



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διευθύντρια: κα. Καλανταρίδου Σοφία

«ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IVF»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Γκαντσέβα – Πατσούρα Σύλβιας*

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»
Καθηγήτρια: κα Καλανταρίδου Σοφία**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικών»

«ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IVF»

*Μεταπτυχιακή εργασία
Γκαντσέβα – Πατσούρα Σύλβιας*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια: κα. Καλανταρίδου Σοφία

ΑΘΗΝΑ 2018

Αφιερώνεται στην οικογένειά μου...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	16
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	19
4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	20
5. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ	22
Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης	23
6. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	26
7. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ	31
Τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης	35
1.1 Διέγερση ωοθηκών	35
1.2 Σπερματέγχυση	37
1.3 Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization - IVF)	40
1.4 Μικρογονιμοποίηση (IntraCytoplasmic Sperm Injection - ICSI)	42
1.5 Μη συμβατικές μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής	47
1.6 Κρυοσυντήρηση ωαρίων και εμβρύων	49
1.7 Δωρεά ωαρίων ή εμβρύων και «δανεισμός» μήτρας	50
1.8 Επιλογή φύλου – Προεμφυτευτική διάγνωση	53
ΣΚΟΠΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	57
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61
Περιγεννητική έκβαση νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση	63
Πολύδυμες κύσεις	65
Συγγενείς ανωμαλίες	67
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	68
Επιγενετικά σφάλματα	76
Μεταβολικό Σύνδρομο σε νεογνά μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση	81
Ενδοκρινολογικό προφίλ	85
Αρτηριακή Υπέρταση	86
Πρώιμη αδρεναρχή	86
Αύξηση	87
Νοσηρότητα	88

Καρκίνος.....	88
Ψυχοσωματική εξέλιξη-Απώτερα προβλήματα.....	90
Γνωστική ανάπτυξη	92
Κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη	93
Μαθησιακές Δυσκολίες.....	95
Αυτισμός.....	97
Νομικό πλαίσιο της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	99
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	101
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	105
SUMMARY	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	109

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Διευθύντρια της Γ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής, Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Νικόλαο Παπαντωνίου, Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τέως Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κ. Σαλαμαλέκη Εμμανουήλ, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τον κ. Δημήτριο Κασσάνο, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας και τον κ. Χαράλαμπο Χρέλια, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερος τον κ. Ιωάννη Γραμματικάκη, Επιμελητή Α΄ της Γ΄ Μαιευτικής- Γυναικολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγησή του, καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου και κατά τη συγγραφή και διόρθωση του κειμένου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΓΚΑΝΤΣΕΒΑ-ΠΑΤΣΟΥΡΑ

ΟΝΟΜΑ: ΣΥΛΒΙΑ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: ΜΗΤΡΟΦΑΝ

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ: ΒΕΝΕΤΑ

ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 20/06/1966

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: ΦΑΡΜΑΚΙΔΟΥ 30-ΚΕΡΑΤΣΙΝΙ-ΤΚ 18757-ΠΕΙΡΑΙΑΣ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 210 4926466 / 6944340426

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΙΑΤΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ: ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

e-mail: slv.gancheva@hotmail.gr

Σπουδές και Προϋπηρεσία

1986 – 1987: ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ – ΣΟΦΙΑ – ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ, ΠΡΩΤΟ ΕΤΟΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

1987 – 1992: ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΦΟΙΤΗΣΗΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ – ΠΕΤΡΟΥΠΟΛΗ – ΡΩΣΙΑ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ. ΑΠΟΚΤΗΣΗ
ΤΙΤΛΟΥ ΣΠΟΥΔΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

1992-1996: ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ 4^ο ΓΕΝΙΚΟ ΚΡΑΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΣΟΦΙΑΣ ΩΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 1999: ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΣΠΟΥΔΩΝ DIPLOMA ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΑΠΟ ΔΙ.ΚΑ.ΤΣΑ. ΜΕ ΑΡΙΘΜΟ ΠΡΑΞΗΣ 10/76/1999

ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 1999: ΕΡΓΑΣΙΑ ΩΣ ΓΕΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ «ΠΑΝΑΓΙΑ».

1999-2003: ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟ Π.Γ.ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ
«ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» 2^Ο ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΤΟΜΕΑ.

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2003: ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ “ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ”

2004 – 2007: ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ – ΣΤΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ
«ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ» ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Ιούλιος 2007-Ιούλιος 2008: Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΤΤΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ – ΜΕΝΝ, ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

Σεπτέμβριος 2008 –Σεπτέμβριος 2009: ΙΑΚ ΑΓΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ – ΚΥ
ΠΕΡΙΣΤΕΡΙΟΥ – ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ – ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ – εφημερίες
ΜΕΝΝ

Οκτώβριος 2009 - Ιούνιος 2011: ΜΕΝΝ ΙΑΣΩ – ΩΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ

Ιούνιος 2011 έως τώρα: ΓΚΝ ΝΙΚΑΙΑΣ Νεογνολογικό Τμήμα-ως Επιμελήτρια Β

2015: Επιμελήτρια Α

2016: Μονιμοποίηση ΕΣΥ

Εργασίες - Παρουσιάσεις

- ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
Αυλωνίτης Σπύρος, Χαιρέτης Μανούσος, Πιππίδη Ελένη, Αγγελέσκου Σιμόνα,
Γκαντσέβα Σύλβια, Κοντοπόδη Ειρήνη.
- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΙΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ
ΝΕΑΝΙΚΟΥ ΣΑΚΧΑΡΟΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ (IDDM)
Καραβανάκη Κυριακή, Τσόκα Ελένη, Πιππίδου Ελένη, Μπρισιμιτζή Μαρία,
Γκαντσέβα Σύλβια, Μαυρικού Μαρία, Μανιάτη Μαρία.
- ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΜΕΝΩΝ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΒΡΕΦΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Δημητρίου Αικατερίνη, Πιππίδη Ελένη, Γκαντσέβα Σύλβια. Τερζίδης Αγάπιος,
Καραβανάκη Κυριακή, Διβόλη Ανδριανή.
- ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΘΗΚΑΝ
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ (ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ)
Γιαμούρης Εμμανουήλ, Διβόλη Ανδριανή, Γκαντσέβα Σύλβια, Μπρισιμιτζή Μαρία,
Τραγόμαλου Ελένη, Τερζίδης Αγης, Δημητρίου Αικατερίνη, Αυλωνίτης Σπύρος.
- Η ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΡΦΥΡΑΣ HENOCCHUNLEIN
Αυλωνίτης Σπύρος, Χαιρέτης Μανούσος, Γκαντσέβα Σύλβια, Αγγελέσκου Σιμόνα,
Διβόλη Ανδριανή, Χαλιώτης Φώτης, Δεληγεώργης Δημήτριος.
- ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ
ΜΕ ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΙΔΙΑΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΗΣ, 2007
Γκαντσεβα Σύλβια, Λίωσης Γεώργιος.
- ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΗΝ 3Η ΔΙΑΚΛΙΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ Γ- ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ Γ-
ΜΑΥΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΑΤΤΙΚΟΝ» ΜΕ ΘΕΜΑ «Η
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΗΜΕΡΑ»,2007.
- ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΤΗΝ
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ, 20ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ,
2008.

Τσεκούρα Ε., Λάπα Ε., Ντινόπουλος Α., Γκαντσεβέβα Σ., Δασκαλάκη Α., Νικολαΐδου-Καρπαθίου Π.

▪ NEONATAL CEREBRAL INFARCTION: CASE PRESENTATION AND REVIEW OF LITERATURE 3TH EUROPEDIATRICS, ISTAMBUL, TURKEY, 2008

Tsekoura E., Lapa E., Dinopoulos A., Gantseva S., Nikolaidou-Karpathiou P.

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 2Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΑΤΤΙΚΟΝ». ΜΕ ΘΕΜΑ: «ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΘΗΛΑΣΜΟΥ», 2008

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΗΝ 4Η ΔΙΑΚΛΙΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ-Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ ΜΕ ΘΕΜΑ «Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ», 2008

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 3^Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ-Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ «ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΘΗΛΑΣΜΟΥ» ΚΑΙ «Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ», 2009

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 4^Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ, 2010

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 5^Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ, 2011

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 6^Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ, 2012

▪ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΜΕΘΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ-ΠΟΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΣΟΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ (ΙΘΠ) (E-POSTER) 16ΟΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2012

Σώκου Ρ., Σπανού Σ., Βαρχαλαμα Β., Παναγιωτουνάκου Π., Γκαντσεβέβα Σ., Ισιδώρου Μ., Λαμπαδαρίδης

▪ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΥΚΝΟΚΥΤΤΩΣΗ. ΕΝΑΣ ΣΠΑΝΙΟΣ ΤΥΠΟΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ (E-POSTER) 4ΟΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ, 2013

Μ. Παπαδοπούλου, Σ. Γκάντσεβα, Ρ. Σώκου, Σ. Γαλανού, Μ. Λαμπρίδου, Ε. Μανιουδάκη, Α. Σταμουλακάτου, Ι. Λαμπαδαρίδη

▪ ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 7^Ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ, 2013

▪ NEONATAL PYKNOCYTOSIS. A RARE FORM OF HEMOLYTIC ANEMIA (E-POSTER) 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON CLINICAL NEONATOLOGY- TORINO, ITALY, 2013

Μ. Papadopoulou, S. Galanou, S. Gancheva, R. Sokoy, M. Lambridou, E. Manioudaki, A. Stamoulakatou, I. Lambadaridis

- ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 8^ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ'ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ'ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ, 2014
- ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΔΙΔΥΜΟ-ΟΡΧΙΤΙΔΑΣ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ(E-POSTER) 5ΟΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ,2014
Α.Κωνσταντινίδη, Π.Μπισκίνη, ΜΘεοδωράκη, Ε.Μόσχαρη, Σ.Γκάντσεβα, Α.Ουσταμπασίδης, Ι.Λαμπαδαρίδης
- NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME IN A PRETERM NEONATE WITH METABOLITIC ACIDOSIS AND HYPOTHERMIA AT BIRTH AND DURING TRANSORT TO TERTIARY NICU (E-POSTER) 4THINTERNATIONAL CONGRESS OFF UENPS, ATHENS, GREECE, 2014
S.Gancheva-Patsoura, P.Triandafillidou, M.Theodoraki, M.Papadopoulou, I.Lambadaridis
- ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 9^ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΤΗΣ Γ'ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ-Γ'ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΟΝ 2015
- LATE-ONESET NEONATAL SEPSIS DUE TO CEDECEA LAPAGEI, (E=POSTER) 7-th EUROPAEDIATRICS , FLORENCE, 2015
P.Biskini, M.Papadopoulou, S.Galanou, S.Gancheva,K.Agrogianni,V.Falaina,M.Theododraki
- NEONATAL MORTALITY RATE: A 14 YEARS RETROSPECTIVE ANALYSIS (E-POSTER)- 12-thWORTH CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE, MADRID, SPAINE 2015
M.Papadopoulou, X.Agrogianni, P.Biaskini, S.Gancheva, S.Galanou,M.Theodoraki,A.Karkani
- ΣΗΨΑΙΜΙΑ ΑΠΟ OCHROBACTRUM ANTHROPI ΣΕ ΟΨΙΜΟ ΠΡΩΩΡΟ ΝΕΟΓΝΟ
- 6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ (E-POSTER)
Σ.Γκάντσεβα,Ε.Ισαακίδου,Μ.Παπαδοπούλου,Β.Φαλαίνα,Π.Κάρλε,Δ.ΑΑντίουχορς,Μ.Θεοδωράκη
- ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΩΩΡΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΠΡΟΣ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΚΕΝΤΡΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ 6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ (E-POSTER)
Σ.Γκάντσεβα,Π.Τριανταφυλλίδου,Μ.Παπαδοπούλου,Ε.Ισαακίδου,Μ.Γαρυφάλου,Μ.Θεοδωράκη
- USE OF SNS:THE EXPERIENCE OF A NICU (E-POSTER) ,ATHENS-ELACTA 2016
GantsevaSylvia,TriandafyllidoyPinelopi,PapadopoulouMagda,MiskiniPanagiota,Theodoraki
- ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΟ 10-ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ Γ'ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ Γ'ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ 2016
- USE OF SNS: THE EXPERIENCE OF A NICU (e-poster) 1-st WORLD CONGRESS MATERNAL, FETAL,NEONATAL MEDICINE –LONDON2017

S.Gkantseva-Patsoura, P.yriandafyllidou, M.rPapadopoulou, R.Theofanopoulos, M.Theodoraki.

▪ 22-INTERNATIONAL CONFERENCE OF A.P.P.A.C.- ATHENS,2017 Symposium “STRENGTHS&WEAKNESSES IN PERINATAL CARE”- (Oral presentation) – TO BE PRETERM, TO HAVE PRETERM

▪ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟΥ ΤΟΥ ΠΓΝ ΝΙΚΑΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2012-2016- (e-poster) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής – 2017 Γκάντσεβα Σ., Παπαδοπούλου Μ., Τριανταφυλλίδου Π., Θεοδωράκη Μ.

▪ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΡΡΕΟΥΝ ΑΠΟ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΩΤΙ- ΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΤΩΝ ΓΟΝΕΩΝ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ - Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΙΑΣ ΜΕΝΝ(e-poster)) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής – 2017 Παπαδοπούλου Μ., Καρκάνη Α., Γκάντσεβα Σ., Θεοδωράκη

▪ ΧΡΗΣΗ SNS - Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΙΑΣ ΜΕΝΝ (e-poster) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Περιγεννητικής Ιατρικής – 2017 Γκάντσεβα Σ., Τριανταφυλλίδου Π., Παπαδοπούλου Μ.Θεοδωράκη

▪ HYPERECHOGENICITY OF THE LENTICULOSTRIATE ARTERIES: INCIDENSE AND CLINICAL IMPACT IN A TERTIARY NICU (ORAL PRESENTATION), 2JENS – VENICE – 2017

P.TRIANAPHYLLIDOU, M.PAPADOPOULOU, S.GKANTSEVA-PATSOURA,F.KOKKORI, L.VARHALAMA, M.THEODORAKI, A.GOUNARIS

▪ EVALUATING MATERNAL CLOSSENESS AND SEPARATION IN NICU. GUIDELINES FOR THE CREATION OF PERINATAL CENTERS (e-poster), 2-JENS – Venice 2017

Karkani; K. Kwnstadinidi; M. Theodoraki; S. Gancheva; M. Papadopoulou General Hospital of Nikaia

▪ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑ ΦΑΚΟΕΙΔΟΡΑΒΔΩΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ – ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΤΗ ΜΕΝΝ Σύλβια Γκάντσεβα, Πηνελόπη Τριανταφυλλίδου, Μαγδαληνή Παπαδοπούλου, Μαρίνα Παπαδάκη, Ευαγγελία Ταβουλάρη, Φαίδρα Βαρχαλαμά, Μάρθα Θεοδωράκη, Αντώνης Γούναρης -7-ο Πανελλήνιο συνέδριο νεογνολογίας 2018(-ελεύθερη ανακοίνωση)

▪ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Σύλβια Γκάντσεβα, Γεωργία Καραβάνα, Παναγιώτης Αναγνωστόπουλος, Σταύρος Παπαδάκης, Χριστίνα Φαϊτάκη, Μάρθα Θεοδωράκη-7-ο Πανελλήνιο συνέδριο νεογνολογίας 2018(e-poster)

▪ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΨΕΥΔΟΥΠΟΑΛΛΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ – ΣΥΣΥΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

Σύλβια Γκάντσεβα-Πατσούρα, Βασιλική Φαλαίνα, Μάρθα Θεοδωράκη,(E-POSTER),56-ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, ΧΑΛΚΙΔΙΚΗ,2018

▪ NEONATE WITH EPIDERMPOLYSIS BULLOSA-PYLORIC ATRESIA CAUSED BY MUTATION IN PLECTIN GENE (CASE REPORT),(e-poster),XXVI ECPM-SaintPetersburg2018

S.GkantsevaPatsoura,M.Papadopoulou,V.Falaina,G.Karavana,K.Koulopoulou,M.Valari,M.Theodoraki

- EXPLORING STRESS IN MOTHERS WITH PREMATURE INFANTS HOSPITALISED IN NICU,(e-poster), XXVI ECPM-Saint Petersburg 2018
A.Karkani,M.Theodoraki,S.Gkantseva,K.Lampropoulou,M.Papadopoulou

Ξενόγλωσσες περιλήψεις

- E.Tsekoura, E.Lapa, A.Dinopoulos, S.Gantseva,P.Nikolaidou-Karpathiou.Neonatal cerebral infarction:case presentation and review of literature Acta Paediatrica vol 97 June 2008 suppl 459
- M.Papadopoulou, S.Galanou, S.Gancheva, R.Sokou, M.Lambridou,E.Manioudaki, A.Stamoulakatou, I.Lambadaridis Neonatal pyknocytosis. A rare form of hemolytic anemia, Early Human Development, Volum 89, 2013
- Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2017;6(2):e060248 doi: 10.7363/060248 EVALUATING MATERNAL CLOSENESS AND SEPARATION IN NICU. GUIDELINES FOR THE CREATION OF PERINATAL CENTERS-A. Karkani, K. Konstadinidi, M. Theodoraki, S. Gancheva, M. Papadopoulou
- Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2017;6(2):e060237 doi: 10.7363/060237HYPERECHOGENICITY OF THE LENTICULOSTRIATE ARTERIES: INCIDENCE AND CLINICAL IMPACT IN A TERTIARY NICUP. Triantafyllidou1, M. Papadopoulou1, S. Gantseva-Patsoura1, F. Kokkori1, E. Varxalama1, M. Theodoraki1, A. Gounaris2.

Κοινωνική Προσφορά

- ΟΜΙΛΙΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΜΟΡΦΩΤΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ «ΠΡΩΤΕΣ ΒΟΗΘΕΙΕΣ ΣΤΟ ΣΧΟΛΙΚΟ ΧΩΡΟ» ΣΤΟ ΠΟΛΙΤΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΜΕΛΙΝΑ ΜΕΡΚΟΥΡΗ ΤΟΥ ΔΗΜΟΥ ΚΕΡΑΤΣΙΝΙΟΥ – ΜΑΡΤΙΟΣ 2009 ΜΕ ΘΕΜΑ «ΤΑ ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΗ ΠΑΙΔΙΚΗ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ».
- ΟΜΙΛΙΑ « ΜΗΤΡΙΚΟ ΓΑΛΑ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ» ΣΤΟ ΓΚΝ ΝΙΚΑΙΑΣ ΤΗΝ ΠΑΝΚΟΣΜΙΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΜΕ ΘΕΜΑ «ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ : ΝΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ» - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2014.

