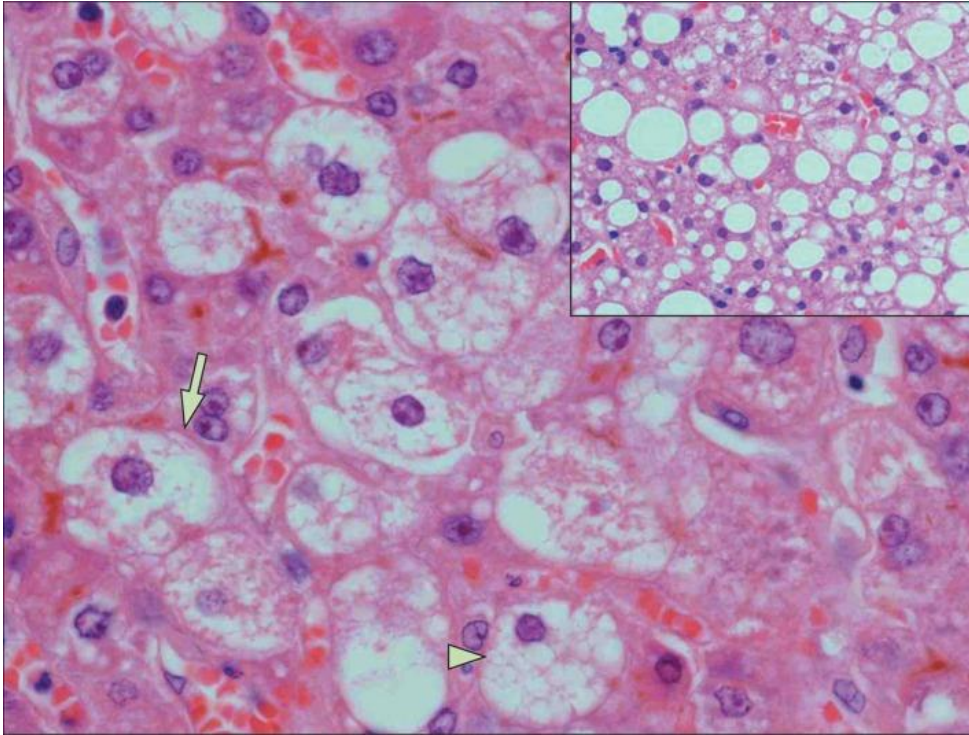
ομόζυγο. Η μετάλλαξη της προθρομβίνης 20210 είναι το αποτέλεσμα μιας υποκατάστασης γουανίνης από αδενίνη στη μη κωδικοποιητική θέση 20210, η οποία οδηγεί σε αύξηση της προθρομβίνης στο πλάσμα. Συνολικά το 17% των ασθενών που ανέπτυξαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο κατά τη διάρκεια της κύησης, είχαν τη μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A. Εκτιμάται ότι 1 στις 200 έγκυες γυναίκες που είναι ετεροζυγώτες για μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A και 1 στις 500 που είναι ετεροζυγώτες για τον παράγοντα V Leiden θα εμφανίσουν θρόμβωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. (Loncar & Milovanovic, 2022)

3.10 Σύνδρομο αιμόλυσης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων και χαμηλών αιμοπεταλίων (HELLP)

Το σύνδρομο της αιμόλυσης, των αυξημένων ηπατικών ενζύμων και των χαμηλών αιμοπεταλίων χαρακτηρίζονται από αριθμό αιμοπεταλίων $< 100.000 \text{ mm}^3$, από αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΗΑ), που σχετίζεται με ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση της αιμόστασης. Στον σύνδρομο HELLP μπορεί να προκύψουν ως συνέπειας της προεκλαμψίας, στο 10% των περιπτώσεων, ή μπορεί να εμφανιστούν χωρίς τα χαρακτηριστικά της ΡΕΤ, όπως υπέρταση και πρωτεϊνουρία, σε έως και το 15% των περιπτώσεων. Εκτός του ότι είναι πιο συχνό στο τρίτο τρίμηνο, μπορεί να πρωτοεμφανιστεί και μετά τον τοκετό, στο 30% των περιπτώσεων. Οι κλινικές εκδηλώσεις του περιλαμβάνουν τον πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα, την ναυτία, τον έμετο, την κακουχία, τον πονοκέφαλο και σπάνια ίκτερο. Η κατάσταση αυτή επιβάλλει επιθετική αντιμετώπιση, καθώς η DIC εμφανίζεται στο 20% των περιπτώσεων και μπορεί να οδηγήσει σε μαζική αιμορραγία, αποκόλληση πλακούντα και ηπατική ρήξη, υποδηλώνοντας υψηλή μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο τοκετός είναι η μόνη θεραπεία, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης. Ομοίως με την προεκλαμψία, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση κορτικοστεροειδών στη διαχείριση του HELLP και το 90% των ασθενών θα έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $> 100.000 \text{ mm}^3$ με υποστηρικτική φροντίδα μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση DIC, μπορεί να απαιτηθεί μετάγγιση με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα με ή χωρίς κρυσταλλοειδή. (Subtil, 2020)

3.11 Οξύ λιπώδες ήπαρ στην κύηση (AFLP)

Αυτή η σπάνια νόσος (6-14:100.000 εγκυμοσύνες) εμφανίζεται συνήθως στο τρίτο τρίμηνο και φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση των οιστρογόνων στο τέλος της εγκυμοσύνης, με την διαταραχή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και με την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν το κοιλιακό άλγος, την κακουχία, την ανορεξία, την ναυτία και τον εμετό. Καθώς αυτή η κατάσταση εξελίσσεται, μπορεί να εμφανιστεί ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια. Η αρτηριακή πίεση είναι συνήθως στο φυσιολογικό εύρος. Αναλυτικά, υπάρχει σοβαρή υπογλυκαιμία, υπερουριχαιμία, αυξημένες τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη, νεφρική δυσλειτουργία, πήξη και θρομβοπενία (παρουσιάζεται σε < 50% των περιπτώσεων). Οι ασθενείς μπορούν να διαγνωστούν σύμφωνα με τα κριτήρια του Swansea. Το οξύ λιπώδες ήπαρ εγκυμοσύνης (AFLP) μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ηπατική βιοψία, με παρουσία μικροφουσαλιδώδης στεάτωσης (Εικόνα 15). Το σοβαρό σύνδρομο HELLP είναι η κύρια διαφορική διάγνωση. Όμως η υπογλυκαιμία και η θρομβοπάθεια είναι βασικά χαρακτηριστικά του AFLP. Ο πρόωρος τοκετός είναι υποχρεωτικός και μπορεί να απαιτηθεί υποστηρικτική φροντίδα για αρκετές ημέρες ή εβδομάδες. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την πλασμαφαίρεση, υποδηλώνοντας ποσοστό θνησιμότητας 17%, σε σύγκριση με 81% σε άτομα με υποστηρικτική φροντίδα. (Subtil, 2020) (Dey, 2012)



Εικόνα 15: Βιοψία ήπατος από ασθενή με οξύ λιπώδες ήπαρ. Η μωβ κυλίδες απεικονίζουν τους πυρήνες των ηπατικών κυττάρων, ενώ το λευκό περιβάλλον γύρω από τους πυρήνες απεικονίζει τα σταγονίδια λιπιδίων (στεατώση). Πηγή: (Ronen J, 2018)

3.12 Πρωτοπαθής ανοσοθρομβοπενία (ITP)

Η πρωτοπαθής ανοσοθρομβοπενία, επίσης γνωστή ως ITP, είναι μια επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την δημιουργία αιμοπεταλιακών αντισωμάτων που προκαλούν μεμονωμένη θρομβοπενία και ευθύνονται για το 1 έως και 4% των θρομβοφιλιών στην εγκυμοσύνη. Η μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων μέσω της θρομβοποίησης παίζει σημαντικό ρόλο. Ο αριθμός αιμοπεταλίων πριν από τη σύλληψη είναι σημαντικός για τη διάκριση της ITP από την GT, καθώς η ITP συνήθως εμφανίζεται πριν από την εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ομοίως με την GT, η διάγνωση της ITP βασίζεται κυρίως στον αποκλεισμό άλλων αιτιών μεμονωμένης θρομβοπενίας, καθώς δεν υπάρχουν οριστικές διαγνωστικές εξετάσεις. Η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα ολοκληρωμένο ιατρικό ιστορικό, μια πλήρη φυσική εξέταση, μια πλήρη αιματολογική εξέταση και ένα επίχρησμα περιφερικού αίματος, για να αποκλειστεί η ψευδοθρομβοπενία. (Subtil, 2020)

Οι εξετάσεις για την ανίχνευση αιμοπεταλιακών αντισωμάτων στερούνται τόσο την ευαισθησία όσο και την ειδικότητα, επομένως δεν πρέπει να εκτελούνται. Η θρομβοπενία $< 100.000 \text{ mm}^3$ υποδηλώνει ITP και $< 50.000 \text{ mm}^3$ σχετίζεται σχεδόν σίγουρα

με αυτήν την κατάσταση. Μια διεθνής συναίνεση προτείνει ότι οι έγκυες ασθενείς με ύποπτο ιστορικό ITP ή με αριθμό αιμοπεταλίων $< 80.000 \text{ mm}^3$ θα πρέπει να διερευνώνται για πιθανή ITP. Λόγω της διαπλακουντιακής διέλευσης των μητρικών αιμοπεταλιακών αντισωμάτων IgG, υπάρχει κίνδυνος εμβρυϊκής και νεογνικής θρομβοπενίας. Αν και ο αριθμός των μητρικών αιμοπεταλίων δεν προβλέπει τον αριθμό των αιμοπεταλίων του εμβρύου, υπάρχουν ορισμένοι προειδοποιητικοί παράγοντες: ένα αδερφάκι που έχει προσβληθεί στο παρελθόν είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της νεογνικής θρομβοπενίας. Τα μητρικά αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα που κυκλοφορούν συσχετίζονται αντίστροφα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων των νεογνών. Μια αναδρομική μελέτη περίπτωσης έδειξε ότι σχεδόν το ένα πέμπτο των βρεφών θα αναπτύξει αριθμό αιμοπεταλίων $< 150.000 \text{ mm}^3$. Νεογνικός αριθμός αιμοπεταλίων $< 30.000 \text{ mm}^3$ εμφανίζεται περίπου μεταξύ 1 και 5% των νεογνών, αλλά σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι σπάνιες ($< 1\%$). Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η καισαρική τομή μειώνει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Η επιτήρηση της εγκυμοσύνης θα πρέπει να γίνεται με συνδυασμό μαιευτικών και αιματολογικών ρυθμίσεων. Οι ειδικοί προτείνουν την διενέργεια εξετάσεων κάθε τριμήνου σε ασυμπτωματικές γυναίκες σε ύφεση. Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 80.000 \text{ mm}^3$, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εβδομαδιαίας παρακολούθησης, ιδιαίτερα μετά από την 34^η εβδομάδα. (Subtil, 2020)

Συνήθως, δεν απαιτείται θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζεται αριθμό αιμοπεταλίων $> 70.000 \text{ mm}^3$. Ωστόσο, ένα ποσοστό των 15 με 35% με ITP μπορεί να χρειαστεί θεραπεία πριν από τον τοκετό. Οι περισσότερες γυναίκες δεν έχουν αιμορραγικές επιπλοκές, αν και υπάρχει μια ελαφρά αύξηση της επιλόχειας αιμορραγίας, ειδικά εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 20.000 \text{ mm}^3$. Μάλιστα, σε μια μελέτη, το 21% των γυναικών με σοβαρή θρομβοπενία είχαν αιμορραγία μετά τον τοκετό. Αντίστοιχα, οι κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής από την Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας συμβουλεύουν τη θεραπεία έως την 36^η εβδομάδα ή νωρίτερα εάν: 1) επίκειται ο τοκετός ή εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί $< 30.000 \text{ mm}^3$ και 2) εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 50.000 mm^3 κοντά στον τοκετό ή εάν ο ασθενής είναι συμπτωματικός. Ο φυσιολογικός τοκετός θεωρείται ασφαλής μεταξύ > 20.000 και 30.000 mm^3 και στην περίπτωση

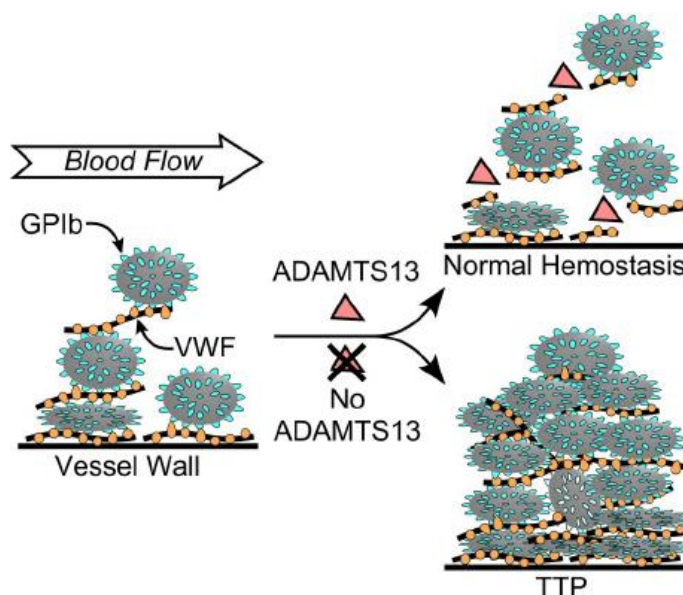
καισαρικής τομής με 50.000 mm³. Έτσι, πριν από τον τοκετό, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να διατηρείται πάνω ή ίσο με 50.000 mm³. Εάν υπάρχει υποψία για ITP, θα πρέπει να αποφευχθεί ο υποβοηθούμενος κολπικός τοκετός, δηλαδή με την χρήση εμβρυουλκών ή σικίας. Εάν ο αριθμός της μητέρας είναι < 80.000 mm³ στον τοκετό, θα πρέπει να συλλεχθεί ομφαλοπλακουντιακό αίμα για να ελεγχθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων του εμβρύου, καθώς είναι δύσκολο να αποκλειστεί η ITP. Μέχρι να γίνει γνωστός ο αριθμός των αιμοπεταλίων του εμβρύου, η ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης Κ θα πρέπει να αναβληθεί. Η πρεδνιζολόνη και το IVIg θεωρούνται επιλογές πρώτης γραμμής. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με πρεδνιζολόνη, ξεκινώντας με 20 mg ημερησίως, αυξάνοντας στα 60 mg εάν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση σε 1 εβδομάδα. Η δόση των στεροειδών θα πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Ορισμένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μια αρχική δόση 1 mg/Kg, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι υψηλότερες δόσεις είναι πιο αποτελεσματικές. Η ανταπόκριση των αιμοπεταλίων παρατηρείται συνήθως μεταξύ της τέταρτης και 14^{ης} ημέρας και η αρχική δόση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να διατηρείται για 21 ημέρες πριν την σταδιακή μείωσή της. Για την πραγματοποίηση αναισθησίας μέσω επισκληρίδιου, η πρεδνιζολόνη μπορεί να ξεκινήσει 10 ημέρες πριν από τον αναμενόμενο τοκετό με μεταξύ 10 και 20 mg/ημέρα σε γυναίκες με αριθμό αιμοπεταλίων < 80.000 mm³. Σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης στα στεροειδή ή εάν απαιτείται ταχεία ανταπόκριση, το IVIg έχει ταχεία επίδραση στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μεταξύ της πρώτης και τρίτης ημέρας με την μέγιστη ανταπόκριση του να προσδιορίζεται στην δεύτερη με 7^η ημέρα. Συνιστάται 1 g/Kg ως σταθερή δόση και μπορεί να απαιτείται επανάληψη θεραπείας κάθε 2 έως 4 εβδομάδες. Η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων συνήθως διαρκεί 1 έως 3 εβδομάδες. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, η επιλογή επόμενης γραμμής είναι η συνδυασμένη θεραπεία με πρεδνιζολόνη και IVIg. Η εμπειρία θεραπείας αντι-RhD με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη IgG είναι περιορισμένη. Μπορεί να χρειαστούν θεραπείες δεύτερης γραμμής σε γυναίκες με αριθμό αιμοπεταλίων < 20.000 έως 30.000 mm³ ή < 50.000 mm³ κοντά στον τοκετό, εκτός από τη θεραπεία με στεροειδή ή IVIg. Τα ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη έχουν χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη με αποδεκτές παρενέργειες, αλλά με καθυστερημένη ανταπόκριση (3 έως 6 μήνες). Η ανταπόκριση του Rituximab εμφανίζεται μεταξύ της πρώτης και 8^{ης} εβδομάδας και μπορεί να ληφθεί υπόψη σε σοβαρές περιπτώσεις. Η σπληνεκτομή μπορεί να

θεωρηθεί σαν μέτρο πρόληψης και θεραπείας, κατά προτίμηση στο δεύτερο τρίμηνο, καθώς η χειρουργική επέμβαση πρώτου τριμήνου συνδέεται με τον κίνδυνο αποβολής και η χειρουργική επέμβαση κατά το τρίτο τρίμηνο είναι τεχνικά δύσκολη. Το Eltromborag έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων δεν συνιστώνται τακτικά, καθώς δεν θα παρέχουν μακροχρόνια ανταπόκριση, αλλά θα πρέπει να είναι διαθέσιμες σε περίπτωση σημαντικής αιμορραγίας ή εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50.000 \text{ mm}^3$ κοντά στον τοκετό, σε συνδυασμό με IVIg. Κάθε μονάδα συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων αναμένεται να αυξήσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων κατά 7.000 έως 10.000 mm^3 σε 1 ώρα σε ένα άτομο 75-Kg. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν θα βελτιωθεί αυθόρμητα μετά τη γέννηση, σε αντίθεση με τη GT. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. (Subtil, 2020)

3.13 Θρομβωτική πορφύρα στην κύηση (TTP)