Παρακολούθηση Διεθνών Συνεδρίων - Σεμιναρίων

CERTIFICATES – 105

International:

- IPOKRATES “Update in neonatology 2010”
- 3th Symposium Hellenic-Turkish Days of Neonatology-2013

- 5th Maria Delivoria Papadopoulos Symposium “Chorioamnionitis impact on mother and child”
- Maternal and Infant Nutrition: The First 1000 days in a moment of Crisis – European Scientific Meeting
- XXIV European Congress Perinatal Medicine – Athens 2014
- 4th International Congress of UENPS – Florence-2014
- 16-o Διεθνές Συμπόσιο Περιγεννητικής Ιατρικής - Κύπρου-2015
- 6-th International congress of UEMPS – Valencia – Spain-2016
- 1-st World Congress on Maternal, Fetal, Neonatal Medicine – London 2017
- 2-nd JENS – Venice 2017

Λοιπές πληροφορίες

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ: ΒΟΥΛΓΑΡΙΚΑ, ΡΩΣΙΚΑ, ΑΓΓΛΙΚΑ

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ: ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ WINDOWS. MICROSOFT OFFICE (word-excel-power point).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα από τα πιο σημαντικά φαινόμενα της ζωής είναι η αναπαραγωγή. Η αμφιγονική αναπαραγωγή, στην οποία είναι απαραίτητη η ύπαρξη δύο φύλων, είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των πιο εξελιγμένων βιολογικά οργανισμών [1]. Η αναπαραγωγή του ανθρώπου εκτός από την θεμελιακή σημασία της για τη διατήρηση και την εξέλιξη του είδους, περιλαμβάνει ποικίλες προεκτάσεις, κοινωνικές, ηθικές, φιλοσοφικές, νομικές κ.λ.π.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η φυσική διεργασία της αναπαραγωγής γίνεται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Όταν όμως ο σκοπός αυτός δεν επιτυγχάνεται, συνήθως προκαλεί μια σειρά προβλημάτων τόσο στο ζευγάρι όσο και στον κοινωνικό του περίγυρο. Τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των ανθρώπων που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας φαίνεται ότι έχει αυξηθεί και από πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν δημοσιευθεί μελέτες που δείχνουν την πτώση της γονιμότητας του σπέρματος στον άνδρα.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι μέθοδοι για τη θεραπεία της υπογονιμότητας του ανθρώπου άρχισαν να εφαρμόζονται συστηματικά. Ορόσημο αποτέλεσε η γέννηση βρέφους μετά από γονιμοποίηση που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο εμβρυολογίας. Μεγάλο επίτευγμα που εκτός από το επιστημονικό ενδιαφέρον, έδωσε μεγάλες πολλές ελπίδες στα υπογόνιμα ζευγάρια. Χάρης στην προσπάθεια των ειδικών οι μέθοδοι της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξελίσσονται συνεχώς και σήμερα με τις σύγχρονες τεχνικές της μικροχειρουργικής του ωαρίου, ακόμη και οι πιο σοβαρές περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας αντιμετωπίζονται με επιτυχία.

Η πλειοψηφία των ανθρώπων θεωρεί την αναπαραγωγή ως ένα θεμελιώδες ανθρώπινο δικαίωμα [2]. Πράγματι, σύμφωνα με το άρθρο 16.1 του Καταστατικού Χάρτη των Ηνωμένων Εθνών, περί ανθρωπίνων δικαιωμάτων, αναγνωρίζεται ότι: «όλοι, άνδρες και γυναίκες της ώριμης ηλικίας, χωρίς φυλετικούς, εθνικούς ή θρησκευτικούς περιορισμούς, διατηρούν το δικαίωμα του γάμου και της δημιουργίας οικογένειας».

Έχουν επίσης εκφραστεί ανησυχίες ότι, μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση, μπορεί να γεννηθούν παιδιά με συγγενείς διαμαρτίες ή ότι η διάδοση των νέων μεθόδων θα μπορούσε να επιδεινώσει το πληθυσμιακό πρόβλημα που υφίσταται ήδη σε παγκόσμια κλίμακα και που, σε ορισμένα μέρη του κόσμου, είναι ιδιαίτερα οξυμένο. Είναι επίσης

απαραίτητο να αναφέρουμε ότι η εφαρμογή των νεότερων μεθόδων που υπήρξαν αποτέλεσμα των ραγδαίων εξελίξεων τελευταία στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με επίκεντρο την Εξωσωματική Γονιμοποίηση, καθιστά οπωσδήποτε όλο και περισσότερο επιτακτική την ανάγκη αναθεώρησης της ηθικής και νομικής υπόστασης των ζητημάτων που αναφύονται.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρόοδος που σημειώθηκε στη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών στο χώρο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ουσιαστικά στηρίζεται στις γνώσεις που είχαν αποκτηθεί στις αρχές του αιώνα, οπότε είχε μελετηθεί εμβριθέστερα και είχε κατανοηθεί καλύτερα ο εμμηνορρυσιακός κύκλος των θηλαστικών.

Στην αποικιακή Αμερική, τα παιδιά ήταν απαραίτητα για την ανάπτυξη των αποικιών και, ακόμη περισσότερο, για την οικονομική επιβίωση [3]. Η ατεκνία θεωρείτο αποτέλεσμα των αμαρτιών μιας γυναίκας και η προσπάθεια και μόνο για «θεραπεία» της στειρότητας εκλαμβάνονταν ως περιφρόνηση προς το θέλημα του Θεού. Όσους ήταν κατ' επιλογή άτεκνοι τους έλεγαν «φυγόπονους», γιατί δεν συνεισέφεραν στην οικονομική σταθερότητα και ευημερία της κοινότητας. Ωστόσο, υπογονιμότητα δεν σήμαινε ότι το ζευγάρι θα ήταν άτεκνο ή ότι θα απομακρυνόταν από την κοινότητα. Τα περισσότερα ζευγάρια έπαιρναν παιδιά συγγενών ή «υιοθετούσαν» παιδιά των αδερφών τους ως βιολογικούς κληρονόμους, ενώ οι φυσικοί γονείς διατηρούσαν επαφή με τα παιδιά τους.

Πολιτισμικές αλλαγές κατά το 18ο αιώνα επηρέασαν την οικογενειακή ζωή και τα δεδομένα για το σχηματισμό της οικογένειας, απομακρύνοντας τις αμερικανικές οικογένειες από την κοινωνία της κοινότητας και δημιουργώντας μια κοινωνία οικογενειακών μονάδων (παντρεμένα ζευγάρια και οι απόγονοι τους). Πριν από τη βιομηχανική επανάσταση του 19ου αιώνα, η αξία των παιδιών περιοριζόταν κυρίως στην οικονομική χρησιμότητα τους. Με τη θέσπιση νόμων για την εκμετάλλευση ανηλίκων, πραγματοποιήθηκε μια μνημειώδης κοινωνική αλλαγή, τα παιδιά έπαψαν να αποτελούν εργατικό δυναμικό και εκτιμήθηκαν για συναισθηματικούς λόγους,

για τη συντροφικότητα και την ενεργητικότητα που προσέφεραν. Έτσι, έγιναν λειτουργικός άχρηστα, αλλά συναισθηματικώς ανεκτίμητα.

Ο Griel σημειώνει ότι αυτή η αλλαγή στις αξίες εξηγεί πιθανότατα τη διαφορετική σημασία που έχουν τα παιδιά για τους άνδρες και τις γυναίκες. Ανέκαθεν οι άνδρες επένδυναν στην απόκτηση παιδιών (κυρίως αγοριών), καλύπτοντας την ανάγκη τους για έναν πρακτικό και πνευματικό κληρονόμο [4]. Τα παιδιά, όπως και οι σύζυγοι, αποτελούσαν την «κινητή περιουσία» των ανδρών. Με τη βιομηχανική επανάσταση, τα παιδιά έπαψαν να είναι μια οικονομική επένδυση και απέκτησαν αξία ως συναισθηματική επένδυση, προσφέροντας ζεστασιά και τρυφερότητα, τομέας που τυπικά ανήκε στις γυναίκες. Αυτή η αλλαγή αξιών είναι, σύμφωνα με τον Griel, η αιτία της διαφορετικής αντιμετώπισης των παιδιών από τους άνδρες.

Από τη δεκαετία του 1960 και μετά, πολλές από αυτές τις γνώσεις επιβεβαιώθηκαν με τη χρησιμοποίηση κατά αρχήν διαφόρων φαρμάκων για τη διέγερση των ωοθηκών. Παράλληλα, βελτιώθηκε η εφαρμογή της λαπαροσκόπησης με καλύτερα και ασφαλέστερα αποτελέσματα. Ο συνδυασμός αυτών των θεραπευτικών μεθόδων και τεχνικών, σε συνδυασμό με την ενδομήτρια μεταφορά εμβρύων, οδήγησε τελικά στην εισαγωγή και την καθιέρωση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης ως μεθόδου αντιμετώπισης της στειρότητας και υπογονιμότητας σε συγκεκριμένες κατηγορίες ζευγαριών.

Οι αρχικές παρατηρήσεις της ερευνητικής ομάδας του Pincus, σχετικά με την κατανόηση της διαδικασίας της ανθρώπινης αναπαραγωγής, είχαν καταλυτική επίδραση για τις εξελίξεις που επακολούθησαν και που αναφέρονται στον τρόπο ωρίμανσης και στη γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro*.

Μέχρι και τη δεκαετία του 1960 η όλη διαδικασία της γονιμοποίησης περιβαλλόταν από ένα "πέπλο μυστηρίου". Η ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων (sperm capacitation) θεωρούνταν απαραίτητη προϋπόθεση για τη γονιμοποίηση και αυτό πίστευαν ότι θα μπορούσε να συμβεί μόνο στη μήτρα ή τις σάλπιγγες. Η άποψη αυτή αποτελούσε μία ακλόνητη πεποίθηση, ώστε πολλοί ερευνητές της εποχής υποστήριζαν ότι επιβάλλεται τα σπερματοζωάρια να έρχονται προηγουμένως σε επαφή με τα όργανα αυτά, προτού χρησιμοποιηθούν για γονιμοποίηση *in vitro*.