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι μια σπάνια (1 στις 25.000 εγκυμοσύνες) απειλητική για τη ζωή διαταραχή του αίματος, κατά την οποία αναπτύσσονται μικροθρομβώσεις σε μικρά αιμοφόρα αγγεία λόγω έλλειψης δραστηριότητας του ενζύμου ADAMTS13, συνεπώς παρατηρείται άυξηση της συγκέντρωσης των μορίων υψηλού μοριακού βάρους του παράγοντα von Willebrand (ULVWF), που ενεργοποιεί εκ νέου τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων και την συσσώρευσή τους (**Εικόνα 16**). Τα πέντε βασικά χαρακτηριστικά της TTP είναι: 1) η MHA, 2) η θρομβοπενία, 3) τα νευρολογικά συμπτώματα, 4) η νεφρική δυσλειτουργία και 5) ο πυρετός. Ωστόσο, άνω το 35% των ασθενών στερούνται κάποια από τα τυπικά αυτά χαρακτηριστικά. Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάφορες εκδηλώσεις από πονοκέφαλο έως και νευρολογικό κώμα. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του ADAMTS13 είναι υπεύθυνες για τη συγγενή ανεπάρκεια της πρωτεϊνικής διάσπασης του παράγοντα von Willebrand (σύνδρομο Urshaw-Schulman). Συχνότερα, μια επίκτητη μορφή εμφανίζεται λόγω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων που εμποδίζει τη δραστηριότητα των ενζύμων. Αυτές οι δύο διαφορετικές αιτιολογίες μπορούν να διακριθούν από την παρουσία του αναστολέα. Η διάγνωση της TTP μπορεί να επιβεβαιωθεί με μειωμένη δραστηριότητα ADAMT13 ($< 10\%$) και/ή από την παρουσία αντισωμάτων IgG στο ADAMTS13. Επιπλέον, τα

εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν τις ενδείξεις για ΜΗΑ, τις φυσιολογικές δοκιμές πήξης και την αυξημένη κρεατινίνη ορού. (Subtil, 2020)



Εικόνα 16: Η παθογένεια της ιδιοπαθούς TTP που προκαλείται από την ανεπάρκεια ADAMTS13. Το πολυμερικό VWF προσκολλάται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή στον συνδετικό ιστό που εκτίθεται στο τοίχωμα των αγγείων. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο VWF μέσω της επιφανειακής γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων GPIIb. Σε φυσιολογικές συνθήκες το VWF τεντώνεται και διασπάται από το ADAMTS13, περιορίζοντας την ανάπτυξη του θρόμβου. Εάν το ADAMTS13 απουσιάζει, η εξαρτώμενη από το VWF συσσώρευση αιμοπεταλίων συνεχίζεται, προκαλώντας τελικά μικροαγγειακή θρόμβωση και TTP. Πηγή: (Sadler, 2008)

Η πλασμαφαίρεση επιτρέπει την αφαίρεση αντισωμάτων στην επίκτητη μορφή. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να εγχυθεί μέχρι να αποκατασταθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων και να μειωθεί το επίπεδο της LDH. Απαιτείται επίσης ανοσοκαταστολή στην ανοσοδιαμεσολαβούμενη TTP, με στεροειδή και αζαθειοπρίνη. Το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD20 (ριτουξιμάμπη) θεωρείται τυπική θεραπεία στο γενικό πληθυσμό, αλλά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως χορηγείται μετά τον τοκετό. Εφόσον αποκατασταθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η συχνότητα της πλασμαφαίρεσης ή της μετάγγισης πλάσματος θα εξαρτηθεί από τον μετέπειτα αριθμό αιμοπεταλίων και τα επίπεδα δραστηριότητας του ADAMTS13. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), επομένως αντενδείκνυνται. Η εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει τόσο επίκτητη όσο και συγγενή TTP. Ο κίνδυνος επίκτητης υποτροπής της TTP αναφέρεται ότι είναι περίπου στο 50%, και ο κίνδυνος συγγενούς υποτροπής της TTP είναι 100%, εάν δεν ληφθούν προληπτικά μέτρα. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης που σχετίζεται με προληπτική

ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε γυναίκες υψηλού θρομβωτικού κινδύνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτή η προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής θεραπείας με πλάσμα στη συγγενή TTP, έχει συσχετιστεί με 100% επιτυχημένες γεννήσεις και μητρικής επιβίωσης. Σε αυτήν την περίπτωση, εάν επιτευχθεί ο τοκετός, συνιστάται ο τοκετός έως τις 37 εβδομάδες και ενθαρρύνεται η πρόκληση τοκετού και ο κοιλικός τοκετός. Στον επίκτητο τύπο της TTP, η δραστηριότητα του ADAMTS13 θα πρέπει να παρακολουθείται από την αρχή της εγκυμοσύνης και τουλάχιστον μία φορά σε κάθε τρίμηνο. Εάν η δραστηριότητα του ADAMTS13 πέσει σε < 10%, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με πλάσμα με τακτική πλασμαφαίρεση και αζαθειοπρίνη ως θεραπεία. Το rituximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από τη σύλληψη για την ομαλοποίηση των επιπέδων του ADAMTS13 σε επίκτητες περιπτώσεις. (Subtil, 2020)

3.14 Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS)

Η κλινική εικόνα του HUS είναι παρόμοια με εκείνη της TTP, αλλά με κακή νεφρική πρόγνωση, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας είναι μεταξύ 44 και 55%. Η μόλυνση στην παιδική ηλικία είναι η κύρια αιτία, λόγω της παραγωγής Shiga τοξίνης από την E.coli O157:H7. Η άτυπη μορφή συνδέεται με ένα συγγενές ελάττωμα που οδηγεί σε απορύθμιση της εναλλακτικής οδού του συστήματος του συμπληρώματος, που είναι γνωστή ως HUS με τη μεσολάβηση συμπληρώματος (CM-HUS). Πράγματι, η εγκυμοσύνη είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής συμπληρώματος, που αντιπροσωπεύει το 7% των περιπτώσεων CM-HUS. Αυτή είναι μια διάγνωση αποκλεισμού, αφού αποκλειστεί το TTP καθώς και άλλες αιτίες. Μπορεί να πραγματοποιηθεί συμπληρωματικός γενετικός έλεγχος για την υποστήριξη της διάγνωσης. Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει τη πλασμαφαίρεση και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και η αιμοκάθαρση είναι συχνά απαραίτητη. Η πλασμαφαίρεση είναι συχνά μη αποτελεσματική, καθώς ο κίνδυνος νεφρικής νόσου τελικού σταδίου είναι παρόμοιος μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση και εκείνων που δεν υποβλήθηκαν. Η εκουλιζουμάπη (eculizumab), ένας μονοκλωνικός αναστολέας του anti-C5, έχει εγκριθεί για το CM-HUS σε μη έγκυες γυναίκες και έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με τον αναστολέα του συμπληρώματος είναι πολύ υποσχόμενη, καθώς η νεφρική ανάκαμψη μπορεί να επιτευχθεί εάν το eculizumab χορηγηθεί εγκαίρως.

Μια πρόσφατη ρωσική μελέτη αναφέρει την 35% μητρική και την 25% εμβρυϊκή πιθανότητα θνησιμότητας στο CM-HUS. Ο κίνδυνος υποτροπής και χρόνιας νεφρικής νόσου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε γυναίκες με ιστορικό CM-HUS και μια συνιστώμενη προσέγγιση είναι η επανέναρξη της εκουλιζουμάμπης με το πρώτο σημάδι υποτροπής. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν την έναρξη του eculizumab στο δεύτερο τρίμηνο, μέχρι την περίοδο μετά τον τοκετό, σε γυναίκες που δεν βρίσκονται ήδη σε θεραπεία αναστολής του συμπληρώματος, καθώς μπορεί να είναι δύσκολο να προβλεφθεί η υποτροπή εγκαίρως με εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. (Subtil, 2020)

3.15 Δευτερεύον ανοσοθρομβοπενία και συστημακές ασθένειες

Οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν παροδική θρομβοπενία. Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και ο κυτταρομεγαλοϊός είναι συχνά υποκείμενοι παράγοντες και η θρομβοπενία πιστεύεται ότι προκαλείται μέσω των αντισωμάτων που πραγματοποιούν διασταυρούμενη αντίδραση με τα αιμοπετάλια. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, της πενικιλίνης, των κεφαλοσπορινών και των μη στεροειδή αντιφλεγμονώδων φαρμάκων. Ένα προσεκτικό ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από την αρτηριακή και την φλεβική υποτροπιάζουσα θρόμβωση από τις πολλαπλές αποβολές, την απώλεια εμβρύου ή την νοσηρότητα εγκυμοσύνης που σχετίζεται με ανεπάρκεια του πλακούντα ή την προεκλαμψία. Η θρομβοπενία είναι μια συχνή κλινική εκδήλωση (20-40% των περιπτώσεων APS), κυρίως άνω των 70.000 mm³. (Subtil, 2020)

Το καταστροφικό APS, μια σπάνια οξεία συστηματική ανεπάρκεια λόγω της απόφραξης των μικρών αγγείων, μπορεί να περιλαμβάνει θρομβοπενία στο 60% των περιπτώσεων. Στο 50% των περιπτώσεων εντοπίζονται ερεθίσματα, όπως λοιμώξεις, χειρουργική ή μαιευτική νοσηρότητα. Η εγκυμοσύνη μπορεί να αποτελεί κίνδυνο για οξείες «εξάρσεις» συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, που μπορεί να σχετίζεται με την θρομβοπενία. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη συνεπάγει την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης που οδηγεί στη δημιουργία μικροαγγειακών θρόμβων και στην ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, κυρίως στο πλαίσιο της αποκόλλησης του πλακούντα, της ρήξης της

μήτρας, της αμνιακής εμβολής και του συνδρόμου PE/HELLP. Συχνό εύρημα αποτελεί η θρομβοπενία μαζί με την αύξηση του PT, την αύξηση του APTT, το μειωμένο ινωδογόνο και τα αυξημένα προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους, όπως τα D-διμερή. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη απαιτεί επιθετική αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης της μετάγγισης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, του κρυοϊζήματος και της μετάγγισης αιμοπεταλίων. Οι πρωτογενείς διαταραχές του μυελού των οστών, όπως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και η οξεία λευχαιμία, είναι εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο της πανκυτταροπενίας, μετά τον αποκλεισμό των συχνότερων διαγνώσεων, όπως τις διατροφικές ελλείψεις (φυλλικό οξύ ή B12). Η βιταμίνη B12 παίζει ζωτικό ρόλο στη σύνθεση του DNA. Τα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην ανεπάρκεια της B12.. (Subtil, 2020)

3.16 Bernard-Soulier Syndrome

Αυτή η αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή επηρεάζει κάτω από το 1:1.000.000 άτομα και χαρακτηρίζεται από ποιοτικά και ποσοτικά ελαττώματα του συμπλέγματος γλυκοπρωτεΐνης Ib-FIX-FV της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την θρομβοπενία, τον παρατεταμένο χρόνο αιμορραγίας και την παρουσία γιγάντων αιμοπεταλίων. Η πορεία της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά μπορεί να υπάρχει σοβαρή αιμορραγία κατά την περίοδο του τοκετού. Η πρωτοπαθής αιμορραγία μετά τον τοκετό έχει αναφερθεί στο 33% και δευτεροπαθής στο 40% των κυήσεων, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε υστερεκτομή. Οι νεογνικές αιμορραγικές επιπλοκές όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία μπορεί να εμφανιστούν λόγω αλλοάνοσης θρομβοπενίας. Συνιστάται η χρήση του ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης FVIIa που σχετίζεται με το τρανεξαμικό οξύ, αλλά μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης και η μετάγγιση αιμοπεταλίων. (Subtil, 2020)

3.17 Glanzmann Thrombasthenia

Η θρομβασθένεια του Glanzmann είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια ή την δυσλειτουργία των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa στα αιμοπετάλια, που είναι ένας υποδοχέας του ινωδογόνου, παρεμποδίζοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε παρατεταμένο χρόνο

αιμορραγίας. Αυτά τα άτομα έχουν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων και φυσιολογική μορφολογία αιμοπεταλίων, αλλά δεν υπάρχει η δυνατότητα της συσώρευσης τους. Σχετίζεται επίσης με την αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο του τοκετού. Έχουν προταθεί διαφορετικές θεραπείες για την πρόληψη της αιμορραγίας, όπως η μετάγγιση αιμοπεταλίων, το σκεύασμα ανασυνδυασμένου παράγοντα FVIIa και η πλάσμαφαίρεση, αλλά λόγω της σπανιότητας αυτής της διαταραχής, οι συστάσεις είναι δύσκολο να εφαρμοστούν. Η προσωρινή εμβρυϊκή θρομβοπενία που σχετίζεται με την παρουσία μητρικών αντισωμάτων HPA στις γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο λόγω ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν οφέλη από την καισαρική τομή για την πρόληψη της νεογνικής νοσηρότητας/θνησιμότητας. (Subtil, 2020)

3.18 Θρομβοφιλία και πολλαπλές αποβολές

Ο όρος της θρομβοφιλίας χρησιμοποιείται στην περιγραφή μιας κατηγορίας διαταραχών που έχουν υψηλή επικινδυνότητα δυσλειτουργίας του μηχανισμού της πήξης και εμφάνισης αρτηριακής και φλεβικής θρομβοεμβολής. Η θρομβοφιλία σχετίζεται με ποικίλες επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, αλλά η σχέση της μεταξύ των πολλαπλών αποβολών και συγκεκριμένων θρομβοφιλικών διαταραχών δεν είναι εύκολα κατανοητή. Η κύηση μεταβάλλει τον γυναικείο οργανισμό σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, άρα οι έγκυες γυναίκες εκτείνονται σε υψηλότερο κίνδυνο όταν παρουσιάζουν θρομβοφιλικές διαταραχές. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην υπερπηκτικότητα στις εγκυμονούσες, συμπεριλαμβανομένου την αύξηση επιπέδου των πήκτικων παραγόντων (FVII, FVIII, FX, vWF και ινωδογόνο) και την μείωση της αντιπηκτικής δράσης (πρωτεΐνη S, επίκτητη αντίσταση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C). Μάλιστα, παρατηρείται ελάττωση της ινωδολυτικής δράσης. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύονται από την φλεβική στάση των κάτω άκρων και μαζί συμβάλουν στην πενταπλή αύξηση του ποσοστού ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής κατά την κύηση. (Alecsandru, Klimczak, Garcia Velasco, Pirtea, & Franasiak, 2021)

Οι κληρονομικές θρομβοφιλίες προκαλούνται από γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ή ρυθμίζουν κοινούς παράγοντες πήξης. Η σοβαρότητα αυτών των ασθενειών επηρεάζεται από το εάν ένα άτομο είναι ετερόζηγος (φορέας) ή αν είναι ομόζυγος για αυτές τις μεταλλάξεις. Στις κοινές κληρονομικές θρομβοφιλίες

περιλαμβάνονται ο παράγοντα V Leiden, η προθρομβίνη G20210A, η ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S. Υπό συζήτηση βρίσκεται το ερώτημα εάν οι κληρονομικές θρομβοφυλίες έχουν ως αποτέλεσμα πιθανές επιπλοκές στην εγκυμοσύνη και τα αποτελέσματα των μελετών ποικίλουν σχετικά με το εάν υπάρχει συσχέτιση με τις RPL. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες που είναι ετερόζυγες για τις δύο πιο συχνές θρομβοφυλίες, τον παράγοντα V Leiden και την προθρομβίνη G20210A, δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρη αποβολή. Η διάγνωση των κληρονομικών θρομβοφυλιών είναι εξειδικευμένη στην πάθηση που διερευνάται. Η διαγνωστική αξιολόγηση αποτελείται από τις δοκιμασίες λειτουργίας για πρωτεϊνικές δραστηριότητες ή γονιδιακή εξέταση. (Alecsandru, Klimczak, Garcia Velasco, Pirtea, & Franasiak, 2021) (Rey, Kahn, David, & Shrier, 2003)

Αντίθετα, οι επίκτητες θρομβοφυλίες, όπως το αντιφωσφολιπιδικών σύνδρομο, σχετίζονται πιο ξεκάθαρα με τις RPL. Το αντιφωσφολιπιδικών σύνδρομο είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντισωμάτων και από την αγγειακή θρόμβωση ή την νοσηρότητα εγκυμοσύνης. Για τη διάγνωση του συνδρόμου συχνά χρησιμοποιούνται τα κριτήρια ταξινόμησης κατά Sapporo. Στην διάγνωση απαιτεί η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (ιδιαίτερως, των εξετάσεων για αντισώματα αντικαρδιολιπίνης ή/και για αντιπηκτικά αντισώματα λύκου ή/και για αντισώματα κατά της 2-γλυκοπρωτεΐνης I) που πραγματοποιούνται σε δύο φορές με διαφορά 12 εβδομάδων. Εκτός από αυτό το εργαστηριακό κριτήριο, πρέπει να υπάρχουν κλινικά κριτήρια βασισμένα είτε στη θρόμβωση είτε στη νοσηρότητα της εγκυμοσύνης. Όσον αφορά τις RPL, η νοσηρότητα της εγκυμοσύνης καθορίζεται από τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες διαδοχικές αυθόρμητες αποβολές πριν από την 10^η εβδομάδα της κύησης. Σε βάθος χρόνου, έχουν προκύψει αρκετές θεωρίες σχετικά με την παθοφυσιολογία του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, που οδηγεί στις RPL. Η πρώτη υποστήριζε ότι η θρόμβωση και το έμφραγμα του πλακούντα είχαν ως αποτέλεσμα την πρόωρη αποβολή, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι οι θρομβώσεις του πλακούντα είναι εξίσου συχνές σε γυναίκες με και χωρίς αντιφωσφολιπιδικών σύνδρομο. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα πιθανότατα συμβάλλουν στην RPL ασκώντας επιβλαβής αποτελέσματα στους τροφοβλάστες. Μελέτες έχουν επισημάνει την λιγότερη τροφοβλαστική διαφοροποίηση, την ελάχιστη διείδυση

στο φθαρτό και την αυξημένη φλεγμονή στο αντιφωσφολιπιδικών σύνδρομο. Ομοίως, αρκετές *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μειωμένος πολλαπλασιασμός των τροφοβλαστών στο αντιφωσφολιπιδικών σύνδρομο, που μπορεί να οδηγήσει στην εξασθενημένη λειτουργία τους και σε RPL. (Alecsandru, Klimczak, Garcia Velasco, Pirtea, & Franasiak, 2021) (Lockshin, και συν., 1985) (Alijotas-Reig, 2022)

Η υποβολή εξεταστικού ελέγχου μιας γυναίκας με RPL για διαφορετικές θρομβοφιλίες θα πρέπει να βασίζεται στο προσωπικό της ιστορικό καθώς και στο οικογενειακό της ιστορικό. Για τις κληρονομικές θρομβοφιλίες, υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι η θεραπεία επηρεάζει τα αποτελέσματα στις RPL, και επομένως ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να περιορίζεται στις γυναίκες που έχουν προσωπικό ή ισχυρό οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι στόχοι του προσυμπτωματικού ελέγχου σε αυτό το πλαίσιο θα πρέπει να σχετίζονται με τη βελτίωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και όχι με την πρόληψη των RPL. Πιο συγκεκριμένα, ακόμη και σε συνθήκες προηγούμενης φλεβικής θρομβοεμβολής, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τον έλεγχο για τον πολυμορφισμό της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγής. Για το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, η αμερικάνικη κοινότητα της αναπαραγωγικής ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine) και η αντίστοιχη ευρωπαϊκή κοινότητα (European Society of Human Reproduction and Embryology) συμφωνούν ότι γυναίκες με δύο ή περισσότερες πρόωρες αποβολές μπορούν να υποβληθούν σε έλεγχο όταν έχουν αποκλειστεί οι ανατομικές ή ορμονικές ανωμαλίες στην μητέρα και τα χρωμοσωμικά αίτια και των δύο συντρόφων. Σε αυτή τη ρύθμιση, η «κύηση» ορίζεται ως μια κλινική εγκυμοσύνη που τεκμηριώνεται με το υπερηχογράφημα ή την ιστοπαθολογική εξέταση.

Οι θρομβοφιλίες είναι μια σύνθετη ομάδα διαταραχών που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν ότι από τις θρομβοφιλίες, το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σχετίζεται περισσότερο με τις RPL. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για θρομβοφιλίες μετά από RPL θα πρέπει να περιοριστεί αρχικά στη εξέταση για το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Επιπλέον, η θεραπεία με αντιπηκτικά για την πρόληψη των RPL θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με κληρονομικές θρομβοφιλίες καθώς και σε εκείνες με ανεξήγητες RPL. Η ηπαρίνη και η ασπιρίνη είναι οι μόνες αξιόπιστες θεραπευτικές

επιλογές για την επίκτητη θρομβοφιλία στο πλαίσιο των RPL. (Alecsandru, Klimczak, Garcia Velasco, Pirtea, & Franasiak, 2021)

Κεφάλαιο 4. Εργαστηριακή προσέγγιση

4.1 Εξέταση για θρομβοφιλία στην κύηση

Το τεστ θρομβοφιλίας στοχεύει στον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο VTE ή υποτροπής ή επιπλοκών στην εγκυμοσύνη που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία. Ο τύπος της εργαστηριακής έρευνας γενικά επηρεάζεται από: 1) την ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου VTE, 2) την ύπαρξη ενός παράγοντα κινδύνου, 3) τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων VTE και 4) την παρουσία οικογενειακού ιστορικού. (Tsikouras, et al., 2019)

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας δεν πρέπει να είναι μαζικός. Όταν απαιτείται εξέταση θρομβοφιλίας, η διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει έρευνα για αιματολογικές διαταραχές που διπλασιάζουν τουλάχιστον τον κίνδυνο της VTE. Οι πιο συχνές από αυτές είναι οι μείζονες θρομβοφιλικές μεταλλάξεις, οι ανεπάρκειες φυσιολογικών αναστολέων πήξης και η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Εάν δεν βρεθεί καμία από τις κοινές διαταραχές που σχετίζονται με την κληρονομική ή την επίκτητη θρομβοφιλία, η έρευνα μπορεί να επεκταθεί και σε άλλες σπάνιες μεταλλάξεις ή σε συνδυασμό πολυμορφισμών ή για να ανακαλύψει άλλες επίκτητες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE. (Tsikouras, et al., 2019)

Σε κάθε περίπτωση, η έρευνα και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν θα πρέπει να είναι μη επιλεκτικές σε πληθυσμιακές ομάδες που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια που αναφέρονται παρακάτω. Η εργαστηριακή διερεύνηση αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με την κληρονομική ή την επίκτητη θρομβοφιλία περιλαμβάνει: 1) την γενική αίματος, 2) την μέτρηση του PT και του APTT, 3) την μέτρηση των επιπέδων των αναστολέων της πήξης, όπως την αντιθρομβίνη, την πρωτεΐνη C και S, 4) την ανίχνευση της αντίστασης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC-resistance), 5) τον έλεγχο την παρουσίας της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης, και 7) τον έλεγχο αντισωμάτων του αντιπηκτικού του λύκου, της καρδιολιπίνης και της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (αντι-β2-G) (Tsikouras, et al., 2019)

4.2 Πότε θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για θρομβοφιλία;

Ο έλεγχος για μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο προθρομβίνης με τη χρήση μεθόδων PCR μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή σχετικά

με το θρομβωτικό επεισόδιο και ανεξάρτητα από τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Τα επίπεδα των φυσικών αναστολέων της πήξης μειώνονται στην οξεία φάση της θρόμβωσης, στην εγκυμοσύνη και στον τοκετό και στην θεραπεία με οιστρογόνα αντισυλληπτικά. Η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή όταν υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης K που δεν σχετίζεται με τη θεραπεία με κουμαρίνη. Η χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης προκαλεί μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης. Η παρουσία ηπατοπάθειας, μεταξύ άλλων διαταραχών πήξης, προκαλεί επίσης μείωση των φυσικών αναστολέων. Η παρουσία νεφρικού συνδρόμου προκαλεί μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης. Οι χρόνοι της πήξης επηρεάζονται από τα νεότερα αντιπηκτικά που είναι ενεργά μετά την φαρμακευτική χορήγηση και συγκεκριμένα αναστέλλουν τη θρομβίνη (dabigatran) ή τον παράγοντα FXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Ως αποτέλεσμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φάρμακα, δεν είναι απαραίτητο να μετρηθούν τα επίπεδα της πρωτεΐνης S και να ελέγχεται η παρουσία αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ή η παρουσία αντιπηκτικού λύκου. (Tsikouras, et al., 2019)

4.3 Ποιος ασθενής συνιστάται να ελεγχθεί;

Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, η εργαστηριακή διερεύνηση για παρουσία κληρονομικής ή επίκτητης θρομβοφιλίας συνιστάται στις ακόλουθες περιπτώσεις: 1) σε ασθενείς που πρωτοεμφάνισαν επεισόδιο VTE σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, 2) σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών που παρουσίασαν το πρώτο επεισόδιο VTE χωρίς την παρουσία σημαντικού παράγοντα κινδύνου ή γνωστού ενδογενούς παράγοντα κινδύνου για VTE, 3) σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή αντισυλληπτικών από το στόμα ή σε ορμονολογική θεραπεία ή σε εγκυμοσύνη, 4) Ο εργαστηριακός έλεγχος με τεχνικές εκτός από αυτές που αφορούν την μοριακή βιολογία (PCR) για κληρονομικά αίτια θρομβοφιλίας θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 μήνες μετά από τη διακοπή της ορμονοθεραπείας ή του τοκετού, 5) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα VTE, ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου, 6) σε ασθενείς χωρίς κίρσους που παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα, 7) σε ασθενείς με VTE σε ασυνήθιστα σημεία, όπως στην θρόμβωση αμφιβληστροειδούς ή στην εγκεφαλικής ή μεσεντέρια ή ηπατικής θρόμβωσης, 8) σε ασθενείς με νεκρωτική δερματίτιδα που προκαλείται από βαρφαρίνη και σε νεογνά με οξεία πορφύρα που δεν σχετίζεται με την σήψη, 9) σε ασυμπτωματικούς συγγενείς

ασθενών πρώτου βαθμού με αποδεδειγμένη συμπτωματική θρομβοφιλία ή αιματολογική διαταραχή που συνδέεται με κληρονομική θρομβοφιλία, 10) σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό προσαρμοσμένης VTE σε ηλικία κάτω των 60 ετών, που πρόκειται να λάβουν ορμονικά φάρμακα για εξωσωματική γονιμοποίηση και 11) σε γυναίκες με ιστορικό πολλαπλών αποβολών, με IUGR, ή με ενδομήτριο θάνατο. (Tsikouras, et al., 2019)

Τα αποτελέσματα του αιματολογικού ελέγχου πρέπει να αξιολογηθούν από τον εκάστοτε αιματολόγο. Οι ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία θα πρέπει να παρακολουθούνται από το αιματολογικό κέντρο. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για θρομβοφιλία δεν συνιστάται σε γυναίκες που πρόκειται να λάβουν αντισυλληπτική θεραπεία και σε γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης εάν δεν πληρούν κανένα από τα προηγούμενα κριτήρια ή εάν δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολής. (Tsikouras, et al., 2019)

4.4 Η επίδραση της αντιπηκτικής αγωγής (DOAC) στις εργαστηριακές εξετάσεις

Οι DOACs έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τις αναλύσεις πήξης που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο για θρομβοφιλίες, ειδικά αυτές που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο για APS. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των δοκιμών φαίνονται ακριβή σε κατώτερα επίπεδα DOAC, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με χαμηλή δόση αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν ακόμα να ελεγχθούν για θρομβοφιλία. Η Dilute Russell Viper Venom Time (DRVVT) είναι μια δοκιμή που χρησιμοποιείται συχνά σε εργαστήρια για την αξιολόγηση της παρουσίας αντισωμάτων LA και αποτελεί βασικό συστατικό της ανάλυσης αντίστασης σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APCR), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο για κληρονομικές θρομβοφιλίες, όπως στην ανεπάρκεια του παράγοντα FV Leiden (FVL). Επηρεάζεται σημαντικά από την DOAC με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επομένως, η παράταση του DRVVT από την DOACs οδηγεί σε παράταση της πήξης στον προσδιορισμό της APCR. Υπάρχει μεταβλητή παράταση της ανάλυσης APCR σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran και rivaroxaban και σημαντική παράταση με apixaban. Τα ψευδώς χαμηλά αποτελέσματα της APCR προκαλούνται επίσης από την DOAC, γεγονός που οδηγεί σε μια ψευδή εικόνα που μοιάζει με FVL. Έχει προταθεί ότι η δοκιμή FVL μπορεί να πραγματοποιηθεί με μεθόδους άμεσης ανίχνευσης DNA, και πράγματι αυτές συνήθως πραγματοποιούνται εάν ένα αποτέλεσμα APCR είναι σύμφωνο με ανεπάρκεια του FVL. Ο γενετικός έλεγχος για τον

FVL δεν επηρεάζεται από ασθενείς που ήδη λαμβάνουν DOAC και θα βοηθήσει στην ακριβέστερη πρόγνωση του κινδύνου ανάλογα με την παρουσία της μετάλλαξης και το εάν ένας ασθενής είναι ομόζυγος. Οι εργαστηριακές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση θρομβοφιλιών περιλαμβάνουν προσδιορισμούς με βάση θρόμβους ενός σταδίου ή χρωμογενικούς προσδιορισμούς δύο σταδίων. Οι δοκιμές χρωμογενικής ανάλυσης για επίπεδα της πρωτεΐνης C και οι δοκιμές ανοσοδοκιμασίας για επίπεδα της ελεύθερης πρωτεΐνης S δεν επηρεάζονται από τη χρήση DOAC, αλλά δεν μπορεί να ειπωθεί το ίδιο για τους προσδιορισμούς που βασίζονται σε θρόμβους. Οι αναστολείς του παράγοντα FXa (rivaroxaban, apixaban και edoxaban) έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης III (ATIII) και αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης S, επομένως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων στα τεστ κληρονομικής θρομβοφιλίας για ασθενείς που λαμβάνουν DOACs. Για την καταπολέμηση των επιδράσεων των αναστολέων του παράγοντα FXa στο ATIII, μπορούν να χρησιμοποιηθούν χρωμογενικές δοκιμασίες με βάση τον παράγοντα FII σε αυτούς τους ασθενείς με ακριβή αποτελέσματα. Το ίδιο ισχύει για το dabigatran (αναστολέας του παράγοντα FIIa), όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί χρωμογενικός προσδιορισμός με βάση τον παράγοντα FX. Ωστόσο, αυτές οι εξειδικευμένες εξετάσεις είναι ακριβές ως προς το κόστος τους και δεν είναι ευρέως διαθέσιμες. Ο έλεγχος για μετάλλαξη JAK2 V617F περιλαμβάνει μεθόδους PCR που δεν επηρεάζονται από τη χρήση DOAC. Η διάγνωση της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας γίνεται μέσω μιας σειράς κλινικών και εργαστηριακών ερευνών, οι οποίες δεν πρέπει να επηρεάζονται από τη χρήση του DOAC. (Darlow Jennifer, 2021)

4.5 Πιθανή λύση στο πρόβλημα της επίδραση της DOAC στις θρομβοφυλικές εξετάσεις

Δεδομένου ότι οι εξετάσεις για την θρομβοφιλία φαίνεται να δίνουν ακριβή αποτελέσματα σε κατώτερα επίπεδα DOAC, έχει προταθεί ο έλεγχος θρομβοφιλίας να πραγματοποιηθεί σε αυτό το σημείο. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με αυτό λείπουν και θα εξακολουθούσε να υπάρχει αβεβαιότητα στην ερμηνεία της δοκιμής. Αντίθετα, η λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων θα μπορούσε να διακοπεί προσωρινά. Απαιτούνται μόνο πέντε χρόνοι ημιζωής της DOAC για να μειωθούν οι συγκεντρώσεις DOAC στον ορό σε επίπεδο που να μην επηρεάζουν τις δοκιμασίες θρομβοφιλίας, που βασίζονται στην πήξη. Στην

πράξη, αυτό σημαίνει την διακοπή της DOAC στον ασθενή για 2 έως 3 ημέρες. Αυτό συνοδεύεται από δυσκολίες, όπως την αύξηση του κινδύνου θρομβωτικού επεισοδίου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Μια εναλλακτική λύση στην αναστολή της αντιπηκτικής αγωγής θα ήταν η μετάβαση του ασθενούς σε LMWH για 24-48 ώρες. Αυτό θα παρείχε επαρκή αντιπηκτική δράση με ελάχιστη αλληλεπίδραση στις δοκιμασίες. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για τον έλεγχο ενός ασθενούς για ύποπτο αντιπηκτικό του λύκου ενώ βρίσκεται σε LMWH. Ορισμένα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στον προσδιορισμό για APTT μπορεί να είναι ευαίσθητα στο LMWH σε μέγιστα επίπεδα. Έτσι, ιδανικά, οι δοκιμές θα πρέπει να γίνονται σε ελάχιστα επίπεδα LMWH. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι τα επίπεδα AT μπορεί να πέσουν με τη χρήση LMWH και επομένως τα αποτελέσματα της δοκιμής APTT μπορεί να μην είναι ακριβή. Μια περαιτέρω λύση για τη δοκιμή θα ήταν η δοκιμή για θρομβοφιλία πριν από την έναρξη σε ένα DOAC. Αυτό έχει ορισμένα προβλήματα, καθώς συχνά η αντιπηκτική αγωγή ξεκινά αμέσως μετά τη διάγνωση θρόμβου και η καθυστέρηση της θεραπείας μπορεί να είναι επιβλαβής και η οξεία θρόμβωση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της AT που βρίσκονται στο πλάσμα. Στην περίπτωση της δοκιμής του αντιπηκτικού του λύκου, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές δοκιμασίες στο εργαστήριο που δεν είναι ευαίσθητες στα DOAC. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο χρόνος δηλητηρίου του φιδιού Tairan (TVST) που έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει με επιτυχία τα αντισώματα του αντιπηκτικού του λύκου σε ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban. Ωστόσο, δεν θα ανιχνευθούν επιτυχώς όλα τα αντισώματα και για να πληρούνται τα κριτήρια για τη διάγνωση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια δεύτερη εξέταση. Έχουν κατασκευαστεί πρόσφατα αντιδραστήρια για χρήση σε δοκιμές APTT που είναι λιγότερο ευαίσθητα στα DOAC. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι το APS μπορεί να διαγνωστεί μέσω της παρουσίας αντικαρδιολιπινικού αντισώματος IgG ή IgM ή αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης IgM ή IgG, το καθένα από τα οποία πραγματοποιείται με διαφορά 12 εβδομάδων. Εάν ένας ασθενής βρίσκεται ήδη σε DOAC, η εξέταση του αντιπηκτικού του λύκου είναι πιθανό να είναι χρήσιμη μόνο για τη διάγνωση τριπλού θετικού APS. (Darlow Jennifer, 2021)

4.6 Η θρομβοελαστογραφία (TEG) και η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) στην κύηση

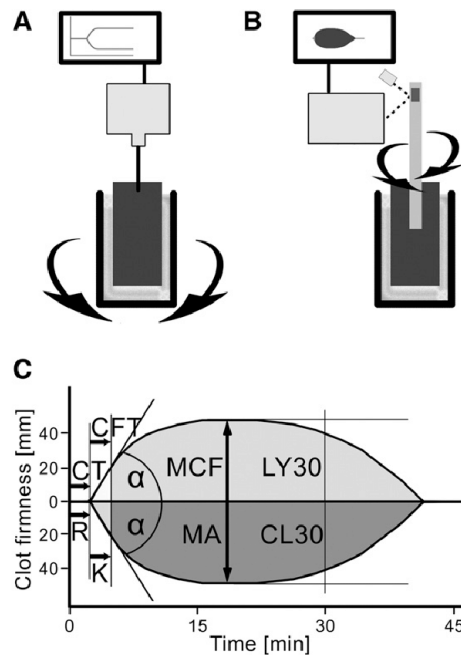
Ένα λεπτομερές ιστορικό αιμορραγίας είναι βασικό εργαλείο στον προσυμπτωματικό έλεγχο ως τη λειτουργία της πήξης. Ωστόσο, η εργαστηριακή αξιολόγηση επιβεβαιώνει την διάγνωση των πιθανών διαταραχών. Επί του παρόντος, ο έλεγχος ρουτίνας για τους παράγοντες της πήξης δεν συνιστάται στην περίπτωση της απουσίας ενός ιστορικού αιμορραγίας. Πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούν «τυποποιημένες» δοκιμές πήξης για την αξιολόγηση της πήξης σε ασθενείς με πιθανές αιμορραγικές διαταραχές. Ωστόσο, αυτές οι δοκιμές δεν σχεδιάστηκαν για αυτό το σκοπό και έχουν αρκετά μειονεκτήματα. Πρώτον, ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος της μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) δεν χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση την ικανότητα του σώματος να σχηματίζει θρόμβο, επειδή εστιάζουν σχεδόν αποκλειστικά στους παράγοντες πήξης του πλάσματος. Συγκεκριμένα, ο έλεγχος PT και INR χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση παραγόντων FII, FV, FVII και FX (βιταμίνη K – εξαρτώμενοι παράγοντες) και χρησιμοποιείται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Η δοκιμή του aPTT στοχεύει στην αξιολόγηση των παραγόντων FVIII, FIX και FXI για ασθενείς είτε με ανεπάρκεια των παραγόντων αυτών είτε υπό θεραπεία με ηπαρίνη. Ως εκ τούτου, οι παραπάνω εξετάσεις αντενδείκνυνται στην αξιολόγηση της κλινικής πήξης, ειδικά στον αιμορραγικό ασθενή. Επιπλέον, οι παραδοσιακές δοκιμές πήξης χρειάζονται αρκετό χρόνο για να εκτελεστούν, συνήθως ο χρόνο διεκπεραίωσης κυμαίνεται έως και μία ώρα. Τα τεστ ολικού αίματος στο σημείο της φροντίδας έχουν αναπτυχθεί για να ξεπεράσουν ορισμένα από τα μειονεκτήματα των παραδοσιακών εξετάσεων. Για παράδειγμα, η θρομβοελαστογραφία (TEG®) και η θρομβοελαστομετρία (ROTEM®) είναι δύο ιξωδοελαστικές εξετάσεις που μπορούν να εκτελεστούν σε ολικό ή κιτρικό αίμα και μπορούν να μετρήσουν την κινητική και τη δύναμη του θρόμβου από το σχηματισμό έως την ινωδόλυση (Εικόνα 17). (Katz & Beilin, 2015)