Ωστόσο οι προσπάθειες της γονιμοποίησης ανθρώπινων ωαρίων αρχικά υπήρξαν ανεπιτυχείς. Στη δεκαετία του 1960 διαπιστώθηκε ότι ωάρια hamster μπορούν να

γονιμοποιηθούν επιτυχώς με σπερματοζωάρια που είχαν απομονωθεί από την επιδιδυμίδα, χωρίς να έχουν προσμιχθεί με το σπερματικό υγρό. Με τον τρόπο αυτό και με τη βοήθεια απλών θρεπτικών υλικών επιτεύχθηκαν πριν από το 1970 υψηλά ποσοστά γονιμοποίησης.

Η ωοληψία και in vitro καλλιέργεια εμβρύων άρχισε να γίνεται καθημερινή πράξη. Το μεγαλύτερο μέρος της προεμφυτευτικής φάσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης επιτεύχθηκε σε in vitro συνθήκες, δηλαδή η γονιμοποίηση και η διαίρεση του ωαρίου μέχρι το στάδιο του βλαστιδίου.

Η πολύχρονη και επίμονη ερευνητική προσπάθεια των Robert Edwards και Patrick Steptoe αναμφίβολα υπήρξε καθοριστική για την καθιέρωση της μεθόδου της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης [5]. Το 1978 οι προσπάθειες τους στέφθηκαν από μια καταπληκτική επιτυχία: τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού στον κόσμο μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, του πρώτου “test-tube baby”, όπως έμεινε κοινά γνωστό.

Οποσδήποτε η συμβολή και άλλων επώνυμων στον τομέα της αναπαραγωγής είναι αναμφισβήτητη, όπως των Molly Rose και Victor Lewis στο Λονδίνο και των McGaughey και Howard Jones στις Η.Π.Α. Η ιδέα της κατάψυξης ανθρώπινων εμβρύων σε υγρό άζωτο και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (μέχρι -196°C) που είχε συλληφθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οδήγησε στην πρώτη κλινική κύηση το 1982 από την ομάδα του βιολόγου Alan Trounson στο Πανεπιστήμιο Monash της Μελβούρνης που όμως κατέληξε σε αποβολή. Ο Zeilmaker (1984) στην Ολλανδία θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος που λίγους μήνες αργότερα πέτυχε τη γέννηση βιώσιμου παιδιού, ύστερα από βαθιά κατάψυξη και απόψυξη εμβρύου.

Μεταξύ των διαφόρων εναλλακτικών μεθόδων της κλασικής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι η ενδομήτρια (1982) και η ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά γαμετών (GIFT - 1987), ή ζυγωτού /ών (ZIFT) με λαπαροσκοπική (1986) ή διακολπική προσπέλαση (1987) [6]. Η δωρεά ωαρίων σε άτομα με σοβαρή ωοθηκική δυσλειτουργία, πρόωρη εμμηνόπαυση ή και σε άτομα με κληρονομούμενα νοσήματα, επέκτεινε ακόμα περισσότερο την εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης σύλληψης με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. (1989).

Πιθανώς η πλέον εντυπωσιακή εξέλιξη στα τελευταία χρόνια είναι η χρησιμοποίηση των τεχνικών της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης για τη διαπίστωση του φύλου του

εμβρύου στην προσπάθεια περιορισμού φυλοσύνδετων νοσημάτων, κληρονομικά μεταδιδόμενων. Η διαδικασία αποκλεισμού τέτοιου γενετικού σφάλματος, στη δεύτερη ή τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, δεν παρεμποδίζει την ασφαλή μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα, μέσα στα συνήθη χρονικά πλαίσια.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ενώ τα ποσοστά υπογονιμότητας έχουν παραμείνει τα ίδια εδώ και έναν αιώνα (10-13%), η χρήση και η διαθεσιμότητα θεραπειών για την υπογονιμότητα έχουν αυξηθεί εντυπωσιακά, κυρίως τα τελευταία 25 χρόνια [7]. Επίσης έχει αυξηθεί η δημοσιοποίηση και η ευαισθητοποίηση του κοινού σε θέματα υπογονιμότητας και θεραπειών υψηλής τεχνολογίας, όπως η τεχνητή γονιμοποίηση.

Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι υπάρχουν 50-80 εκατομμύρια υπογόνιμα ζευγάρια, στα οποία προστίθενται περίπου 2 εκατομμύρια νέα ζευγάρια ετησίως, με τάση για αύξηση. Σημειωτέον ότι ο καρκίνος προσβάλλει περίπου 6 εκατομμύρια άτομα ετησίως και η ελονοσία περίπου 100 εκατομμύρια: επομένως, η υπογονιμότητα, χωρίς να αποτελεί μείζονα διαταραχή της υγείας, δεν είναι διόλου αμελητέα, σε παγκόσμια κλίμακα.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν ακόμη πλήρεις επιδημιολογικές μελέτες της υπογονιμότητας, αλλά εκτιμάται ότι περίπου 300.000 ζευγάρια δυσκολεύονται να αποκτήσουν παιδιά.

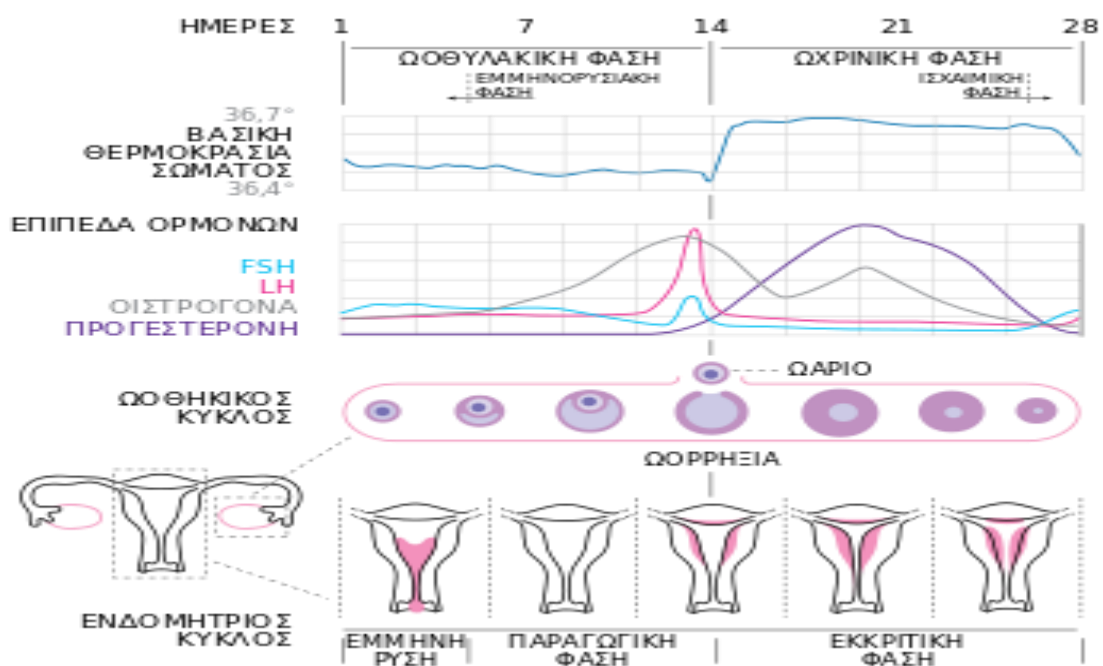
Επίσης, παρόλο που οι άνδρες κατά τους τρεις τελευταίους αιώνες στην Αμερική αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας το ίδιο συχνά με τις γυναίκες, οι γυναίκες ήταν αυτές που, σε μεγαλύτερο ποσοστό, έφεραν το ιατρικό, κοινωνικό και πολιτισμικό βάρος της αποτυχίας ενός ζευγαριού να συλλάβει.

Η συχνότητα της υπογονιμότητας μπορεί να ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμό σε πληθυσμό [8]. Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι δεν υπάρχει ειδικό «προφίλ» του υπογόνιμου ζευγαριού. Η υπογονιμότητα είναι πολυσύνθετη και ρευστή κατάσταση: το ίδιο άτομο, ή ζευγάρι, μπορεί να διανύσει μεγάλες χρονικές περιόδους στις οποίες αδυνατεί να συλλάβει και η αδυναμία αυτή μπορεί να επέλθει, ή να λήξει, χωρίς προειδοποίηση.

4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου στις γυναίκες κυμαίνεται από 26 έως 36 ημέρες [9]. Το πρώτο μισό του εμμηνορυσιακού κύκλου αποτελεί την ωοθυλακική φάση, η οποία ονομάζεται και οιστρογονική λόγω της έκκρισης οιστρογόνων. Στη φάση αυτή πραγματοποιείται η επιλογή και η ωρίμαση ενός ωοθυλακίου. Περίπου 12 με 16 μέρες πριν την έναρξη της επόμενης εμμήνου ρύσεως, λαμβάνει χώρα η ρήξη του ώριμου γραφιανού ωοθυλακίου. Σε μία γυναίκα με εμμηνορυσιακό κύκλο 28 ημερών, η ωοθυλακιορρηξία συμβαίνει περί τη 14^η μέρα. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, το ωάριο επιβιώνει για περίπου 24 ώρες.

Η δεύτερη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου αποτελεί την ωχρινική φάση η οποία ονομάζεται και οιστρογόνο – προγεστερονική λόγω της έκκρισης οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο. Στη φάση αυτή το ωχρό σωματίο εμφανίζει μεταβολές στη λειτουργία του με αποτέλεσμα την έμμηνο ρύση (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Ο εμμηνορυσιακός κύκλος [9].