Εικόνα 17: Οι αναλυτές της θρομβοελαστογραφίας (TEG) και της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM). Πηγή: (Bernard, 2011)

Η θρομβοελαστογραφία εισήχθη για πρώτη φορά από τον Hartert το 1948, αλλά δεν χρησιμοποιήθηκε κλινικά μέχρι το 1985. Μετά την τοποθέτηση του δείγματος σε ένα κύπελλο, ένας πλαστικός πείρος με ένα σύρμα στρέψης κατεβαίνει και το κύπελλο αρχίζει να περιστρέφεται. Αν και δεν απαιτείται, ένας ενεργοποιητής πήξης όπως ο καολίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιτάχυνση της επεξεργασίας και την τυποποίηση των αποτελεσμάτων. Καθώς σχηματίζεται θρόμβος μεταξύ του τοιχώματος του κυπέλλου και του πείρου, η ροπή στο σύρμα μεταφράζεται σε ένα ηλεκτρικό σήμα που εντοπίζεται ως καμπύλη σε σχέση με το χρόνο (Εικόνα 18). Μετρούνται πέντε παράμετροι, καθεμία από τις οποίες συσχετίζεται με διαφορετικό τμήμα σχηματισμού θρόμβου και διάσπασης. Αν και ολόκληρη η δοκιμή διαρκεί 30 λεπτά για να ολοκληρωθεί, τα αποτελέσματα είναι συχνά διαθέσιμα καθώς εκτυλίσσονται σε πραγματικό χρόνο, δίνοντας στον κλινικό ιατρό πρόσβαση στη δυναμική του θρόμβου από την αρχή μέχρι το τέλος, με την αρχική τιμές διαθέσιμες σε λίγα λεπτά. Αν και το τεστ μπορεί να γίνει με ολικό αίμα, δεν είναι ασυνήθιστο να χρησιμοποιούνται πρόσθετα, όπως ηπαρινάση, αραχιδονικό οξύ ή αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, για σαφήνεια σε ορισμένα κλινικά σενάρια ή για απομόνωση συγκεκριμένων τμημάτων της διαδικασίας πήξης. Ο τρέχον αναλυτής έχει πολλαπλά κανάλια, επιτρέποντας την εκτέλεση περισσότερων από ένα δειγμάτων τη φορά, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να συγκριθούν. Για παράδειγμα, μπορεί κανείς να εκτελέσει ένα τυπικό TEG με καολίνη δίπλα σε ένα TEG λειτουργικού ινωδογόνου (προστέθηκε αναστολέας αιμοπεταλίων) για να επικεντρωθεί στις επιδράσεις του ινωδογόνου. Ενώ, ο ποιοτικός έλεγχος του τρέχοντος αναλυτή μπορεί να θεωρηθεί

εντάσεως εργασίας, νέα μηχανήματα βρίσκονται σε εξέλιξη και βασίζονται σε φυσίγγια με πιο ευνοϊκή διαδικασία ποιοτικού ελέγχου. (Katz & Beilin, 2015)



Εικόνα 18: Αρχή λειτουργίας του TEG (A) και του ROTEM (B). Στο TEG, το κύπελλο με το δείγμα αίματος περιστρέφεται, ενώ ο πείρος είναι σταθερός. Στο ROTEM, το κύπελλο είναι σταθερό, ενώ ο πείρος περιστρέφεται. Οι αλλαγές στη ροπή ανιχνεύονται ηλεκτρομηχανικά στο TEG και οπτικά στο ROTEM. Το απεικονιζόμενο διάγραμμα C προέρχεται ύστερα από την επεξεργασία των δεδομένων στον υπολογιστή. Πηγή: (Bolliger, 2012)

Το ROTEM® βασίζεται στις ίδιες αρχές με το TEG. Ενώ με το TEG το κύπελλο περιστρέφεται και ο πείρος παραμένει ακίνητος, με το ROTEM ο πείρος περιστρέφεται και το κύπελλο παραμένει ακίνητο (Εικόνα 18). Το οπτικό γράφημα μοιάζει με το TEG και αναφέρει πέντε παρόμοιες παραμέτρους. Η ερμηνεία του γραφήματος είναι παρόμοια με αυτή του TEG. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα για τη βελτίωση της δοκιμής ROTEM. Το INTEM και το EXTEM χρησιμοποιούν πρόσθετα από τους πιθανούς καταρράκτες τους [φωσφολιπίδιο και ελλαγικό οξύ για την ενδογενή (INTEM) οδό και παράγοντα ιστού για την εξωτερική οδό (EXTEM)], αντίστοιχα, για να διαφοροποιήσουν τις ανωμαλίες από τις διαφορετικές οδούς. Για μια πιο ξεκάθαρη εικόνα σχετικά με την ανάγκη για ινωδογόνο μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει τη δοκιμασία FIBTEM, στην οποία προστίθεται ένας αναστολέας αιμοπεταλίων για να επιτευχθεί η διαφοροποίηση μεταξύ της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου. Αυτή η δοκιμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατος δείκτης για τη δοκιμή ινωδογόνου Clauss με ταχεία ανάκαμψη (10 λεπτά), η οποία είναι χρήσιμη κατά τη διαχείριση της μαιευτικής

αιμορραγίας. Τέλος, η ανάλυση APTEM χρησιμοποιεί απροτινίνη με προστιθέμενο παράγοντα ιστού για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την υπερινωδόλυση. (Katz & Beilin, 2015)

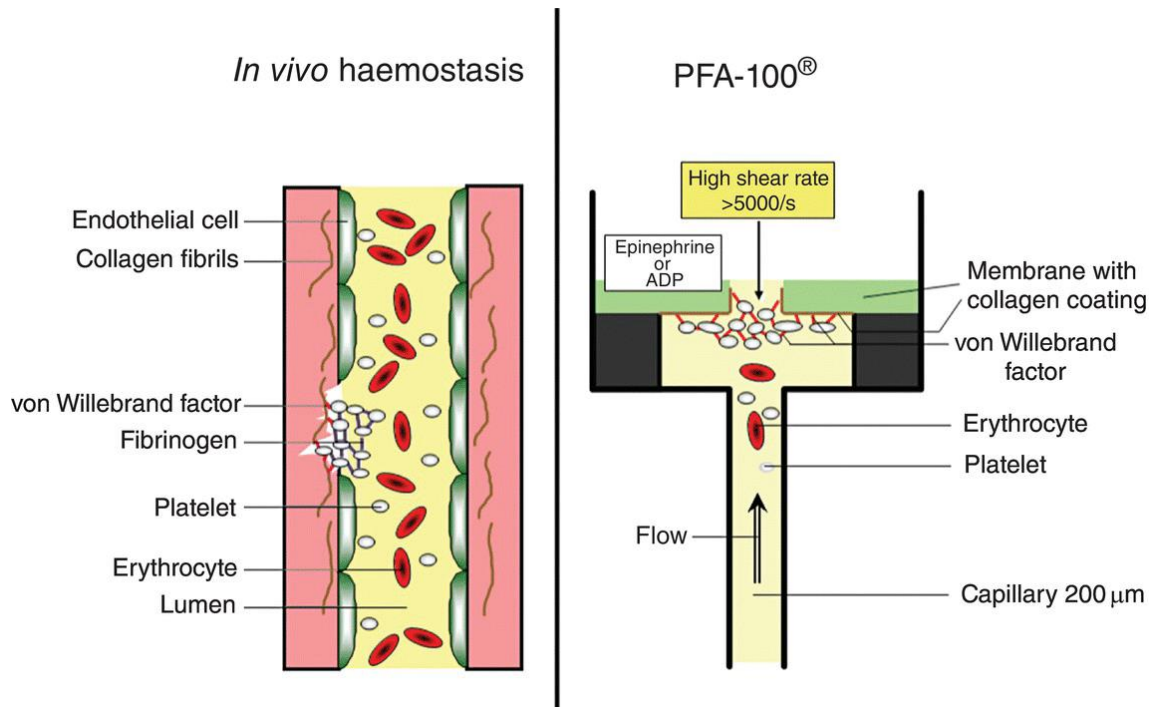
Τόσο το TEG όσο και το ROTEM έχουν εξεταστεί στην εγκυμοσύνη για να συγκριθούν με μη εγκύους πληθυσμούς. Όμως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία και των δύο δοκιμών σε έγκυες γυναίκες σε σχέση με τις «φυσιολογικές τιμές». Εύρος αναφοράς για τον τοκετό κατά τη διάρκεια διαφορετικών σταδίων της εγκυμοσύνης τόσο για το TEG όσο και για το ROTEM έχουν αναφερθεί και επιβεβαιώνουν προηγούμενες ενδείξεις της υπερπηκτικής κατάστασης της εγκυμοσύνης. Αν και υπάρχει αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας που καταδεικνύει εύρη αναφοράς για τους τοκετούς, οι τιμές δεν είναι αντίστοιχες από μελέτη σε μελέτη, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στις διαφορές μεταξύ του πληθυσμού των ασθενών ή στα διαφορετικά αντιδραστήρια, που χρησιμοποιούνται για τυποποίηση. Θα πρέπει να βαθμονομούνται συγκεκριμένα εύρη τιμών για μη έγκυες τιμές για κάθε ίδρυμα. Ο de Lange και οι συνεργάτες του αναφέρουν μέγιστα ποσοστά λύσης με εύρος έως και 41%, το οποίο είναι πολύ υψηλότερο από τις τιμές που αναφέρονται σε μη έγκυες ασθενείς. Επιπλέον, αλλαγές στην πήξη συμβαίνουν καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη, πράγμα που σημαίνει ότι οι «φυσιολογικές τιμές» μπορούν να αλλάξουν με το χρόνο. (Katz & Beilin, 2015) (de Lange, 2014)

Εφαρμογές ιξωδοελαστικών δοκιμών στον μαιευτικό πληθυσμό έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα στο πλαίσιο της επιλόχειας αιμορραγίας (PPH) αλλά λιγότερο για τον προσδιορισμό της ασφάλειας της νευραξονικής αναισθησίας. Ο Huissoud και οι συνεργάτες του συνέκριναν 51 ασθενείς με PPH και βρήκαν πολύ μειωμένες τιμές FIBTEM από το ROTEM σε εκείνους που είχαν σημαντική αιμορραγία. Σε αυτήν την ίδια μελέτη, οι τιμές πλάτους θρόμβου (CA) στα 5 και 15 λεπτά ήταν 100% ευαίσθητες και 85-88% ειδικές για την ανίχνευση χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου (<1,5 g λίτρο⁻¹) και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την άμεση θεραπεία με συμπύκνωμα ινωδογόνου ή κρουκαταβύθιση. Αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι αναλύσεις FIBTEM δεν είναι ακριβείς μετρήσεις ινωδογόνου, μετρούν παρόμοιες παραμέτρους της ικανότητας σχηματισμού θρόμβου. (Katz & Beilin, 2015) (Huissoud, 2009)

4.7 Εργαστηριακός έλεγχος λειτουργίας των αιμοπεταλίων

Ένα άλλο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αιμόστασης είναι ο έλεγχος της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Αν και οι αυτοματοποιημένοι μετρητές αιμοπεταλίων μπορούν να παρέχουν στους επαγγελματίες τους απόλυτους αριθμούς αιμοπεταλίων, όμως δεν είναι ούτε ευαίσθητοι ούτε ειδικοί για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η τυπική δοκιμή για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων θεωρείται ότι είναι η συσσωματομετρία, η οποία χρησιμοποιεί φασματοφωτομετρία για τη μέτρηση των αλλαγών πυκνότητας που προκαλούνται από την προσθήκη διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και αραχιδονικού οξέος (AA) σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Αυτή η δοκιμή έχει ορισμένους περιορισμούς, όπως η προετοιμασία των αντιδραστηρίων αποτελεί ένα πρόβλημα. Επίσης βασίζεται αρκετά στην εμπειρία του χειριστή, διότι απαιτούνται πολλές φορές διορθώσεις, που πρέπει να εφαρμόζονται στα αποτελέσματα με βάση τις συγκεντρώσεις των αντιδραστηρίων και τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα για την ανάκτηση των αποτελεσμάτων της εξέτασης. Ως εκ τούτου, έχουν εξελιχθεί και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη νέες συσκευές ελέγχου της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Οι αναλυτές αυτοί, έχουν την ικανότητα να παρακολουθούν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων με πολλαπλούς μεθόδους, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης των αιμοπεταλίων πριν και μετά την ενεργοποίηση με ADP και AA (Plateletworks®), μέτρηση του χρόνου έως την ανάπτυξη υψηλών δυνάμεων διάτμησης από το πλήρες αίμα που εμποδίζεται από το κλείσιμο βύσματος αιμοπεταλίων (PFA-100®) (Εικόνα 19), και μέτρηση της αύξησης της ηλεκτρικής αντίστασης που προκαλείται από τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (Multiplate®). Η χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων μέχρι στιγμής ασκείται στη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με διαταραχές των αιμοπεταλίων, όπως η θρομβοασθένεια Bernard-Soulier ή Glanzmann, και στους τομείς της καρδιοχειρουργικής και της επεμβατικής καρδιολογίας για την παρακολούθηση ασθενών που βρίσκονται σε πολλαπλή αναστολή αιμοπεταλίων. Οι παράγοντες, όπως η κλοπιδογρέλη και η ασπιρίνη. Η χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων για τον τοκετό έχει διερευνηθεί επειδή οι αναισθησιολόγοι συχνά έρχονται αντιμέτωποι με διαταραχές τόσο του αριθμού των αιμοπεταλίων όσο και της λειτουργίας τους. Ο Beilin και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ των χρόνων κλεισίματος των αιμοπεταλίων (CT) με το PFA-100 και τον αριθμό των αιμοπεταλίων και δεν βρήκαν συσχέτιση. Ο Davies και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την

CT PFA-100 και διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία έχουν σημαντικά μεγαλύτερους χρόνους κλεισίματος από εκείνους με ήπια προεκλαμψία ή άτομα ελέγχου. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος έρευνες που να καταδεικνύουν τιμές μιας δοκιμασίας λειτουργίας αιμοπεταλίων για την ασφαλή τοποθέτηση νευραξονικής αναισθησίας. Ο έλεγχος της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει επίσης εξεταστεί στο πλαίσιο του αιμορραγικού ασθενούς για να βοηθήσει στη διαχείριση, ειδικά στον τομέα της καρδιοχειρουργικής και του τραύματος. Η εμπειρία από τη χρήση αυτών των δοκιμών για την γυναικολογική αιμορραγία περιορίζεται σε μία αναφορά περιστατικού. Απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα για να προσδιοριστεί η κλινική χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων στον τοκετό. (Katz & Beilin, 2015)



Εικόνα 19: Σχηματική παρουσίαση του συστήματος PFA-100. Ο χρόνος, που απαιτείται για να σχηματιστεί ένας θρόμβος αιμοπεταλίων, που αποφράσσει το άνοιγμα, το οποίο αποτελείται από μια μεμβράνη επικαλυμμένη με κολλαγόνο/επινεφρίνη (COL/EPI) ή κολλαγόνο/ADP (COL/ADP), προσδιορίζεται και αναφέρεται ως χρόνος κλεισίματος (CT) σε δευτερόλεπτα. Πηγή: (Berg, 2016)

Κεφάλαιο 5. Επιστημονικές μελέτες ως προς την σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση

5.1 Χορήγηση αντιπηκτικών κατά την κύηση

Με την εργαστηριακή επιβεβαίωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για προληπτικούς λόγους θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως, καθώς ο κίνδυνος της VTE αναπτύσσεται νωρίς στην εγκυμοσύνη. Η χορήγηση αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πρόκληση, εξαιτίας των πιθανών επιπλοκών. Οι πιθανές παρενέργειες της μητρικής αντιπηκτικής θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνουν την τερατογένεση, την αιμορραγία και τις πολλαπλές αποβολές. Τα αντιπηκτικά εκλογής είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), λόγω της ανικανότητάς τους να διαπεράσουν τον πλακούντα, συνεπώς είναι ασφαλή για το έμβρυο. Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, η βαρφαρίνη για παράδειγμα, διασχίζει τον πλακούντα και αποκαλύπτεται ως πιθανή αιτία για τις απარიθμούμενες επιπλοκές - για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσει στην υποπλασία του ρινικού οστού, εάν χορηγηθεί μεταξύ 6ης και 12ης εβδομάδας εγκυμοσύνης ή μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες το κεντρικό νευρικό σύστημα σε οποιοδήποτε τρίμηνο. Σε μια μελέτη που διεξήχθη το 2002, δεν υπήρχε ίχνος διαπλακουντιακής μεταφοράς του fondaparinux (ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης) ένας αντιθρομβωτικός παράγοντας ουσιαστικά, που αναστέλλει επιλεκτικά τον παράγοντα πήξης FXa. Παρόλο που έχει χαρακτηριστεί ως ασφαλής παράγοντας, μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση του εμβρύου, επομένως η χρήση του είναι αυστηρώς περιορισμένη. Τα LMWH που είναι γνωστά για την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά τους, έχουν μικρότερες αλυσίδες πολυσακχαριτών και χαμηλότερο μοριακό βάρος σε αντίθεση με το UFH, χωρίς να χρειάζεται να πραγματοποιούνται τακτικές δοκιμές πήξης. Το LMWH μπορεί να χορηγηθεί μόνο του, υποδόρια μία φορά την ημέρα. Ο έλεγχος των επιπέδων anti-Xa και ο έλεγχος των D-Dimers θα πρέπει να γίνονται μηνιαίως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθούν δευτερογενείς επιπλοκές. Όπως όλες οι ηπαρίνες, η δοσολογία της LMWH βασίζεται στο βάρος του ασθενούς, αλλά η χορήγησή της σύμφωνα με τα επίπεδα anti Xa παραμένει αμφισβητούμενη. Η ιδανική θεραπευτική δόση για προληπτικούς λόγους, δεν είναι σαφής και δεν έχει αποδειχθεί εάν η προσαρμογή της δόσης, προκειμένου να διατηρηθούν ξεκάθαρα επίπεδα anti Xa, αυξάνει την αποτελεσματική και ασφαλή πρόληψη. Από την

άλλη πλευρά, η UFH συνδέεται με την θρομβοπενία, την οστεοπόρωση και την μητρική αιμορραγία, επομένως η LMWH προτιμάται για μια μακροχρόνια πρόληψη. Όταν απαιτείται εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να εμφανιστούν και μητρικές επιπλοκές. Όλα τα αντιπηκτικά είναι πιθανό να προκαλέσουν αιμορραγία, αλλεργικές αντιδράσεις ή πόνο στα σημεία της ένεσης, αλλά αυτό δεν σημαίνει αυτομάτως την διακοπή τους. Ενώ οι κληρονομικές θρομβοφιλίες συνδέονται ως επί το πλείστον με μια κλίση προς την VTE, οι επίκτητες μορφές σχετίζονται τόσο με τις φλεβικές όσο και με τις αρτηριακές παθήσεις. Το APS αντιπροσωπεύει μια επίκτητη μορφή θρομβοφιλίας, που ορίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), που κλινικά χαρακτηρίζεται από την αρτηριακή ή την φλεβική θρόμβωση. Αυτό συνδέεται επίσης με τις επιπλοκές της κύησης, η διάγνωση βασίζεται στα κριτήρια του Σίδνεϋ: ένα κλινικό κριτήριο (νοσηρότητα εγκυμοσύνης ή αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση) και ένα εργαστηριακό κριτήριο (υψηλή τιμή αντιπηκτικού λύκου, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων IgM/IgG ή αντι- αντισώματα βήτα 2 γλυκοπρωτεΐνης-I IgM/IgG). Αν και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως μία αυτοάνοση θρομβοφιλία, τώρα γνωρίζουμε ότι πρόσθετοι μηχανισμοί εκτός από τη θρόμβωση που προκαλείται από την πήξη, παίζουν ρόλο σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να παίζει ρόλο στη βλάβη του πλακούντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια εμβρύου. Παρόλο που τα αντιπηκτικά και τα θρομβολυτικά αποτελούν φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται περισσότερο για την πρόληψη των επιπλοκών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με κληρονομική θρομβοφιλία, κατά τη στιγμή του τοκετού, ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να εμφανιστεί σε αντιπηκτικές γυναίκες, αλλά μπορεί να μειωθεί με προσεκτική αναλογία δόσεων. (Samfireag, και συν., 2022)

Κεφάλιο 6: Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART)

Η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) χρησιμοποιείται στην επίτευξη της σύλληψης εγκυμοσύνης σε ζευγάρια που προβληματίζονται να το καταφέρουν φυσιολογικά. Ως ART, σύμφωνα με τον ορισμό του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων (CDC), ορίζεται οποιαδήποτε θεραπεία που σχετίζεται με τη γονιμότητα στις οποίες γίνεται παραποίηση ωαρίων ή εμβρύων. Διαδικασίες που ασχολούνται μόνο με την παραποίηση του σπέρματος, όπως η ενδομήτρια σπερματέγχυση, δεν λαμβάνονται υπόψη σε αυτόν τον ορισμό. Η πρώτη επιτυχημένη θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) σε ανθρώπους πραγματοποιήθηκε το 1978 στην Αγγλία, όπου μια γυναίκα είχε έναν μη διεγερμένο εμμηνορρυσιακό κύκλο και οι γιατροί πραγματοποίησαν λαπαροσκοπική ανάκτηση ενός μόνο ωαρίου από την ωοθήκη. Το ωοκύτταρο στη συνέχεια γονιμοποιήθηκε *in vitro* και στη συνέχεια μεταφέρθηκε ως έμβρυο στη μήτρα. (Stephoe, 1978)

Στις γυναίκες που πάσχουν από υπογονιμότητα σαλπινγικού παράγοντα, η εξωσωματική γονιμοποίηση παρακάμπτει το στάδιο αυτό. Άλλες αιτιολογίες υπογονιμότητας στις οποίες χρησιμοποιείται η εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνουν την ανδρική υπογονιμότητα, την μειωμένη ωοθηκική εφεδρεία, την ωοθηκική ανεπάρκεια (με ωάρια δότη), την δυσλειτουργία ωορρηξίας και την ανεξήγητη στειρότητα. Στις γυναίκες, όπου η εγκυμοσύνη αντενδείκνυται ή πάσχουν από υπογονιμότητα της μήτρας, η εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να επιτευχθεί μέσω της παρένθετης μητέρας. (van Eekelen, 2019)

Οι διαδικασίες την εμβryo-μεταφοράς στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF-ET), που οδήγησαν σε επιτυχής εγκυμοσύνες καταφθάνουν μόνο το ένα τρίτο, οι περισσότερες από αυτές αποτυγχάνουν. Η κυριότερη αιτία της αποτυχίας τους σχετίζεται με το στάδιο της εμφύτευσης. Επομένως, ένα μεγάλο μέρος των ασθενών έχουν πραγματοποιήσει επανειλημμένες προσπάθειες με πολυάριθμες αποτυχίες. Οι υποθέσεις ως προς την αιτιολογία των επανειλημμένων αποτυχιών κατευθύνονται κυρίως στην παρουσία μοριακής θρομβοφιλίας είτε σε συνδυασμό με αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή είτε όχι. Ωστόσο, η σχέση ανάμεσα στην μοριακή κληρονομική και επίκτητη θρομβοφιλία και στην δευτερεύον στειρότητα (πολλαπλές αποβολές) έχει διαπιστωθεί με επιτυχία. Στην

αντίθετη πλευρά, η συσχέτιση των θρομβοφιλικών διαταραχών με την πρωτεύον στείρωση έχει προταθεί ωστόσο δεν έχει εγκριθεί. (Micco, 2020)

6.1 Εξωσωματική γονιμοποίηση στην Ελλάδα

Την σημερινή εποχή υπάρχει μια αλλαγή στον τρόπο ζωής του ανθρώπου και κατά επέκταση της ηλικία της τεκνοποίησης. Η τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία έχει ως αποτέλεσμα τον μειωμένο αριθμό γεννήσεων, ενώ, ταυτόχρονα, επηρεάζεται και η γονιμότητα. Στον δυτικό κόσμο, η υπογονιμότητα έχει ως αποτέλεσμα την ολοένα αυξανόμενη χρήση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Έτσι, η υπογονιμότητα έχει γίνει ένα κοινωνικό πρόβλημα με ποικίλους παραμέτρους που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Ένα στα έξι ζευγάρια παγκοσμίως αντιμετωπίζει κάποια μορφή προβλήματος υπογονιμότητας τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής του ζωής. Στις ευρωπαϊκές χώρες, η υπογονιμότητα επηρεάζει το 14% του πληθυσμού, συνεπώς ένα στα επτά ζευγάρια αντιμετωπίζει δυσκολίες. (Alexoroulou, Galanis, & Souliotis, 2022)

Στην Ελλάδα, το πεδίο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξελίσσεται ραγδαία και χαρακτηρίζεται από παραμέτρους που δεν έχουν εκτιμηθεί για την πλειοψηφία του πληθυσμού. Η ανδρική υπογονιμότητα μελετήθηκε κατά την περίοδο 1992-2008, αποδεικνύοντας την μείωση του επίπεδου γονιμότητας των ανδρών, την μετατόπιση του πρότυπου γονιμότητας σε υψηλότερες ηλικίες και τη μείωση της περιόδου αναπαραγωγής για τους άνδρες. Μια άλλη μελέτη επικεντρώθηκε στις διακυμάνσεις της γονιμότητας στο πλαίσιο της ύφεσης, η οποία δείχνει ότι τα ποσοστά γονιμότητας στην Ελλάδα έχουν μειωθεί από το 2010. Οι πληροφορίες που μπορούν να αντληθούν από τα στοιχεία του μεγαλύτερου Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας ΕΟΠΥΥ αφορούν σχεδόν όλους τους Έλληνες ασφαλισμένους. (Alexoroulou, Galanis, & Souliotis, 2022)

Κατά την περίοδο 2013–2015, πραγματοποιήθηκαν κατά μέσο όρο 3629 κύκλοι εξωσωματικής γονιμοποίησης στη χώρα (κυρίως στην πρωτεύουσα, Αθήνα) και αποζημιώθηκαν από τον ΕΟΠΥΥ. Η υπογονιμότητα αποδόθηκε κυρίως στις μη φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος, στην αυξημένη προσκόλληση σπέρματος, στην απόφραξη σαλπίνγων, στον σαλπινγικό παράγοντα και στην σαλπινγική σύμφυση. Τα προβλήματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος εντοπίζονται σε παρόμοιο

ποσοστό με προβλήματα ανδρικής αιτιολογίας. Η Ελλάδα ακολουθεί το ευρωπαϊκό πρότυπο αφού οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας 30-39 ετών και έκαναν κυρίως εξωσωματική γονιμοποίηση/ ICSI και έλαβαν έγκριση για μία έως δύο το πολύ προσπάθειες, κυρίως δίχως ενδιάμεσο δότη σπέρματος. Η ανεξήγητη υπογονιμότητα αντικατοπτρίστηκε στο 11% των περιπτώσεων, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό γυναικών άνω των 45 ετών είχε υποβληθεί σε κάποια μέθοδο. (Alexoroulou, Galanis, & Souliotis, 2022)

6.2 Εξωσωματική γονιμοποίηση και θρομβωτική επικυδυνότητα

Η σχέση μεταξύ διέγερσης των ωοθηκών και της θρόμβωσης προτάθηκε για πρώτη φορά το 1965 και μετά από αυτό, πάνω από 100 δημοσιεύσεις ανέφεραν την ίδια επιπλοκή. Μελέτες μεγάλης κούρτης έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό σε εγκυμοσύνες με εξωσωματική γονιμοποίηση, αν και οι απόλυτοι αριθμοί είναι χαμηλοί. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε ότι ο προγεννητικός κίνδυνος της VTE διπλασιάζεται μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (αναλογία πιθανοτήτων, 2,18, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,63–2,92) σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η συχνότητα της VTE έχει αναφερθεί ως 0,1%-0,5% όλων των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης που ξεκίνησαν και ο κίνδυνος αρτηριακής θρόμβωσης είναι πολύ χαμηλότερος. Σχεδόν το 70% των αναφερόμενων περιπτώσεων είναι φλεβική θρόμβωση και το 30% είναι αρτηριακή. Η ΦΘΕ συσχετίστηκε σταθερά με την εμφάνιση εγκυμοσύνης και από την άλλη πλευρά, η αρτηριακή θρόμβωση αναφέρθηκε νωρίτερα και ακόμη και όταν δεν επιτεύχθηκε η εγκυμοσύνη. Μόλις το 40% των ασθενών είχαν συνυπάρχουσα θρομβοφιλία. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος VTE σε κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση οφείλεται σε 5-10 φορές αυξημένο κίνδυνο κατά το πρώτο τρίμηνο. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης δραματικά στο 100-πλάσιο ή σε απόλυτο κίνδυνο (1,7%). Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα της VTE δεν βρέθηκε να είναι υψηλή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανεπιτυχή θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ο κίνδυνος VTE μπορεί να αυξηθεί σε γυναίκες με παχυσαρκία, πολύδυμη κύηση, κάπνισμα, προχωρημένη ηλικία, υπερομοκυστεϊναιμία και καισαρική τομή. Αυτοί οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση σε αυθόρμητες συλλήψεις δεν έχουν μελετηθεί σε βάθος σε κυήσεις με εξωσωματική γονιμοποίηση.

Ωστόσο, δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος στους κύκλους FET. (Gurunath, Vinekar, & Biliangady, 2018) (Sennström, et al., 2017)

6.3 Προετοιμασία

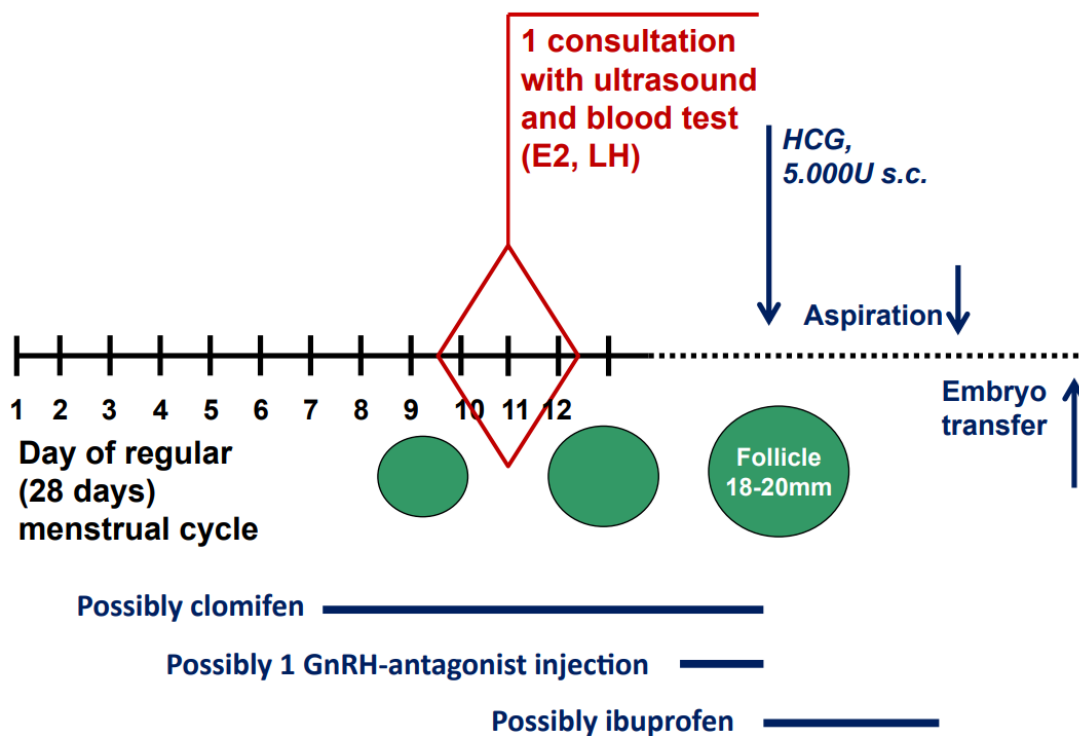
Η προετοιμασία για τις διαδικασίες ART επικεντρώνεται κυρίως στην αίτια της υπογονιμότητας. Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία τεκνοποίησης ένα χρόνο μετά την έναρξη της σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Η αξιολόγηση της υπογονιμότητας μπορεί να ξεκινήσει από τον έκτο μήνα αποτυχίας τεκνοποίησης σε γυναίκες άνω των 35 ετών ή σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν γνωστά πιθανά εμπόδια που αφορούν παθήσεις σε τουλάχιστον έναν σύζυγο. Αρχικά σημεία αναφοράς στην λήψη πλήρους ιστορικού αφορούν το ιστορικό εμμήνου ρύσεως, το ιστορικό εγκυμοσύνης, την διάρκεια υπογονιμότητας, τις προηγούμενες θεραπείες υπογονιμότητας, το προηγούμενο ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό και τις κοινωνικές και περιβαλλοντικές συνήθειες. Η διαγνωστική εξέταση περιλαμβάνει την αξιολόγηση βασικών ζωτικών σημείων, τον δείκτη μάζας σώματος, την αξιολόγηση θυρεοειδούς, την υπερπαραγωγή ανδρογόνων και την γυναικολογική εξέταση. (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020)

Στις γυναίκες, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) τρίτης ημέρας κύκλου, η οιστραδιόλη (E2), ο αριθμός ωοθυλακίων άντρου και η ορμόνη Anti Mullerian (AMH) προσδιορίζονται μέσω αιματολογικής εξέτασης, ενώ πραγματοποιείται και υπερηχογράφημα για την αξιολόγηση των ωοθηκών. Η ιατρική αξιολόγηση σε γυναίκες με δυσλειτουργία στην ωορρηξία περιλαμβάνει την εξέταση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της προλακτίνης, της δεϋδροεπιανδροστερόνη θεϊκή (DHEA-S), της τεστοστερόνης και της 17 υδροξυ-προγεστερόνης. Οι παραπάνω ορμονολογικές εξετάσεις προορίζονται για τον προσδιορισμό της αιτίας της ανωορρηξίας. Επιπλέον, η κοιλότητα της μήτρας και της πυέλου αξιολογείται επίσης τυπικά με ένα κολπικό υπερηχογράφημα βασικής γραμμής, συχνά σε συνδυασμό με την υστεροσαλπιγγογραφία ή με το υπερηχοϋστερογράφημα. Η υπερηχογραφική αξιολόγηση βοηθά στον εντοπισμό τυχόν μητρικών παραγόντων που επηρεάζουν τη γονιμότητα και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης, όπως η παρουσία των πολυπόδων, των υποβλεννογόνων ινομυωμάτων ή/και των δυσπλασιών της μήτρας, όπως τα διαφράγματα της μήτρας. Η υπερηχογραφική αξιολόγηση μπορεί επίσης να καθορίσει άλλες αιτίες υπογονιμότητας, όπως η