Η διακυκλική αύξηση της FSH ξεκινάει δύο με τρεις μέρες πριν την έμμηνο ρύση και διαρκεί έως πέντε με έξι μέρες μετά. Στη φάση αυτή η FSH είναι υπεύθυνη για τη

στρατολόγηση των ωοθυλακίων και την επιλογή και ωρίμανση ενός ωοθυλακίου. Το επικρατούν ωοθυλάκιο φέρει μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων FSH στα κοκκώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα να αρωματοποιεί πρώτο ανδρογόνα σε οιστρογόνα. Η είσοδος στην κυκλοφορία των οιστρογόνων προκαλεί αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα (αρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης) με αποτέλεσμα την διακοπή της διακυκλικής αύξησης της FSH. Στη διακοπή αυτή συμβάλει και η αύξηση της Inhibin B η οποία ευοδώνει τη δράση της LH στα κύτταρα της θήκης, με αποτέλεσμα την παραγωγή ανδρογόνων, καθώς και η αύξηση της Activin A η οποία ευνοεί την αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Στην ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου σε ώριμο γρααφιανό συμμετέχει η εμφάνιση υποδοχέων LH στα κοκκώδη κύτταρα υπό την επίδραση της FSH. Με την αύξηση των υποδοχέων αυτών, η LH επιδρά στον πολλαπλασιασμό των κοκκωδών κυττάρων και στην αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Η προηγηθείσα αύξηση της οιστραδιόλης μέσω του θετικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης προκαλεί τη μεσοκύκλια εκκριτική αιχμή της LH και της FSH, αυξάνοντας τους υποδοχείς GnRH στην υπόφυση άρα και την ευαισθησία του γοναδοτρόφου κυττάρου στην GnRH. Με την έναρξη της αιχμής της FSH και της LH αρχίζει μία μικρή αύξηση της προγεστερόνης η οποία πιθανώς ενισχύει το θετικό μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης [10]. Η αιχμή της LH εμφανίζεται μια μέρα μετά την αιχμή των οιστρογόνων. Η διάρκεια του κύματος της LH είναι 48 με 72 ώρες. Η ωοθυλακιόρρηξη συμβαίνει περίπου 36 ώρες μετά την έναρξη της αιχμής της LH. Ο μηχανισμός αυτός δεν είναι απόλυτα γνωστός. Πιθανολογείται ότι η δράση της LH ενεργοποιεί πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία διαλύουν το τοίχωμα του ωοθυλακίου και έτσι εξέρχεται το ωάριο με τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας (ακτινωτός στέφανος). Τα κοκκώδη κύτταρα υπό την επίδραση της LH ωχρινοποιούνται και μαζί με τα κύτταρα της θήκης σχηματίζουν το ωχρό σωματίο, το οποίο παράγει κυρίως προγεστερόνη αλλά και οιστραδιόλη.

Μετά την ωοθυλακιόρρηξη τα επίπεδα της LH και της FSH ελαττώνονται και παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης λόγω της αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης (αρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης) και της δράσης της Inhibin A. Η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου, το οποίο υποστηρίζεται από την LH είναι 14 μέρες. Από την 7η με

8η μέρα αν δεν επιτευχθεί κύηση το ωχρό σωματίο υποστρέφει και προοδευτικά αντικαθίσταται από το λευκό σωματίο.

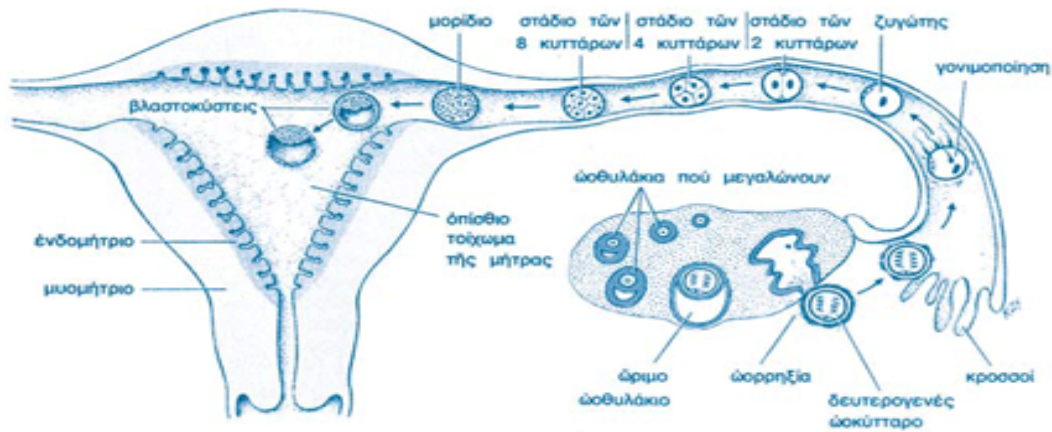
5. ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η διαδικασία της ανθρώπινης αναπαραγωγής ξεκινάει με την εναπόθεση των σπερματοζωαρίων στον κόλπο κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής [11].

Στα θήλεα, στο αρχέγονο ωάριο ξεκινάει η διαδικασία της μείωσης και σταματάει στη πρόφαση της 1ης μειωτικής διαίρεσης για πολλά χρόνια μέχρι το ωοθυλάκιο που περιέχει το ωάριο αυτό να επιλεγεί και να γίνει ώριμο γρααφιανό. Τότε υπό την επίδραση της LH μέσα σε 36 ώρες από την πρόφαση I, η διαδικασία συνεχίζεται και σταματάει στη μετάφαση της 2ης μειωτικής διαίρεσης. Κατά την ωοθυλακιορρηξία μέσα στη διαφανή ζώνη βρίσκεται το ωάριο μαζί με το πρώτο πολικό σωματίο.

Στα άρρενα, τα σπερματοζωάρια παράγονται από τα σπερματογόνια κύτταρα μέσα στα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων [12]. Με τη βοήθεια περισταλτικών κινήσεων, τα ώριμα σπερματοζωάρια μετακινούνται στην επιδιδυμίδα και από εκεί στον σπερματικό πόρο όπου εμπλουτίζονται με το σπερματικό πλάσμα. Η διαδικασία της σπερματογένεσης διαρκεί 74 μέρες και μαζί με το χρόνο της μεταφοράς χρειάζονται περίπου 3 μήνες μέχρι την κάθε εκσπερμάτιση. Μετά την εκσπερμάτιση, τα σπερματοζωάρια μπορούν να επιβιώσουν μέσα στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας περίπου έως και 7 μέρες.

Τα σπερματοζωάρια μετά την εναπόθεσή τους στον κόλπο μετακινούνται μέσω του τραχηλικού σωλήνα στο ανώτερο γεννητικό σύστημα. Πρώτος ηθμός αποτελεί η τραχηλική βλέννη. Δεύτερος ηθμός αποτελούν τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα που υπάρχουν μέσα στην κοιλότητα της μήτρας. Τρίτος ηθμός αποτελεί το μητρικό στόμιο το σάλπιγγων. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι μόνο τα σπερματοζωάρια με καλή κινητικότητα να μπορέσουν να φτάσουν στον αυλό της σάλπιγγας (εικόνα 2).



Εικόνα 2: Η διαδικασία της σύλληψης [12].

Η γονιμοποίηση ξεκινάει με τη συνένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο μέσα στη σάλπιγγα. Όταν το σπερματοζωάριο εισέλθει στο ωάριο ολοκληρώνεται η μείωση και σχηματίζεται το 2ο πολικό σώμα. Μετά το σχηματισμό των δύο προπυρήνων αρχίζει η διαίρεση του γονιμοποιημένου ωαρίου από όπου προκύπτει το μορίδιο. Το προέμβρυο αποτελείται από ολοδύναμα, αδιαφοροποίητα κύτταρα. Η διαίρεση λαμβάνει χώρα μέσα στη σάλπιγγα καθώς το προέμβρυο μετακινείται με τη βοήθεια των κροσσών και τις περισταλτικές κινήσεις της σάλπιγγας, προς την ενδομήτρια κοιλότητα. Η μετακίνηση αυτή διαρκεί περίπου 3 με 4 μέρες. Στην κοιλότητα της μήτρας, το προέμβρυο παραμένει 2 με 3 μέρες μέχρι να σχηματιστεί η βλαστοκύστη. Με τη μορφή της βλαστοκύστης ξεκινάει η διαδικασία της εμφύτευσης.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης

Η περίπλοκη αυτή διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες ενδογενείς και εξωγενείς [13].

1. Αρχικά είναι σημαντική η φυσιολογική ανατομία του γεννητικού συστήματος της γυναίκας.

Σε περίπτωση που υπάρχουν διαταραχές του τραχήλου όπως στένωση του τραχηλικού στομίου και ενδοτραχηλικοί πολύποδες είναι δύσκολη έως αδύνατη η διέλευση των

σπερματοζωαρίων μέσα από το τραχηλικό κανάλι και η είσοδός τους στο ανώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας.

Διάφορες παθήσεις της μήτρας όπως ενδομητρικοί πολύποδες, ινομώματα καθώς και ανατομικές ανωμαλίες της κοιλότητας της μήτρας δυσκολεύουν τη διαδικασία της εμφύτευσης.

Σε περίπτωση που οι σάλπιγγες δεν είναι διαβατές είναι αδύνατον να έλθει σε επαφή το σπερματοζωάριο με το ωάριο ώστε να επιτευχθεί κύηση. Πρώτη αιτία που θα μπορούσε να προκαλέσει διαταραχή στη βατότητα των σαλπίγγων είναι η τοπική φλεγμονή, η οποία προκαλεί καταστροφή του ενδοθηλίου [14]. Τέτοιου είδους φλεγμονές οφείλονται σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, στον μεγάλο αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, σε σηπτικές καταστάσεις (σηπτική έκτρωση, ρήξη σκωληκοειδούς απόφυσης) και σε ανιούσα λοίμωξη από την ύπαρξη ενδομήτριου σπειράματος. Άλλη αιτία αποτελεί η μηχανική απόφραξη των σαλπίγγων λόγω των συμφύσεων που δημιουργούνται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.