υδροσάλπιγγα ή η ενδομητρίωση. Η εξέταση ανδρικής υπογονιμότητας αποτελείται από τις εξετάσεις σπέρματος. Η αξιολόγηση τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες περιλαμβάνει συνήθως μια βασική εξέταση μολυσματικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της σύφιλης, ενός πάνελ εξετάσεων σχετικά με την ηπατίτιδα και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

6.4 Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών

Στις πρώτες κλινικές πράξεις εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιήθηκε ένας φυσικός εμμηνορροϊκός κύκλος (NC-IVF) όπου ανακτήθηκε ένα μόνο ωάριο. Η εξωσωματική γονιμοποίηση φυσικού κύκλου είναι ακόμα στην πράξη. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών γίνεται για να μεγιστοποιηθεί ο αριθμός των ωοκυττάρων που αποκτώνται ανά κύκλο (Εικόνα 20). Το τελευταίο προσφέρει επίσης αυξημένες πιθανότητες επιτυχίας. (von Wolff, 2019)



Εικόνα 20: Πρωτόκολλο της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε φυσικό εμμηνορροϊκό κύκλο. Πηγή: (von Wolff, 2019)

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες και σχήματα για ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνου (SERM) όπως η κιτρική κλομιφαίνη και η ταμοξιφαίνη είναι ένας τέτοιος τρόπος. Τα οφέλη των πρωτοκόλλων

ελάχιστης διέγερσης ("mini-IVF") που χρησιμοποιούν SERM περιλαμβάνουν μειωμένο κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών και πολυεμβρυϊκής κύησης. Ωστόσο, οδηγεί επίσης σε χαμηλότερο ποσοστό ζώντων γεννήσεων (49% έναντι 63% ποσοστού γεννήσεων μεταξύ mini-IVF και συμβατικής IVF, αντίστοιχα). (Zhang, 2016)

Η έγχυση εξωγενών γοναδοτροπινών (cIVF), όπως της ωοθυλακιότροπος ορμόνης (FSH) και της ωχρινότροπος ορμόνης (LH), χρησιμοποιείται συχνά για ελεγχόμενη διέγερση. Η τεχνική cIVF μεγιστοποιεί τον αριθμό των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια ενός μόνο κύκλου. Τα ακόλουθα πρωτόκολλα γοναδοτροπίνης είναι πιο δημοφιλή επί του παρόντος. (von Wolff, 2019)

Το κόστος ενός NC-IVF κύκλου είναι σημαντικά χαμηλότερο από αυτό ενός κύκλου cIVF λόγω της έλλειψης διέγερσης από γοναδοτροπίνες, της αποφυγής της αναισθησίας και του απλοποιημένου εργαστηριακού χειρισμού. Ένα ζευγάρι με καλούς προγνωστικούς παράγοντες έχει πιθανότητες να μείνει έγκυος μετά από μόνο 1-2 κύκλους NC-IVF, κάνοντας επομένως σημαντική εξοικονόμηση κόστους. Ωστόσο, για μια σύγκριση κόστους, δεν πρέπει να υπολογιστεί το κόστος ανά κύκλο, αλλά το κόστος ανά επιτυχημένη εγκυμοσύνη και, ιδανικά, ακόμη και ανά επιτυχημένη γέννηση. Συγκεκριμένα, απαιτούνται περίπου 3 κύκλοι θεραπείας NC-IVF για να επιτευχθεί το ίδιο ποσοστό εγκυμοσύνης όπως με μία θεραπεία cIVF. (von Wolff, 2019)

6.4.1 Αιμοστατικές μεταβολές στην ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών και στην θρόμβωση.

Παρόλο, που η φαρμακευτική θεραπεία με γοναδοτροπίνες και άλλα ορμονικά σκευάσματα έχει συνδεθεί με την VTE, μόνο σε σποραδικές περιπτώσεις έχει πραγματοποιηθεί λεπτομερής κλινική εκτίμηση για την επικινδυνότητα αυτή. Αυτή η μελέτη υπογράμμισε μια τριπλάσια αύξηση των VTE επεισοδίων σε έγκυες γυναίκες μετά από την εμβryo-μεταφορά σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογική εγκυμοσύνη. (Miscro, 2020)

Η συσχέτιση μεταξύ της φαρμακολογικής θεραπείας για τη γυναικεία υπογονιμότητα και του θρομβωτικού κινδύνου θεωρούνταν προηγουμένως μόνο όταν ανιχνεύτηκε σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες και

επεισόδια περιπτώσεων ανέφεραν αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων και σε γυναίκες χωρίς OHSS. Σε προηγούμενη αναφορά, τα τσιγάρα, η ηλικία και ο αυξημένος BMI συσχετίστηκαν με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης VTE κατά τη διάρκεια των διαδικασιών εξωσωματικής γονιμοποίησης. Πράγματι, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γοναδοτροπίνες, έχουν βρεθεί αλλοιώσεις της αιμόστασης. Αυτή η επίκτητη κατάσταση υπερπηκτηκότητας φαίνεται κυρίως να οφείλεται στη μείωση των αντιπηκτικών όπως της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης και στην αύξηση των δεικτών ενδοθηλιακής αγγειακής βλάβης, όπως της θρομβομοντουλίνης. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπείες IVF-ET μπορούν επίσης να είναι φορείς κληρονομικής θρομβοφιλίας, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεταλλάξεων του παράγοντα V Leiden και/ή της προθρομβίνης A20210G ή/και του γονιδίου MTHFR, που θα μπορούσαν να αυξήσουν την τάση προς αγγειακή θρόμβωση. Από κλινική άποψη, αυτή η τάση επιβεβαιώθηκε από μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη με δεδομένα από το μητρώο RIETE που ανέφερε αρκετές περιπτώσεις VTE που εμφανίστηκαν σε γυναίκες με πρόσφατη IVF-ET χωρίς OHSS. (Micco, 2020)

6.4.2 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και επικινδυνότητα θρόμβωσης

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή που ενδέχεται να προκύψει κατά την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. Το OHSS οδηγεί σε μετατοπίσεις του μεσοκυττάριου υγρού και της συγκέντρωσης του αίματος. Το OHSS μπορεί να θεωρηθεί περιστασιακή επιπλοκή της φαρμακολογικής θεραπείας της γυναικείας υπογονιμότητας με εξωγενείς γοναδοτροπίνες. Επίσης, μπορεί να ευθύνεται για έως και το 25% του συνόλου της διέγερσης των ωοθηκών και σχετίζεται με πολύ υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης ορού (δηλ. >2500–3500 pg/mL) και με την παρουσία αυξημένου αριθμού ωοθυλακίων. Από κλινική άποψη, το OHSS σχετίζεται με την ναυτία, τον έμετο, την απότομη αύξηση βάρους, τον ασκίτη, ενώ σπάνια συνδέεται, με τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Αυτές, συνήθως επηρεάζουν το φλεβικό σύστημα. Ωστόσο, έχει αναφερθεί και σχετικός αριθμός αρτηριακών θρόμβων. (Micco, 2020)

Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται κυρίως με αλλαγές στο μηχανισμό της πήξης και στις ινωδολυτικές δραστηριότητες και με την συγκέντρωση του αίματος λόγω της φαρμακολογικής θεραπείας. Η αύξηση των προθρομβωτικών δεικτών, στην

πραγματικότητα, όπως το d-διμερές, τα θραύσματα της προθρομβίνης και τα σύμπλοκα θρομβίνης-αντιθρομβίνης οδήγησε σε συσχέτιση με την αύξηση των υπο-ινωδολυτικών δεικτών ως TFPI και PAI-1. Επιπλέον, παρατηρούνται και μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης. Από την άλλη πλευρά, αυτές οι μοριακές αλλαγές μπορεί να αλληλεπιδράσουν με πιθανές κληρονομικές καταστάσεις όπως οι κληρονομικές θρομβοφιλίες (δηλαδή η παρουσία του παράγοντα V Leiden και των γονιδιακών πολυμορφισμών της προθρομβίνης A20210G) και/ή επίκτητες καταστάσεις όπως η συγκέντρωση του αίματος που προκαλείται από την εξαγγείωση υγρών εξαιτίας των ορμονικών επιδράσεων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αγγειακής θρόμβωσης. Από στατιστική άποψη, η VTE έχει αναφερθεί συχνότερα από την αρτηριακή θρόμβωση. Επιπλέον, σε σχετικό αριθμό περιπτώσεων, η VTE έχει αναφερθεί ακόμη και σε ασυνήθιστα σημεία όπως στα άνω άκρα και στον αυχένα. (Micco, 2020)

6.4.3 Ανταγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH)

Οι ανταγωνιστές εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών εμφανίστηκαν στην αγορά από τις αρχές της δεκαετίας του '90 και μέσα στα επόμενα χρόνια έχουν αποδειχθεί αποτελεσματική εναλλακτική λύση στους αγωνιστές GnRH για την πρόληψη των αυξήσεων της LH κατά την ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH) σε ασθενείς με εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι ανταγωνιστές GnRH αντιπροσωπεύουν έναν πιο φυσιολογικό μηχανισμό καταστολής της LH και παρέχουν τη βάση για την ανάπτυξη καινοτόμων πρωτοκόλλων διέγερσης. Αποδείχθηκαν επίσης ωφέλιμα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, με κακή ανταπόκριση και σε πρωτόκολλα θεραπείας mini-IVF ή NC-IVF. (Bodri, Sunkara, & Coomarasamy, 2011)

Αν και αρκετές συνέπειες (μικρότερη διάρκεια διέγερσης, μειωμένη κατανάλωση γοναδοτροπίνης και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών [OHSS]) ήταν σαφώς υπέρ των ανταγωνιστών GnRH, επισημάνθηκαν και ορισμένα μειονεκτήματα. Το πιο σημαντικό, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα ποσοστά εγκυμοσύνης, η οποία είχε αρνητική επίδραση στην αποδοχή και τη διάχυση των ανταγωνιστών της GnRH. (Bodri, Sunkara, & Coomarasamy, 2011)

Τα πρωτόκολλα ανταγωνιστών GnRH εφαρμόστηκαν επίσης γρήγορα στο πλαίσιο της δωρεάς ωαρίων, όπου πρόσφεραν οφέλη, όπως την απλοποίηση της θεραπείας και κατά

επέκταση την εύκολη διαδικασία του δότη. Επιπλέον, αρκετές πρόσφατες αναδρομικές μελέτες και τυχαίες κλινικές δοκιμές (RCT) που πραγματοποιήθηκαν σε δότες ωαρίων έδειξαν σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης OHSS όταν χρησιμοποιήθηκε αγωνιστής GnRH για την πρόκληση τελικής ωρίμανσης ωαρίων αντί για hCG. Επειδή η ενεργοποίηση της ωορρηξίας με αγωνιστές GnRH είναι εφικτή μόνο σε πρωτόκολλα που βασίζονται σε ανταγωνιστές GnRH, η επιλογή του ιδανικού τύπου GnRH για τα πρωτόκολλα διέγερσης του δότη είναι μια κλινικά σημαντική ερώτηση. (Bodri, Sunkara, & Coomarasamy, 2011)

6.5 Η LMWH και η ασπιρίνη στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Η συσχέτιση χαμηλής δόσης ασπιρίνης με προφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε γυναίκες που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART όπως η IVF-ET δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, αν και ορισμένοι συγγραφείς το έχουν προτείνει. Αρκετοί ειδικοί στην πραγματικότητα αξιολογούν την πιθανή αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών κατά την ανάκτηση ωαρίων και μετά την εμβρυομεταφορά, προτού προτείνουν οποιοδήποτε είδος εκτεταμένης κλινικής εμπειρίας. Για ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, έχει συζητηθεί και προταθεί μια συνδυασμένη αντιθρομβωτική θεραπεία. Πράγματι, εκτός από τις αντιθρομβωτικές δράσεις και των δύο φαρμάκων, η ηπαρίνη μπορεί ακόμη και να συνδεθεί με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, παρεμβαίνοντας στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Αυτό μπορεί να είναι ένα κρίσιμο σημείο, επειδή μια ειδική αξιολόγηση και φροντίδα των θρομβοφιλιών και/ή των αυτοάνοσων καταστάσεων θα μπορούσε να είναι ευεργετική για τη διαχείριση και την έκβαση της πρωτοπαθούς υπογονιμότητας για ασθενείς με τουλάχιστον έναν αποτυχημένο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. (Micco, 2020)

6.5 Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Οι παράγοντες κινδύνου που ενισχύουν την πιθανότητα ανάπτυξης θρόμβωσης στην εξωσωματική γονιμοποίηση περιλαμβάνουν την επιθετική διέγερση, τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, την hCG ως έναυσμα, το OHSS σύνδρομο, την εγκυμοσύνη, την πολύδυμη κύηση και την χρήση εξωγενών οιστρογόνων για FET. Η υπερδιέγερση των ωοθηκών πρέπει να προλαμβάνεται με χρήση κύκλου ανταγωνιστών, ήπιας διέγερσης και χρήση διεγέρτη αγωνιστή GnRH. Η κρυσταλλοποίηση όλων των εμβρύων και το FET φυσικού κύκλου αποφεύγει εντελώς τη χρήση της hCG. Εάν δεν μπορεί να γίνει φυσικός κύκλος και

είναι απαραίτητη η διέγερση, θα πρέπει να ξεκινήσει και προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Προτιμάται η μονή εμβρυομεταφορά για να αποφευχθεί ο κίνδυνος πολύδυμης εγκυμοσύνης. Μαζί με τη διέγερση ξεκινά και η θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Την ημέρα της ανάκτησης των ωαρίων, η δόση μπορεί να παραλειφθεί και η επόμενη δόση να ξεκινήσει είτε την επόμενη μέρα είτε το βράδυ μετά την ανάκτηση ωαρίου. Η προφυλακτική ή θεραπευτική δόση αποφασίζεται με βάση τους παράγοντες κινδύνου και σε συνδυασμό με τις συμβουλές αιματολόγου. Εάν η ασθενής αναπτύξει OHSS και είναι έγκυος, η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να συνεχιστεί έως τις 12 + 6 εβδομάδες. Εάν δεν είστε έγκυος, θα πρέπει να συνεχιστεί για 4 εβδομάδες μετά την υποχώρηση του OHSS. (Gurunath, Vinekar, & Biliangady, 2018)

6.7 Θρομβοφιλία και επανειλημμένες αποτυχίες εξωσωματικής

Η θρομβοφιλία έχει διαπιστωθεί συχνά σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης, επειδή η κλινική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής της αιμόστασης προς μια κατάσταση υπερπηκτικότητας κατά την εγκυμοσύνη και της δευτεροπαθούς υπογονιμότητας στην γυναίκα είναι ευρέως γνωστή. Η παρουσία θρομβοφυλίας μπορεί να προκαλέσει τοπική αγγειακή βλάβη με επακόλουθη δυσκολία στην εμφύτευση του εμβρύου. Σε αρκετές μελέτες, η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένη στην ομάδα αποτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη, αν και σε μικρό πληθυσμό, εντόπισε τον ρόλο της μετάλλαξης του MTHFR, του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης και του φυλλικού οξέος με παρουσία ανεξήγητης πρωτογενούς στειρότητας. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, αν και βρέθηκε σημαντικός αριθμός θρομβοφυλικών ατόμων σε επιλεγμένους πληθυσμούς γυναικών με πολλαπλές αποτυχίες εμφύτευσης, δεν βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά. Επομένως, η κλινική συζήτηση είναι ακόμα ανοιχτή στο πεδίο αυτό. Οι θρομβοφυλικές διαταραχές, εκτός από τον πολυμορφισμό του παράγοντα V Leiden, τον πολυμορφισμό γονιδίου της προθρομβίνης A20210G ή τον πολυμορφισμό του γονιδίου MTHFR δεν έχουν βρεθεί χρήσιμα σε αυτές τις κλινικές ρυθμίσεις. Από την άλλη πλευρά, βρέθηκαν αντιφατικά δεδομένα εάν η επίκτητη θρομβοφιλία, ως αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, θεωρούνταν ως η κλινική αιτία επαναλαμβανόμενων αποτυχιών εμφύτευσης. Στην πραγματικότητα, η γυναικεία υπογονιμότητα έχει συσχετιστεί με την παρουσία αρκετών προτύπων αυτοαντισωμάτων και έχουν ανιχνευθεί αντισώματα κατά των φωσφολιπιδίων

σε αυτές. Ωστόσο, η ειδική εξέταση σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης και συνδυασμένης θρομβοφιλίας για την παρουσία πολλαπλών κληρονομικών ελαττωμάτων ή με κληρονομική θρομβοφιλία και σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίου δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ως προς το ακριβές ποσοστό ασθενών με πολλαπλές αποτυχίες εξωσωματικής γονιμοποίησης και ανεπάρκειας αναστολέων πήξης (δηλαδή, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ή/και ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και/ή ανεπάρκεια πρωτεΐνης C). (Misco, 2020)

Τα τελευταία χρόνια, η κλινική συζήτηση σχετικά με την παρουσία της θρομβοφιλίας σε αυτό το πλαίσιο αντιπροσωπεύει ένα καθημερινό κλινικό ζήτημα, που γεννήθηκε όχι μόνο για να εστιάσει την αιτία των επαναλαμβανόμενων αποτυχιών της εξωσωματικής γονιμοποίησης αλλά και για να κατανοήσει τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο των αντιθρομβωτικών θεραπειών για τη βελτίωση του αποτελέσματος της IVF-ET. Ως εκ τούτου, ένας αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στον ρόλο του LMWH και της ασπιρίνης σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχίες εμφύτευσης. (Misco, 2020)

6.9 Εμβryo-μεταφορά/Εμφύτευση

Η διαδικασία της εμφύτευσης αποτελείται από την προσκόλληση του εμβρύου στην κυτταρική επιφάνεια του ενδομητρίου με στόχο την διείσδυση και την εγκατάστασή του στα βαθύτερα κυτταρικά στρώματα του ενδομητρίου. Καθώς η διαδικασία της εμφύτευσης έχει σαφές χρονικό σημείο έναρξης, η ολοκλήρωσή της δεν έχει οριοθετηθεί ακόμα. Στην κλινική πράξη, η εμφύτευση θεωρείται επιτυχής με την ύπαρξη εμβρυικού σάκου κατά το υπερηχογράφημα. Η αποτυχημένη εμφύτευση μπορεί να συμβεί στα πρώιμα στάδια κατά την προσκόλληση ή την διείσδυση του εμβρύου, ή και στα μετέπειτα στάδια. Συνεπώς, υπάρχει η πιθανότητα ανίχνευσης της β-χωριακής γοναδοτροπίνης (β-HCG) στο αίμα ή στα ούρα ωστόσο η διαδικασία της εμφύτευσης διακόπηκε πριν τον σχηματισμό του εμβρυικού σάκου. Το ποσοστό επιτυχίας μιας εμφύτευσης καθορίζεται από την ανίχνευση του εμβρυικού σάκου σε σχέση με τον αριθμό των εμβρύων προς μεταφορά. (Coughlan, et al., 2014)

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει τους ασθενείς συσχετισμούς μεταξύ της κληρονομούμενης θρομβοφιλίας και των επιπλοκών της εγκυμοσύνης που προκαλούνται από τον πλακούντα, όπως η υπέρταση κύησης και η προεκλαμψία, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR) και η αποκόλληση του πλακούντα, οι πολλαπλές αποβολές από το πρώτο τρίμηνο και η θνησιγένεια. Ωστόσο, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία είναι ασυνεπής. Επιπλέον, αρκετές έρευνες απέτυχαν να αναδείξουν το όφελος της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή/και της ασπιρίνης για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, οι οδηγίες από, για παράδειγμα, το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συνιστούν να μην γίνεται ο έλεγχος για κληρονομική θρομβοφιλία σε γυναίκες με προηγούμενες δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Η επίκτητη θρομβοφιλία φαίνεται να σχετίζεται με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης που προκαλούνται από τον πλακούντα, ειδικά με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και την όψιμη απώλεια εμβρύου, το αντιπηκτικό λύκου με την προεκλαμψία, η IUGR και όψιμη εμβρυϊκή απώλεια, η anti-β2GPI και οι επαναλαμβανόμενες αποβολές. Επιπλέον, η αποβολή, η θνησιγένεια και ο νεογνικός θάνατος αποδείχθηκαν πιο συχνά σε γυναίκες με AFS που είχαν προηγούμενη θρόμβωση σε σύγκριση με γυναίκες με AFS που δεν είχαν. Σε γυναίκες με προηγούμενη θρόμβωση και τριπλά θετικό AFS, η θεραπεία με την LMWH και την ασπιρίνη σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα εγκυμοσύνης. Ωστόσο, σε γυναίκες με AFS και με ιστορικό προηγούμενης πρώιμης (μετά από την 20^η εβδομάδα της κύησης) έναρξης προεκλαμψίας, η LMWH δεν φάνηκε να προσδίδει επιπλέον όφελος σε σχέση με την απλή χορήγηση της ασπιρίνης. Η χορήγηση LMWH σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και επαναλαμβανόμενες αποβολές φαίνεται να προσφέρει όφελος στη μείωση της πρόωρης αποβολής χωρίς να επηρεάζει τις όψιμες μαιευτικές επιπλοκές. Η έλλειψη στοιχείων που σχετίζονται με τη σημασία του MTHFR, των παραλλαγών SERPINE1 και των επιπέδων του PAI-1 στο πλάσμα στην πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης, μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως δεν λόγος στην υποβολή των γυναικών σε εξετάσεις ανίσχυσης των προαναφερόμενων. (Deera J. Arachchillage, 2022)

Συνολικά, τα στοιχεία προς όφελος του προσυμπτωματικού ελέγχου των γυναικών με προηγούμενες ανεπιθύμητες εκβάσεις εγκυμοσύνης περιορίζονται στον έλεγχο για αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα. (Deera J. Arachchillage, 2022)

7.1 MicroRNAs στην εγκυμοσύνη

Μια μελλοντική κατεύθυνση στη διαχείριση εγκύων γυναικών με θρομβοφιλία θα περιλαμβάνει υποχρεωτικό προφίλ microRNA, το οποίο θα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση και στην πρόγνωση. (Samfireag, και συν., 2022)

Η μελέτη των micro RNA (miRNAs) στη θρομβοφιλία επιδιώκει μεγάλη συζήτηση. Τα MicroRNA είναι μικρά, μονόκλιωνα ενδογενή RNA που ρυθμίζουν την έκφραση διαφορετικών γονιδίων-στόχων μετα-μεταγραφικά. Το πρώτο miRNA, το lin-4, ανακαλύφθηκε το 1993 ως ένα μη κωδικοποιητικό RNA 22 νουκλεοτιδίων που έλεγχε τον χρόνο της μεταεμβρυονικής ανάπτυξης στο *Caenorhabditis elegans* καταστέλλοντας την έκφραση της πρωτεΐνης lin-14 και το let-7, το δεύτερο miRNA που ανακαλύφθηκε, αναλύθηκε σε νηματώδεις. Σήμερα, είναι γνωστά περισσότερα από χίλια ανθρώπινα miRNA, το καθένα πιθανόν να ρυθμίζει εκατοντάδες γονίδια-στόχους, τα οποία λειτουργούν ως πολύτιμοι ρυθμιστές γονιδίων για τη ρύθμιση διαφορετικών φυσιολογικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης του πλακούντα. Τα διευρυνόμενα στοιχεία δείχνουν ότι τα miRNA είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ανάπτυξης του πλακούντα. Η έρευνα για την πρόγνωση είναι σημαντική. Περισσότερες γυναίκες ζουν τώρα με κληρονομική θρομβοφιλία και σήμερα η έρευνα πρόγνωσης επιδιώκει να κατανοήσει και να ενισχύσει τα μελλοντικά αποτελέσματα και παρέχει κρίσιμα στοιχεία για τη μετάφραση των ευρημάτων από το εργαστήριο στον άνθρωπο και από την κλινική έρευνα στην κλινική πράξη. (Samfireag, και συν., 2022)

Σε μια μελέτη που διεξήχθη το 2020, υπήρχαν οικογένειες που είχαν ένα επεισόδιο ιδιοπαθούς θρόμβωσης, εκτός από εκείνες με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ή που είχαν μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden, που προσφέρθηκαν να συμμετάσχουν εθελοντικά. Οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (λίγο 15 ημέρες πριν από την εκχύλιση) καθώς και φαρμακευτική αγωγή με ηπαρίνη πριν από τη συλλογή δειγμάτων αίματος (εν μέρει 24

ώρες πριν). Αυτή η μελέτη που αναλύει τη σύνδεση μεταξύ παραγωγής miRNA και VTE αποκάλυψε 16 miRNAs ενδιαφέροντος, που ταυτοποιήθηκαν στην συνέχεια. Ως εκ τούτου, απαιτούνται γενετικές και επιγενετικές μελέτες για την εύρεση βιοδεικτών θρόμβωσης και τον προσδιορισμό των κλινικών εφαρμογών τους. Η φάση εσωτερικής επικύρωσης έδειξε ότι τέσσερις από αυτούς εκφράζονται διαφορετικά σε ασθενείς με VTE: hsa-miR-126-3p, hsa-miR-885-5p, hsa-miR-194-5p και hsa-miR-192-5p. Όχι μόνο τα τέσσερα επικυρωμένα miRNA εμφάνισαν μεγάλη συσχέτιση με VTE, αλλά είναι επίσης πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες αυτής της παθολογίας, επομένως, τέσσερα διαφορετικά εκφραζόμενα miRNAs πλάσματος περιγράφονται στη VTE. Έχει εκτιμηθεί ότι το ποσοστό αυτόματης απώλειας εγκυμοσύνης κυμαίνεται στο 30%. Ο ανθρώπινος πλακούντας έχει αποδειχθεί ότι περιέχει σημαντικό αριθμό miRNA, που εμπλέκονται στην ανάπτυξή του. Όπως και σε άλλα, κατά τη διάρκεια του κύκλου περιεμφύτευσης, τα miRNA ελέγχουν την έκφραση γονιδίου της μήτρας που σχετίζεται με τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και συμμετέχουν στην ανοσολογική ανοχή μητέρας-εμβρύου. Η συσχέτιση της ανώμαλης έκφρασης miRNA με διάφορες ανθρώπινες ασθένειες έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες. Είναι σημαντικό να διαπιστωθεί εάν οι γενετικοί πολυμορφισμοί εμφανίζουν συσχέτιση με την ιδιοπαθή επαναλαμβανόμενη απώλεια εγκυμοσύνης στα γονίδια του μηχανισμού miRNA. Η έρευνα υψηλής ποιότητας είναι σημαντική προκειμένου να καθοριστούν μονοπάτια μέσω των οποίων οι πολυμορφισμοί των γονιδίων μηχανών miRNA επηρεάζουν την παραγωγή RPL, λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις ευρείες πιθανές χρήσεις των προγνωστικών παραγόντων. Η πλειονότητα των μελετών, που χρησιμοποιούν miRNAs ως βιοδείκτες στην εγκυμοσύνη, έχουν επικεντρωθεί στον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ των περιβαλλοντικών ρύπων και των αλλοιώσεων στο miRNA-ome σε δείγματα του πλακούντα. (Samfireag, και συν., 2022)

7.2 Τεχνητή νοημοσύνη στην διάγνωση και πρόγνωση της θρομβοεμβολής

Η χρήση μοντέλων που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη για τη διάγνωση και την πρόβλεψη της VTE αυξάνεται. Η συμμόρφωση με τις τυπικές κατευθυντήριες γραμμές αναφοράς για μοντέλα κλινικής πρόβλεψης μπορεί να αυξήσει την ποιότητα των μελλοντικών μελετών που θα αξιολογούν μοντέλα πρόβλεψης που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη στη VTE. Η εφαρμογή αυτών των μοντέλων απαιτεί την εξέταση άλλων σημαντικών παραγόντων, όπως η ηθική και η νομική συμμόρφωση, η διαφάνεια, η

ενσωμάτωση στις κλινικές ροές εργασιών και η συνεχής αξιολόγηση. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στη διαφανή αναφορά, την εξωτερική επικύρωση και την κλινική εφαρμογή αυτών των μοντέλων. (Thita Chiasakul, 2023)

Εκτός από την απόδοση του μοντέλου, η κλινική εφαρμογή ενός μοντέλου πρόβλεψης που βασίζεται στην τεχνητή νοημοσύνη εξαρτάται από πολλούς άλλους σημαντικούς παράγοντες, όπως η διαθεσιμότητα του αλγορίθμου και του λογισμικού του μοντέλου, η δυνατότητα ενημέρωσης του μοντέλου, η διασφάλιση και η ενσωμάτωση της κλινικής ροής των εργασιών. Υπάρχει μια συνεχής συζήτηση σχετικά με την ικανότητα των αλγορίθμων που δημιουργούνται από την τεχνητή νοημοσύνη να προστατεύονται από τους νόμους περί πνευματικής ιδιοκτησίας. Αυτή η διαμάχη θα μπορούσε ενδεχομένως να εμποδίσει τους προγραμματιστές να μοιραστούν τα μοντέλα τους με το κοινό. Επιπλέον, μετά την εφαρμογή, ο αντίκτυπος των μοντέλων πρόβλεψης που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη στα κλινικά αποτελέσματα και στη λήψη αποφάσεων χρειάζεται συνεχή αξιολόγηση. Οι θρομβωτικές διαταραχές και η αντιπηκτική αγωγή είναι οι πιο συχνά αξιολογούμενοι τομείς στις μελέτες που αξιολογούν την ενσωμάτωση του ηλεκτρονικού αρχείου υγείας και την εφαρμογή μοντέλων κλινικής πρόβλεψης. Μια αναδρομική μελέτη που επικεντρώθηκε στην επιρροή του συστήματος υποστήριξης κλινικής απόφασης που βασίζεται στην τεχνητή νοημοσύνη ανέφερε την μείωση κατά 19% στο ποσοστό μεταγενέστερης εφαρμογής VTE που αποκτήθηκε από το νοσοκομείο. Δυστυχώς, οι λεπτομέρειες της ανάπτυξης του μοντέλου δεν αναφέρθηκαν στην μελέτη αυτή. Στο μέλλον, τέτοια δεδομένα εφαρμογής είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα της εφαρμογής και ο αντίκτυπος των μοντέλων κλινικής πρόβλεψης που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη στην κλινική περίθαλψη. (Thita Chiasakul, 2023)

7.3 Συμπεράσματα

Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η ποσοτική αξιολόγηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας που σχετίζονται με τη διαχείριση εγκύων γυναικών με θρομβοφιλία. Αν και οι γνώσεις μας για τους παράγοντες κινδύνου για VTE, που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των αντιπηκτικών στην πρόληψη και στη θεραπεία της VTE σε αυτόν τον πληθυσμό συνεχίζουν να αυξάνονται, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά κενά και η έρευνα υψηλής ποιότητας σε αυτόν τον τομέα θα πρέπει

να αποτελεί προτεραιότητα. Ένα βασικό στοιχείο θα ήταν η διόρθωση της έννοιας της θρομβοφιλίας και εφαρμογή κατάλληλων μέτρων πρόληψής της πριν από την εγκυμοσύνη. Δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η εγκυμονούσα εκτίθεται σε διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού και της πήξης κατά τη διάρκεια της κύησης, εξίσου σημαντικό στοιχείο είναι η προσαρμογή της γενικής διαχείρισης της εγκύου στις ιδιαιτερότητες, τις οποίες προκαλεί η θρομβοφιλία.

Έτσι, περιγράφονται οι ακόλουθες κατευθύνσεις προσέγγισης στη διαχείριση εγκύων με θρομβοφιλία: Στον προληπτικό έλεγχο αξιολογείται ο βαθμός γενετικής βλάβης που εκδηλώνεται ως θρομβωτικός κίνδυνος. Ανάλογα με αυτό, η θεραπεία με αντιπηκτικά και αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή. Στην περίπτωση όπου βρεθεί υψηλός βαθμό κινδύνου, αυξάνεται η συχνότητα παρακολούθησης της ασθενούς για να αποφευχθεί οποιοδήποτε θρομβωτικό επεισόδιο που θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την εγκυμοσύνη. Μετά τον τοκετό, διατηρείται η αντιθρομβωτική πρόληψη, ενώ η θεραπεία προσαρμόζεται στον βαθμό κινδύνου που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της θρομβοφιλίας.

Στο μεσοδιάστημα, όλες οι γυναίκες θα πρέπει να έχουν την ευκαιρία να συμμετέχουν στην κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση της κύησης τους. Σαφώς, στην λήψη των αποφάσεών αυτών, θα πρέπει να συμπεριλιφθούν οι απόλυτοι κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη των παρεμβάσεων, οι κατευθυντήριες οδηγίες και οι αξίες και οι προτιμήσεις των ασθενών.

Αναφορές

- Alecsandru, D., Klimczak, A., Garcia Velasco, J., Pirtea, P., & Franasiak, J. (2021). Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*, *115*(3), pp. 561-566. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.01.017
- Alexopoulou, E., Galanis, P., & Souliotis, K. (2022, June). Assisted reproduction in Greece: Sociodemographic aspects and health behavior analysis. *Population Medicine*, *4*(17). Retrieved from <https://doi.org/10.18332/popmed/150331>
- Alijotas-Reig, J. E.-V.-L.-S.-G.-M. (2022, January 28). Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *Journal of clinical medicine*, *11*(3). doi:10.3390/jcm11030675
- Artal, R., Lockwood, C., & Brown, H. (2010, January). Weight gain recommendations in pregnancy and the obesity epidemic. *Obstetrics and gynecology*, *115*(1), pp. 152-155. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c51908
- Asplund, K. (2020). Use of in vitro fertilization - ethical issues. (T. & Group, Ed.) *UPSALA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, *125*(2), pp. 192-199. doi:10.1080/03009734.2019.1684405
- Attali, E., & Yogev, Y. (2021). The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, *70*, pp. 2-9. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006>
- Berg, N. J. (2016). Shear Stress-Based Platelet Function Tests. *Thoracic Key Fastest Thoracic Insight Engine*. Retrieved from <https://thoracickey.com/shear-stress-based-platelet-function-tests/>
- Bernard, A. (2011). Thromboelastometry - The New Coagulation Measurement. *J Trauma*, *70*, pp. 97-102. Retrieved from <https://slideplayer.com/slide/1679095/>
- Bodri, D., Sunkara, S., & Coomarasamy, A. (2011). Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, *95*(1), pp. 164-169. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.068
- Bolliger, D. S. (2012). Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfusion medicine reviews*, *26*(1), pp. 1-13. doi:10.1016/j.tmr.2011.07.005
- Chaimae Hilali, S. A. (2023, April 5). Pathophysiological, immunogenetic, anatomopathological profile of thrombophilia in pregnancy. *Transfusion Clinique et Biologique*, *30*(3), pp. 360-367. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2023.03.007>
- Chang, J. C. (2022). Novel Classification of Thrombotic Disorders Based on Molecular Hemostasis and Thrombogenesis Producing Primary and Secondary Phenotypes of

- Thrombosis. (S. Burtey, Ed.) *Biomedicines*, 2706(10), pp. 1-27. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112706>
- Chapin John C., H. K. (2015, Ιανουάριος). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*, 29(1), pp. 17-24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003.
- Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demiroglu, A., Gurgan, T., . . . Li, T. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive biomedicine online*, 28(1), pp. 14–38. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.011
- da Fonseca, E., Damiao, R., & Moreira, D. (2020). Preterm birth prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 69, pp. 40-49. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003>
- Dana, M., & Fibach, E. (2018). Fetal Hemoglobin in the Maternal Circulation – Contribution of Fetal Red Blood Cells. *Hemoglobin*, 42(2), pp. 138-140. doi:10.1080/03630269.2018.1466712
- Darlow Jennifer, M. H. (2021). Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. (R. C. Physicians, Ed.) *Clinical Medicine*, 21(5), pp. 487-491. doi:10.7861/clinmed.2020-1008
- de Lange, N. M.-F. (2014). Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *British journal of anaesthesia*, 112(5), pp. 852–859. doi:10.1093/bja/aet480
- Deepa J. Arachchillage, L. M. (2022, May 29). Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *British Journal of Haematology*, 198, 443–458. doi:10.1111/ bjh.18239
- Dey, M. &. (2012). Acute Fatty liver of pregnancy. *North American journal of medical sciences*, 4(11), pp. 611–612. doi:10.4103/1947-2714.103339
- Diamanti, A., Raftopoulos, V., Lykeridou, K., Daliani, A., Giannareli, S., Palaiou, S., . . . Katsaounou, P. (2018). Maternal smoking during pregnancy in Greece. *Tob. Prev. Cessation*, 4, p. A138. doi:10.18332/tpc/90411
- Dimitriadis, I. (2022, March). Artificial intelligence in the embryology. (E. Ltd., Ed.) *Reproductive biomedicine online*, 44(3), pp. 435-448. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.11.003>
- Eurostat. (2019). *Obesity Prevalence*. Retrieved from World Obesity Observatory: https://data.worldobesity.org/country/greece-80/#data_prevalence
- Ferris, L., de Vries, B., & Sweeting, A. (2022). Management of obesity in pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 62(5), pp. 623–625. doi:10.1111/ajo.13610
- Gangadi, M., Kalpourtzi, N., Gavana, M., Vantarakis, A., Chlouverakis, G., Hadjichristodoulou, C., . . . Karakatsani, A. (2021, September 11). Prevalence of

tobacco smoking and association with other unhealthy lifestyle risk factors in the general population of Greece: Results from the EMENO study. *Tobacco prevention & cessation*, 7(61). doi:10.18332/tpc/140242