2. Η *ενδομητρίωση* αποτελεί σημαντικό παράγοντα ο οποίος επηρεάζει τη φυσιολογική σύλληψη. Ο τρόπος με τον οποίο η ενδομητρίωση επηρεάζει τη γονιμότητα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Έχουν ενοχοποιηθεί συμφύσεις και ουλές από τη νόσο ή και τις χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπισή της [15]. Μία άλλη υπόθεση αποτελεί η αυξημένη συγκέντρωση προσταγλανδινών στο περιτοναϊκό υγρό με αποτέλεσμα να μειώνονται οι περισταλτικές κινήσεις των σαλπίγγων και να επηρεάζεται η μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου στην ενδομήτρια κοιλότητα. Επίσης λόγω του άλγους κατά τη σεξουαλική επαφή που νιώθουν οι γυναίκες, υπάρχει μείωση και της συχνότητας των επαφών.

3. Η ενδοκρινική λειτουργία της γυναίκας και η *ύπαρξη ωοθυλακιορρηξίας* επίσης σχετίζεται με τη δυνατότητα φυσιολογικής σύλληψης [16]. Διαταραχές του υποθάλαμο – υποφύσιο – ωοθηκικού άξονα, διαταραχές στη λειτουργία άλλων ενδοκρινών αδένων όπως του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων καθώς και η υπερπρολακτιναιμία είναι αιτίες που επηρεάζουν την έκβαση της φυσιολογικής σύλληψης.

4. Από την πλευρά του άντρα, η *ύπαρξη και η μεταφορά ζωντανών και κινητών σπερματοζωαρίων* αποτελεί σημαντικό παράγοντα για να μπορέσουν τα σπερματοζωάρια να περάσουν τους ηθμούς του γυναικείου γεννητικού συστήματος, να φτάσουν στο ωάριο και να το γονιμοποιήσουν. Η ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, οι

φλεγμονές των γεννητικών οργάνων, οι ενδοκρινικές διαταραχές, οι νευρολογικές διαταραχές, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η κισσοκήλη καθώς και διάφορες τοξικές ουσίες μπορούν να διαταράξουν τη διαδικασία της σπερματογένεσης με αποτέλεσμα να μην έχουμε σπερματοζώαρια ικανά να συμμετέχουν στη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης.

5. Η κατάλληλη χρονική στιγμή της επαφής και ο σωστός συγχρονισμός του ζευγαριού είναι απαραίτητος παράγοντας για την επίτευξη κύησης. Σε αυτό συμβάλει σημαντικά και η *συχνότητα των σεξουαλικών επαφών*. Η καθημερινή επαφή φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα σύλληψης. Καλύτερη κινητικότητα στο σπέρμα υπάρχει όταν η εκσπερμάτιση γίνεται κάθε 3 με 4 μέρες [17]. Επίσης η πιθανότητα φυσικής σύλληψης αυξάνεται όταν υπάρχει σεξουαλική επαφή κάθε 2 με 3 μέρες. Η εκσπερμάτιση 8 φορές εβδομαδιαίως τείνει να μειώνει τις παραμέτρους του σπέρματος αλλά όχι τη γονιμοποιητική του ικανότητα. Με βάση τη μελέτη των Wilcox et al., τα μεγαλύτερα ποσοστά κυήσεων προκύπτουν όταν οι επαφές ξεκινούν 6 μέρες πριν την ωοθυλακιωρρηξία με το μέγιστο όταν η επαφή είναι μία μέρα πριν την ωοθυλακιωρρηξία. Μέθοδοι προσδιορισμού της ωοθυλακιωρρηξίας ώστε να προγραμματιστεί η χρονική στιγμή της επαφής είναι η μέτρηση της θερμοκρασίας του σώματος, ο έλεγχος της τραχηλικής βλέννης, το υπερηχογράφημα με παρακολούθηση του ωοθυλακίου και τέλος τα έτοιμα kit ούρων για τον προσδιορισμό του μεσοκύκλιου κύματος της LH.

6. Η γυναικεία γονιμότητα μειώνεται με την *ηλικία*. Μετά την ηλικία των 30 παρατηρείται μείωση στα ποσοστά των κυήσεων και είναι πιο εκσεσημασμένη μετά τα 35. Με την αύξηση της ηλικίας διαπιστώθηκε όχι απότομη μείωση του αριθμού των κοιλοτικών ωοθυλακίων αλλά σταθερά αυξανόμενος ρυθμός απώλειας. Σε έλεγχο που έγινε από το CDC στην Αμερική το 2003 φαίνεται ότι η πιθανότητα για αυτόματες εκτρώσεις αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και συγκεκριμένα στην ηλικία των 45 ετών αγγίζει το 85%. Η ποιότητα των ωαρίων ελαττώνεται με την αύξηση της ηλικίας και η πιθανότητα για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 47 ετών είναι στο 71%.

7. Το *κάπνισμα* αποτελεί αίτιο υπογονιμότητας σε ποσοστό 13%. Επιφέρει την εμμηνόπαυση νωρίτερα κατά 1 με 4 έτη. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων καθώς και την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Αυξάνει τον κίνδυνο για αυτόματες εκτρώσεις και εξωμήτριο κύηση. Υπάρχουν επίσης σοβαρές επιπτώσεις στο έμβρυο (συγγενείς ανωμαλίες, χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτριος ή και νεογνικός θάνατος)

αλλά και στην κύηση (πρόωρος τοκετός, προδρομικός πλακούντας, πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, πρόωρη ρήξη των υμένων). Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό μειώνει τη γονιμότητα αργότερα στη ζωή τόσο στα άρρενα όσο και στα θήλεα. Το κάδμιο που περιέχεται στον καπνό του τσιγάρου και η κοτινίνη, χημική ουσία που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό όταν αυτός εκτίθεται στην νικοτίνη, ευθύνονται για μεταλλάξεις στα ωάρια [18]. Το παθητικό κάπνισμα έχει ανάλογες επιδράσεις. Το κάπνισμα στους άνδρες μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης και επιδρά αρνητικά στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων.

8. Σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη διαδικασία της φυσιολογικής σύλληψης αποτελεί ο *δείκτης μάζας σώματος*. Τόσο η παχυσαρκία όσο και το χαμηλό βάρος σώματος προκαλούν διαταραχές στην έμμηνο ρύση. Η πολύωρη, καθημερινή και επίπονη σωματική άσκηση όπως άνδρες και γυναίκες αθλητές με εξοντωτικά προγράμματα, σχετίζεται με μείωση της γονιμότητας, μειωμένη παραγωγή σπέρματος καθώς και διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας. Η απότομη απώλεια βάρους προκαλεί διαταραχές στον εμμηνορυσιακό κύκλο μέχρι και δευτεροπαθή αμηνόρροια. Η μειωμένη πρόσληψη θερμίδων έχει σαν αποτέλεσμα ο οργανισμός να αναγκάζεται να καταναλώσει τα αποθέματα λίπους για την παραγωγή ενέργειας. Έτσι μειώνεται η μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και επηρεάζεται η λειτουργία των ωοθηκών. Όπως το εξαιρετικά χαμηλό βάρος έτσι και το υπερβολικό βάρος μειώνει τη γονιμότητα. Οι γυναίκες αυτές έχουν διαταραχές στην έκκριση των υποφυσιακών ορμονών και εξωαδενική αρωματοποίηση ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο εμμηνορυσιακός κύκλος. Οι παχύσαρκοι άνδρες παρουσιάζουν επίσης ορμονικές διαταραχές που επηρεάζουν την παραγωγή σπέρματος.

6. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ορισμός

Η «υπογονιμότητα» ορίζεται ως η αδυναμία ενός ζευγαριού να επιτύχει σύλληψη και να αποκτήσει τέκνο έπειτα από τουλάχιστον ένα έτος τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς αντισυλληπτική προστασία [19]. Δεν πρέπει να συγχέεται με την «στεριότητα», που είναι η απόλυτη βιολογική αδυναμία τεκνοποίησης (για παράδειγμα, μια γυναίκα

που έχει υποβληθεί σε ολική αφαίρεση μήτρας και ωοθηκών αδυνατεί προφανώς να τεκνοποιήσει).

Σύμφωνα με τον ορισμό της υγείας, όπως αυτός έχει διατυπωθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η υπογονιμότητα αποτελεί διαταραχή της υγείας και χρήζει αντιμετώπισης. Η τεκνοποίηση και η δημιουργία οικογένειας θεωρούνται δικαίωμα του κάθε ανθρώπου.

Ο όρος **υπογονιμότητα** χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανικανότητα σύλληψης κατά τη διάρκεια ενός έτους σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισύλληψη [20]. Αυτό το χρονικό όριο επελέγη, γιατί παρατηρήθηκε ότι σχεδόν το 25% των ζευγαριών θα συλλάβει μέσα στον πρώτο μήνα, 60% μέσα στους 6 μήνες και 80% μέσα στους 12 μήνες σεξουαλικής επαφής χωρίς χρήση αντισυλληπτικών μέσων. Παρ' όλα αυτά, πολλά ζευγάρια θεωρούν ότι είναι στείρα αν συλλάβουν αλλά, λόγω μιας αποβολής, δεν μπορέσουν να φέρουν στον κόσμο ένα ζωντανό βρέφος.