- Gibbs, C., Wendt, A., Peter, S., & Hogue, C. (2012). The Impact of Early Age at First Childbirth on Maternal and Infant Health. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(1), pp. 259–284. doi:10.1111/j.1365-3016.2012.01290.x
- Gill, S., Broussard, C., Devine, O., Green, R., Rasmussen, S., & Reefhuis, J. (2012, July 23). Association between maternal age and birth defects of unknown etiology — United States, 1997–2007. *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, 94(12), pp. 1010–1018. doi:10.1002/bdra.23049
- Gorar, S. A. (2016). Is There a Tendency for Thrombosis in Gestational Diabetes Mellitus? *Journal of Laboratory Physicians*, 8(2), pp. 101–105. doi:10.4103/0974-2727.180790
- Gurunath, S., Vinekar, S., & Biliangady, R. (2018). Assisted Reproductive Techniques in a Patient with History of Venous Thromboembolism: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 11(2), pp. 193-197. doi:10.4103/jhrs.JHRS_58_17
- Havard, A., Chandran, J., & Oei, J. (2021). Tobacco use during pregnancy. *Addiction*, 117(6), pp. 1801–1810. doi:10.1111/add.15792
- Huissoud, C. C. (2009). Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, 101(4), pp. 755–761. doi:10.1160/TH08-06-0386
- Johnson Anna .B, B. B. (2023). *Hemorrhage*. StatPearls Publishing LLC.
- Katz, D., & Beilin, Y. (2015). Disorders of coagulation in pregnancy. *British Journal of Anaesthesia*, 115(S2), pp. ii75–ii88. doi:10.1093/bja/aev374
- Kintiraki, E., Papakatsika, S., Kotronis, G., Goulis, D., & Kotsis, V. (2015). Pregnancy-Induced hypertension. *HORMONES*, 14(2), pp. 211-223. doi:10.14310/horm.2002.1582
- Lockshin, M., Druzin, M., Goei, S., Qamar, T., Magid, M., Jovanovic, L., & Ferenc, M. (1985). Antibody to Cardiolipin as a Predictor of Fetal Distress or Death in Pregnant Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The New England journal of medicine*, 313(3), pp. 152–156. doi:10.1056/NEJM198507183130304
- Loncar, D., & Milovanovic, D. (2022, November 18). Thrombophilia and Pregnancy. doi:10.2478/sjecr-2020-0035
- Mann, L., Bateson, D., & Black, K. (2020, June 6). Teenage pregnancy. *Australian journal of general practice*, 49(6), pp. 310-316. doi:10.31128/AJGP-02-20-5224

- Micco, P. D. (2020). In vitro Fertilization Procedures with Embryo Transfer and Their Association with Thrombophilia, Thrombosis and Early Antithrombotic Treatments. (Dovepress, Ed.) *Journal of Blood Medicine*, pp. 185-190. Retrieved from <http://doi.org/10.2147/JBM.S248988>
- N. Sung, S. K. (2021, September 1). Reproductive outcomes of women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures are significantly improved with immunomodulatory treatment. (E. B.V., Ed.) *Journal of Reproductive Immunology*, p. 148. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103369>
- Nardin, M., Verdoia, M., Cao, D., Nardin, S., Kedhi, E., Galasso, G., . . . DeLuca, G. (2023). Platelets and the Atherosclerotic Process: An Overview of New Markers of Platelet Activation and Reactivity, and Their Implications in Primary and Secondary Prevention. (R. Klingenberg, Ed.) *Journal of Clinical Medicine*, 12(6074), 1-23. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/jcm12186074>
- Nath, N., Beltrano, W., Haynes, L., Dewey, D., & Bray, S. (2023, June). Long-Term Effects of Preterm Birth on Children's Brain Structure: An Analysis of the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *ENEURO*, 10(6), pp. 1-20. Retrieved from <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0196-22.2023>
- Noris Marina, G. M. (2023, Ιανουάριος). The complement alternative pathway and hemostasis. (J. W. Ltd., Ed.) *The Alternative Pathway or Amplification Loop of Complement*, 313(1), pp. 139-161. doi:10.1111/imr.13150
- Ohuma, E., Moller, A.-B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., . . . Moran, A. (2023, October 7). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 402, pp. 1261-1271. doi:10.1016/S0140-6736(23)00878-4
- Othman, M., & Pradhan, A. (2023). Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview. *Hemostasis and Thrombosis. Methods in Molecular Biology*, 2663, pp. 111–125. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3175-1_7
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014, Σεπτέμβριος-Οκτώβριος). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), pp. 515-523. doi:10.4103/0019-5049.144643
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 113(3), pp. 533–535. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.025
- PROSPER Investigators. (2015). Low-molecular-weight heparin to prevent postpartum venous thromboembolism: A pilot randomised placebo-controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(1), pp. 212-216. doi:10.1160/TH14-06-0485
- Quenby, S., Gallos, I., Dhillon-Smith, R., Podsek, M., Stephenson, M., Fisher, J., . . . Coomarasamy, A. (2021, May 1). Miscarriage matters: the epidemiological,

- physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*, 397, pp. 1658-1667. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
- Rahim Kanji, Y. X. (2021). Fibrinolysis in Platelet Thrombi. (H. C. Kwaan, Ed.) *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5135). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/ijms22105135>
- Raia-Barjat, T., Edebiri, O., & Ainle, F. (2022, March 7). Preeclampsia and Venous Thromboembolism: Pathophysiology and Potential Therapy. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 3. doi:10.3389/fcvm.2022.856923
- Ramanan, R., McFadyen, J., Perkins, A., & Tran, H. (2023). Congenital fibrinogen disorders: Strengthening genotype–phenotype correlations through novel genetic diagnostic tools. *British Journal of Haematology*, 203, pp. 355-368. doi:10.1111/bjh.19039
- Reichetzeder, C. (2021, July 6). Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75, pp. 1710–1722. doi:10.1038/s41430-021-00905-6
- Rey, E., Kahn, S., David, M., & Shrier, I. (2003, March 15). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*, 361(9361), pp. 901-908. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12771-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12771-7)
- Ronen J, S. S. (2018). Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Thorough Examination of a Harmful Obstetrical Syndrome and Its Counterparts. *Cureus*, 10(2). doi:10.7759/cureus.2164
- Sadler, J. (2008). Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 112(1), pp. 11-18. doi:10.1182/blood-2008-02-078170
- Samfireag, M., Potre, C., Potre, O., Tudor, R., Hoinoiu, T., & Anghel, A. (2022, May 23). Approach to Thrombophilia in Pregnancy—A Narrative Review. (M. Craina, & E. Bernad, Eds.) *Medicina*, 58(692). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/medicina58050692>
- Sang Yaqiu, R. M. (2021). Interplay between platelets and coagulation. (D. Huskens, Ed.) *Blood Reviews*, 46. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
- Satoshi, H. (2023, Σεπτέμβριος). Clinical Assessment of Primary Hemostasis: A Review. *Topics in Companion Animal Medicine*. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100818>
- Schapkaitz, E., Jacobson, B., & Libhaber, E. (2023). Pregnancy Related Venous Thromboembolism-Associated with HIV Infection and Antiretroviral Therapy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 49(4), pp. 355-363. doi:10.1055/s-0042-1754391
- Sennström, M., Rova, K., Hellgren, M., Hjertberg, R., Nord, E., Thurn, L., & Lindqvist, P. (2017). Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta*

- Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 96(9), pp. 1045–1052.
doi:10.1111/aogs.13147
- Sibai, B., How, H., & Stella, C. (2007, January). Thrombophilia in pregnancy: Whom to screen, when to treat. *OBG Management*, 19, pp. 50-64. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/298431812>
- Siennicka, A., Kłysz, M., Chełstowski, K., Tabacznik, A., Marcinowska, Z., Tarnowska, P., . . . Jastrzębska, M. (2020). Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors— A Pilot Study. (R. Cangemi, Ed.) *Biomed*, 2020. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2020/3192350>
- Step toe, P. C. (1978, August 12). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 2(8085). doi:10.1016/s0140-6736(78)92957-4
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh,, M., . . . Higgins, R. (2010, September). Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), pp. 443–456.
doi:10.1542/peds.2009-2959
- Subtil, S. F. (2020). Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 42(12), pp. 834–840. doi:10.1055/s-0040-1721350
- Sully, E., Biddlecom, A., Darroch, J., Riley, T., Ashford, L., Lince-Deroche, N., . . . Murro, R. (2020, July). *Adding It Up: Investing in Sexual and Reproductive Health 2019*.
doi:10.1363/2020.31593
- Thita Chiasakul, B. D. (2023). Artificial intelligence in the prediction of venousthromboembolism: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Haematol.*, 111, 951–962. doi:10.1111/ejh.14110
- Tsikouras, P., Deftereou, T., Anthoulaki, X., Bothou, A., Chalkidou, A., Christoforidou, A., . . . Galazios, G. (2019). Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management. *Embolc Diseases - Evolving Diagnostic and Management Approaches*.
doi:http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85005
- van Eekelen, R. v. (2019, July 8). IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Human reproduction*, 34(7), pp. 1249-1259. doi:10.1093/humrep/dez072
- Vlachou, F., Iakovou, D., Daru, J., Khan, R., Pepas, L., Quenby, S., & Iliodromiti, S. (2024, February 9). Fetal loss and long-term maternal morbidity and mortality: A systematic review and metaanalysis. (S. Stock, Ed.) *PLoS Medicine*, 21(2). Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004342>
- von Schmidt auf Altenstadt, J., Hukkelhoven, C., van Roosmalen, J., & Bloemenkamp, K. (2013). Pre-Eclampsia Increases the Risk of Postpartum Haemorrhage: A

Nationwide Cohort Study in The Netherlands. *Plos One*, 8(12).
doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081959>

von Wolff, M. (2019). The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(1), pp. 35-45.
doi:10.1016/j.beem.2018.10.005

Yoon, H.-J. (2019). Coagulation abnormalities and bleeding in pregnancy: an anesthesiologist's perspective. *Anesth Pain Med*, 14(4), 371-379. Retrieved from <https://doi.org/10.17085/apm.2019.14.4.371>

Zhang, J. J.-B. (2016). Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(1).
doi:10.1016/j.ajog.2015.08.009

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1: Κατηγορίες πρόωρων τοκετών. Πηγή: https://www.clinicbarcelona.org/en/assistance/diseases/prematurity	2
Εικόνα 2: Εθνικά ποσοστά πρόωρων γεννήσεων κατά εκτίμηση το 2020. Πηγή: (Ohuma, et al., 2023)	3
Εικόνα 3: Διάγραμμα απεικόνισης ποσοστού υπέρβαρου πληθυσμού στην Ελλάδα. Πηγή: Eurostat 2019	7
Εικόνα 4: Συνέπειες του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη. Πηγή: (Havard, Chandran, & Oei, 2021)	9
Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας της θρομβοποίησης.	12
Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των αιμοπεταλίων. (A) Ανενεργά αιμοπετάλια και (B) ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Πηγή: (Satoshi, 2023)	14
Εικόνα 7: Εξωκυτταρική δομή αιμοπεταλίων. Πηγή: (Satoshi, 2023)	16
Εικόνα 8: Σχηματική περίληψη του αιμοστατικού μηχανισμού. Πηγή: (Noris Marina, 2023)	18
Εικόνα 9: Τα στάδια της πρωτογενής αιμόστασης, όπου στην Α. απεικονίζεται η προσκόλληση, στην Β. έχουμε την ενεργοποίηση και στην C. έχουμε την συσώρευση των αιμοπεταλίων. Πηγή: (Satoshi, 2023).....	20
Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση της δευτερογενής αιμόστασης. Πηγή: (Noris Marina, 2023)	21
Εικόνα 11: Ταξινόμηση των κληρονομικών διαταραχών της ινωδόλυσης. Πηγή: (Ramanan, McFadyen, Perkins, & Tran, 2023)	28
Εικόνα 12: Υπερπηκτικότητα στην κύηση. Πηγή: (Othman & Pradhan , 2023).....	33
Εικόνα 13: Η παθογένεια της προεκλαμψίας. Οι περιβαλλοντικοί, οι γενετικοί και επιγενετικοί, οι ανοσολογικοί, οι μητρικοί και μαιευτικοί παράγοντες επιδρούν στην ανάπτυξη του μη φυσιολογικού πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο. Η ισχαιμία του πλακούντα οδηγεί στην απελευθέρωση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων, των αγγειοδραστικών παραγόντων, της φλεγμονώδους απόκρισης και της ενεργοποίησης της πήξης που ευθύνονται για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη δυσλειτουργία των μητρικών οργάνων. Πηγή: (Raia-Barjat, Edebiri, & Ainle, 2022).....	39
Εικόνα 14: Οι κυτταρικοί και οι μοριακοί μηχανισμοί της δράσης του aPL στην παθοφυσιολογία του OAPS. Το aPL επηρεάζει διαφορετικές κυτταρικές διεργασίες από την εμφύτευση βλαστοκύστης στον βλεννογόνο της μήτρας έως τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των τροφοβλαστών και, τελικά, την εξασθένιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης λόγω αντιαγγειογενετικής και προθρομβωτικής ενεργοποίησης. Το aPL προκαλεί φλεγμονή μέσω TLR4/MyD88 (1) σε τροφοβλάστες και ενδοθήλια και κύτταρα του ανοσοποιητικού. Η εναπόθεση συστατικού συμπληρώματος (2) στο ενδοθήλιο και στους τροφοβλάστες οδηγεί τη φλεγμονή και το σχηματισμό MAC, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση των τροφοβλαστών παράγεται επίσης όταν τα αντισώματα aPT εκθέτουν το PS στην εξωτερική κυτταρική μεμβράνη τροφοβλάστη (3). Απενεργοποίηση του eNOS και δυσλειτουργία στην παραγωγή ROS παρατηρούνται όταν ο υποδοχέας ApoE2 δεσμεύεται στο σύμπλεγμα aβGPI-βGPI (4). Η διαταραχή των τροφοβλαστών επηρεάζει επίσης τη δραστηριότητα της NK που είναι αποφασιστικής σημασίας για την εμφύτευση εμβρύου (5). Το aPL στα αγγεία του αυλού των πλακουντικών αρτηριών και φλεβών έχει πλειοτροπικές δράσεις: επαγωγή προσκόλλησης λευκοκυττάρων (6) σε φλεγμονώδες αγγειακό σύστημα που οδηγεί τη διήθηση ουδετερόφιλων (7) μέσα στο decidua και το σχηματισμό NET ως απόκριση στην παραγωγή ROS (8). Αυτοί οι μηχανισμοί ενισχύουν συνολικά τη θρομβοφλεγμονή με την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης που ξεκινά από το TF (9). Πηγή: (Alijotas-Reig, 2022)	44

Εικόνα 15: Βιοψία ήπατος από ασθενή με οξύ λιπώδες ήπαρ. Η μωβ κυλίδες απεικονίζουν τους πυρήνες των ηπατικών κυττάρων, ενώ το λευκό περιβάλλον γύρω από τους πυρήνες απεικονίζει τα σταγονίδια λιπιδίων (στεάτωση). Πηγή: (Ronen J, 2018)	48
Εικόνα 16: Η παθογένεια της ιδιοπαθούς TTP που προκαλείται από την ανεπάρκεια ADAMTS13. Το πολυμερικό VWF προσκολλάται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή στον συνδετικό ιστό που εκτίθεται στο τοίχωμα των αγγείων. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο VWF μέσω της επιφανειακής γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων GPIb. Σε φυσιολογικές συνθήκες το VWF τεντώνεται και διασπάται από το ADAMTS13, περιορίζοντας την ανάπτυξη του θρόμβου. Εάν το ADAMTS13 απουσιάζει, η εξαρτώμενη από το VWF συσσώρευση αιμοπεταλίων συνεχίζεται, προκαλώντας τελικά μικροαγγειακή θρόμβωση και TTP. Πηγή: (Sadler, 2008)	52
Εικόνα 17: Οι αναλυτές της θρομβοελαστογραφίας (TEG) και της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM). Πηγή: (Bernard, 2011).....	66
Εικόνα 18: Αρχή λειτουργίας του TEG (A) και του ROTEM (B). Στο TEG, το κύπελλο με το δείγμα αίματος περιστρέφεται, ενώ ο πυρός είναι σταθερός. Στο ROTEM, το κύπελλο είναι σταθερό, ενώ ο πείρος περιστρέφεται. Οι αλλαγές στη ροπή ανιχνεύονται ηλεκτρομηχανικά στο TEG και οπτικά στο ROTEM. Το απεικονιζόμενο διάγραμμα C προέρχεται ύστερα από την επεξεργασία των δεδομένων στον υπολογιστή. Πηγή: (Bolliger, 2012)	67
Εικόνα 19: Σχηματική παρουσίαση του συστήματος PFA-100. Ο χρόνος, που απαιτείται για να σχηματιστεί ένας θρόμβος αιμοπεταλίων, που αποφράσσει το άνοιγμα, το οποίο αποτελείται από μια μεμβράνη επικαλυμμένη με κολλαγόνο/επινεφρίνη (COL/EPI) ή κολλαγόνο/ADP (COL/ADP), προσδιορίζεται και αναφέρεται ως χρόνος κλεισίματος (CT) σε δευτερόλεπτα. Πηγή: (Berg, 2016)	70
Εικόνα 20: Πρωτόκολλο της εξωσωματική γονιμοποίηση σε φυσικό εμμηνορροϊκό κύκλο. Πηγή: (von Wolff, 2019).....	77