Ως πρωτογενής υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει, όταν δεν έχει συλλάβει ποτέ (30% των ζευγαριών), ενώ η δευτερογενής υπογονιμότητα αναφέρεται στην αδυναμία σύλληψης από ένα ζευγάρι που έχει συλλάβει στο παρελθόν (70% των ζευγαριών). Σε γενικές γραμμές, η αξιολόγηση και η θεραπεία των ζευγαριών, τα οποία αντιμετωπίζουν πρόβλημα πρωτογενούς ή δευτερογενούς υπογονιμότητας, όπως και οι αιτίες του προβλήματος, είναι οι ίδιες.

Αίτια υπογονιμότητας

Η πρώτη γραπτή αναφορά στην υπογονιμότητα γίνεται από τους Αιγυπτίους στον πάπυρο Kahoun (2200-1950 π.Χ.) [21]. Οι Αιγύπτιοι περιέγραψαν τις διαδικασίες διάγνωσης της υπογονιμότητας (π.χ., αδυναμία εντοπισμού στην αναπνοή της μυρωδιάς του σκόρδου, όταν αυτό είχε τοποθετηθεί στον κόλπο) και θεραπευτικά μέτρα (π.χ., λουτρά με σκόρδο ή κρασί). Ο Έλληνας γιατρός Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) ήταν ο πρώτος που μίλησε για την υπογονιμότητα και πίστευε ότι ήταν απίθανο να επέλθει κύηση εάν το πέος δεν εισχωρούσε στην κοιλότητα της μήτρας για να αναμειχθεί το σπέρμα του άνδρα με το «σπέρμα» που παρήγαγε η γυναίκα. Ο Ρωμαίος Σοράνος, που έζησε το 2ο αιώνα μ.Χ. και θεωρείται από μερικούς ο πατέρας της γυναικολογίας, πίστευε ότι η υπογονιμότητα οφειλόταν στην ακατάλληλη χρονική

περίοδο της σεξουαλικής επαφής και ότι η πιο γόνιμη περίοδος του έμμηνου κύκλου ήταν αμέσως μετά το τέλος της έμμηνου ρύσης. Πίστευε ακόμη ότι τα ζεστά μπάνια μείωναν τη γονιμότητα.

Μετά το 16ο αιώνα, άρχισαν πλέον οι γνώσεις μας πάνω στη γονιμότητα και στην υπογονιμότητα να βασίζονται περισσότερο στην επιστημονική έρευνα, όταν ο Vasalius (1514-1564) περιέγραψε την αναπαραγωγική δίοδο της γυναίκας και ο Spellanzani περιέγραψε τη διαδικασία της γονιμοποίησης. Κατά το 19ο αιώνα, η υπογονιμότητα θεωρείτο κυρίως πρόβλημα κατασκευής του σώματος, που προκαλείτο από διαταραχές του τραχήλου ή από λανθασμένη θέση της μήτρας. Έτσι, η θεραπεία της υπογονιμότητας ήταν κυρίως χειρουργική, με έμφαση στη διαστολή του τραχήλου, στην αφαίρεση των συμφύσεων και στη διόρθωση της θέσης της μήτρας. Η σύγχρονη πρακτική της υπογονιμότητας βασίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά σε παρατηρήσεις και γνώσεις που αποκτήθηκαν κατά τον 20ό αιώνα.

Σήμερα είναι παραδεκτό ότι, η συχνότητα της υπογονιμότητας είναι σχεδόν η ίδια στους άνδρες και τις γυναίκες. Μετά τον ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο, η υπογονιμότητα παραμένει ανεξήγητη μόνο στην μειονότητα των ζευγαριών. Σε πολύ αδρές γραμμές, η υπογονιμότητα οφείλεται είτε σε φλεγμονές του γεννητικού συστήματος, είτε σε ορμονικές διαταραχές (και οι μεν και οι δε προκαλούν συγκεκριμένες δυσλειτουργίες).

Στην Ελλάδα μάλιστα, θεωρείται ότι ο μεγάλος αριθμός αμβλώσεων, καθώς και διάφορες λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος που δεν καταπολεμούνται εγκαίρως και επαρκώς, προκαλούν χρόνιες φλεγμονές και οδηγούν τελικά σε υπογονιμότητα [22]. Στις βασικές αιτίες υπογονιμότητας συμπεριλαμβάνονται:

- ✓ αδυναμία ωορρηξίας,
- ✓ ανικανότητα παροχής του απαραίτητου αριθμού υγιών σπερματοζωαρίων στις σάλπιγγες,
- ✓ απόφραξη σαλπίγγων,
- ✓ ενδομητρίωση ή συμφύσεις στην πύελο της γυναίκας, οι οποίες εμποδίζουν τη σύλληψη των ωαρίων μέσω των σαλπίγγων,
- ✓ ακατάλληλη χρονική περίοδος ή λάθος τρόπος σεξουαλικής επαφής,
- ✓ μολύνσεις της αναπαραγωγικής δόδου ή ανοσολογικά προβλήματα που εμποδίζουν τη γονιμοποίηση ή την εμφύτευση και

✓ ανωμαλίες στο ενδομήτριο, οι οποίες μπορεί να εμποδίζουν την εμφύτευση του εμβρύου.

Το τεστ υπογονιμότητας έχει σχεδιαστεί για να αξιολογεί καθεμία από τις παραπάνω κατηγορίες και να κάνει έλεγχο για τυχόν λανθάνουσες παθήσεις ή ασθένειες. Είναι, επίσης, σημαντικό να σημειώσουμε το γεγονός ότι για κάθε ζευγάρι μπορεί να υπάρχουν παραπάνω από μία αιτίες υπογονιμότητας και ότι δεν θα έπρεπε να υποθέτει κανείς ότι από τη στιγμή που εντοπίστηκε μια ανωμαλία, δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στο πρόβλημα.

Με βάση τις στατιστικές που παρουσιάζονται παραπάνω, τα ζευγάρια πρέπει να αρχίσουν να σκέφτονται να ζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν δεν έχουν συλλάβει έπειτα από 12 μήνες ελεύθερων σεξουαλικών σχέσεων [23]. Ωστόσο, κάποια ζευγάρια μπορεί να επωφεληθούν από πρόωπη ιατρική παρέμβαση. Για παράδειγμα, όσοι αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη σεξουαλική επαφή ή γνωρίζουν ότι έχουν κάποια γενετική δυσλειτουργία ή έχουν ιστορικό υπογονιμότητας από προηγούμενη σχέση, θα πρέπει να αντιμετωπίσουν το ενδεχόμενο ιατρικής αξιολόγησης προτού παρέλθει ένας χρόνος ανεπιτυχών προσπαθειών σύλληψης.

Επίσης, οι γυναίκες θα πρέπει να ζητήσουν ιατρική συμβουλή ή αξιολόγηση πριν από τις πρώτες προσπάθειες σύλληψης ή μετά έξι μήνες ανεπιτυχών προσπαθειών, αν δεν έχουν κανονικό έμμηνο κύκλο, αν έχουν υποστεί πυελική χειρουργική επέμβαση ή μολύνσεις, αν έχουν ιστορικό καρκίνου ή αν προσπαθούν να συλλάβουν μετά την ηλικία των 35 ετών. Τέλος, οι άνδρες οι οποίοι έχουν προβλήματα εκσπερμάτισης ή έχουν γνωστό ιστορικό μολύνσεων, χειρουργικών επεμβάσεων ή αναπτυξιακών δυσλειτουργιών της ανδρικής αναπαραγωγικής οδού, πρέπει να αναζητήσουν θεραπεία πριν από την απόφαση τους για προσπάθεια σύλληψης.

Η συμβουλή αυτή για τη λήψη ιατρικής περίθαλψης για την υπογονιμότητα βασίζεται όχι μόνο στην υπόθεση ότι οι ιατρικές θεραπείες μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες ενός ζευγαριού να συλλάβει, αλλά και στο ότι η υπογονιμότητα μπορεί να είναι το εμφανές σύμπτωμα διαφόρων ιατρικών λανθανουσών παθήσεων. Ορισμένα άτομα μπορεί να είναι άτεκνα λόγω παθήσεων, όπως όγκοι στην υπόφυση, προβλήματα θυρεοειδούς, ενδομητρίωση ή ακόμη και καρκίνο.

Ο έγκαιρος εντοπισμός λανθανουσών παθήσεων μπορεί να απλοποιήσει τη θεραπεία και να βελτιώσει όχι μόνο τις πιθανότητες σύλληψης, αλλά και την ποιότητα ζωής ενός

ατόμου και, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να σώσει και ζωές. Επομένως, η θεραπεία της υπογονιμότητας δεν πρέπει να θεωρείται απλώς μια διαδικασία επιλογής, καθότι είναι σαφές ότι μπορεί να είναι επωφελής για την υγεία.

Διάγνωση

Πριν από οποιαδήποτε θεραπεία χρειάζεται να τεθεί μια σαφής διάγνωση. Η διάγνωση της υπογονιμότητας τίθεται από εξειδικευμένο ιατρό (γυναικολόγο, ουρολόγο-ανδρολόγο ή ενδοκρινολόγο, ανάλογα με την περίπτωση) [24]. Εκτός από την κλινική εξέταση και την λεπτομερή λήψη του ιατρικού ιστορικού του ζευγαριού, ο διαγνωστικός έλεγχος μπορεί να συμπεριλάβει:

- μικροβιολογικές εξετάσεις (συνήθως καλλιέργεια σπέρματος και κολπικού υγρού)
- εργαστηριακές αναλύσεις αίματος, σπέρματος και τραχηλικής βλέννης
- ειδικές απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας ή οσχέου, υστεροσαλπιγγογραφία, αξονική ή μαγνητική τομογραφία)
- κολποσκόπηση, πεοσκόπηση
- χειρουργικές επεμβάσεις (υστεροσκόπηση, λαπαροσκόπηση)
- άλλες ειδικές εξετάσεις και αναλύσεις (ανοσολογικές, σπέρματος, κ.λπ.).

Επαναλαμβάνουμε ότι η ορθή διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική, διότι αυτή καθοδηγεί την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής. Διεθνώς διαφαίνεται πλέον η τάση για εξατομικευμένη θεραπεία, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ζευγαριού. Είναι επομένως χρήσιμο τα ζευγάρια να απευθύνονται σε οργανωμένες ιατρικές Μονάδες, είτε μετά από σύσταση του γενικού τους παθολόγου, είτε του ειδικευμένου επιστήμονα με τον οποίον είχαν την πρώτη τους επαφή, είτε ακόμη και απ' ευθείας. Έτσι το ζευγάρι δεν υποχρεώνεται σε άσκοπες ή πολλαπλές εξετάσεις και σε αποσπασματικές ή ημιτελείς διαγνωστικές διαδικασίες, ενώ μειώνεται και ο χρόνος αναμονής από την διαπίστωση του προβλήματος μέχρι την κατάστρωση του σχεδίου αντιμετώπισης του.

Θεραπεία

Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά όλα τα δεδομένα και το ζευγάρι να οδηγηθεί, με την βοήθεια της θεραπευτικής ομάδας, σε μια νηφάλια και καθαρή απόφαση [25]. Παράγοντες όπως η ηλικία της γυναίκας και οι οικονομικές δυνατότητες του ζευγαριού πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ' όψιν, δεδομένου ότι η διάγνωση και η θεραπεία της υπογονιμότητας μπορεί μερικές φορές να αποβεί και χρονοβόρος και δαπανηρή.

Ανάλογα με την διάγνωση, προσφέρονται διαφορετικές επιλογές. Οι απλούστερες είναι:

- φαρμακευτική αγωγή για την καταπολέμηση λοιμώξεων,
- φαρμακευτική αγωγή για την ρύθμιση ή την διέγερση της λειτουργίας των ωοθηκών ή των όρχεων,
- χειρουργική επέμβαση για την θεραπεία ανατομικών προβλημάτων του αναπαραγωγικού συστήματος, ή ενδομητρίωσης,
- συνδυασμός φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο. Εάν αυτές οι μέθοδοι δεν αποδώσουν, ή εάν η εφαρμογή τους είναι περιττή, απαιτείται η προσφυγή σε πιο πολύπλοκες μεθόδους.

7. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Ο αυξανόμενος επιπολασμός της υπογονιμότητας αποτελεί τροχοπέδη για τον σύγχρονο Δυτικό κόσμο εφόσον όλο και περισσότερα ζευγάρια απευθύνονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies - ART) προκειμένου να αποκτήσουν απογόνους [26].

Οι προσπάθειες ξεκίνησαν με την «κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση» (In Vitro Fertilization - IVF), η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1978. Η υπογονιμότητα ενός ζευγαριού μπορεί να οφείλεται σε ένα ή περισσότερα αίτια, όπου τόσο ο γυναικείος όσο και ο ανδρικός παράγοντας ενδέχεται να συμβάλλουν εξίσου στην αιτιοπαθογένεια [27]. Πράγματι η διερεύνηση της υπογονιμότητας θα πρέπει να

κατευθύνεται και στους δύο συντρόφους, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει εμφανές πρόβλημα στον έναν από τους δύο.

Κατά προσέγγιση στο 30% των υπογόνιμων ζευγαριών η αιτία εντοπίζεται μόνο στη γυναίκα (π.χ. ενδομητρίωση, πολυκυστικές ωοθήκες, απόφραξη σαλπίγγων, προβλήματα ωορρηξίας), ένα 30% μόνο στον άντρα (π.χ. αζωοσπερμία, χαμηλή ποιότητα σπέρματος, στυτική δυσλειτουργία) και ένα 30% οφείλεται και στους δύο. Παράλληλα υπολογίζεται ότι το 10-15% περίπου των υπογόνιμων ζευγαριών πάσχουν από ιδιοπαθή υπογονιμότητα ή αλλιώς «ανεξήγητη υπογονιμότητα», εφόσον δεν ανευρίσκεται κάποια εμφανής αιτία του προβλήματος.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι τα ζευγάρια αυτά αν και έχουν μεγάλη πιθανότητα (40-89%) αυτόματης σύλληψης και κύησης μέσα στα επόμενα 3 χρόνια διερεύνησης, παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα στρές εφόσον δεν συμβιβάζονται με την ιδέα της ανεξήγητης παρατεταμένης υπογονιμότητας.

Προοδευτικά η εξωσωματική γονιμοποίηση εξελίχθηκε από μία καθαρά πειραματική μέθοδο σε έναν αποδεκτό και πολύ διαδεδομένο τρόπο θεραπείας διαφόρων αιτιών υπογονιμότητας και διαταραχών της ανθρώπινης αναπαραγωγής [28]. Πράγματι στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, το 2 – 5%% των γεννήσεων δηλαδή περίπου πάνω από δύο εκατομμύρια βρέφη έχουν γεννηθεί χάρη στην χρήση των μεθόδων αυτών.

Αργότερα, το 1992, αναπτύχθηκε η μέθοδος Ενδοωαριακής ένεσης σπερματοζωαρίου (Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI), ή μικρογονιμοποίηση, στο Κέντρο Αναπαραγωγικής Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Vrije των Βρυξελλών, προκειμένου να δοθεί λύση στην υπογονιμότητα ανδρικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται σε όλες εκείνες τις περιπτώσεις όπου τα σπερματοζωάρια αδυνατούν να διεισδύσουν στην εξωτερική διαφανή ζώνη του ωαρίου, όπως π.χ. σε άντρες με ανωμαλίες στον αριθμό, στην ποιότητα ή στη λειτουργία του σπέρματος, αλλά και σε περιπτώσεις όπου η κλασική IVF απέτυχε ενώ τα χαρακτηριστικά του σπέρματος ήταν φυσιολογικά.

Η ICSI επιτυγχάνεται με την ένεση ενός μόνο σπερματοζωαρίου μέσω της διαφανούς ζώνης απευθείας στο ωάριο. Με τον τρόπο αυτό παρακάμπτονται τα φυσιολογικά στάδια ωρίμανσης και διαλογής του σπέρματος και των ωαρίων. Ουσιαστικά δηλαδή το ζυγωτό που προκύπτει προέρχεται από το ωάριο και το σπερματοζωάριο που επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα αντικειμενικά κριτήρια του εμβρυολόγου και όχι μέσω

της διαδικασίας της φυσικής επιλογής, γεγονός που την καθιστά πιο επεμβατική από τις προγενέστερες μεθόδους της ART.

Επιπλέον, τα σπερματοζωάρια που χρησιμοποιούνται σήμερα στην μέθοδο ICSI δεν θα πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης προγενέστερων θεραπειών υπογονιμότητας, όπως για παράδειγμα σπερματοζωάρια από oligoζωοσπερμικούς άνδρες ή σπερματοζωάρια επιδιδυμίδας / όρχεων [29]. Πράγματι, εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με τους γενετικούς (π.χ. σύνδρομα Turner, Klinefelter), επιγενετικούς (π.χ. σύνδρομα Prader Willy, Angelman, Beckwith - Wiedemann) και αναπτυξιακούς (π.χ. εγκεφαλική παράλυση) κινδύνους που μπορεί να εμφανισθούν στους απογόνους της ICSI, εξαιτίας της ανθρώπινης παρέμβασης μέσω των πρωτοκόλλων διέγερσης των ωοθηκών και τους in vitro χειρισμούς τόσο των σπερματοζωαρίων όσο και των ωαρίων.

Για το λόγο αυτό σήμερα σε ορισμένα κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιείται η Ενδοκυτταροπλασματική Ένεση Μορφολογικά Επιλεγμένου Σπερματοζωαρίου στο Ωάριο (Intracytoplasmic morphology selected sperm injection - IMSI) η οποία μέσω της μέθοδου παρατήρησης του κινητού σπέρματος (κριτήρια για την μορφολογική ομαλότητα του σπερματικού πυρήνα - ακεραιότητα του DNA) (Motile Sperm Organelle Morphology Examination - MSOME) επιλέγει τα σπερματοζωάρια που θα χρησιμοποιηθούν στην μέθοδο ICSI αυξάνοντας τα ποσοστά κύησης και μειώνοντας τα ποσοστά αυτόματων αποβολών. Ενώ με την Φυσιολογική ICSI (Physiologic ICSI - PICS) ελέγχονται οι βιοχημικές παράμετροι του σπέρματος, δηλαδή η ωριμότητα και η ευπλοειδία του, επιτυγχάνοντας την δημιουργία εμβρύων καλύτερης ποιότητας, δηλαδή με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφύτευσης και επίτευξης της εγκυμοσύνης.

Πράγματι προοδευτικά προστίθενται στην φαρέτρα των γυναικολόγων κενोटόμες μέθοδοι για την επιλογή των βέλτιστων γαμετών όπως η μεταβολομική, η μεταγραφωματική και η υποωσμωτική διόγκωση του σπέρματος (hypoosmotic swelling test-HOST) [30]. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των παραπάνω μεθόδων είναι ακόμα υπο μελέτη εφόσον είναι και οι ίδιες επεμβατικές μέθοδοι.

Ωστόσο, από τις τελευταίες εκθέσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE) σχετικά με τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

(ART) στην Ευρώπη, σημειώνεται ότι υπάρχει μια σημαντική αύξηση στη χρήση της ICSI (από 63,3% το 2005 στο 66% το 2006 και στο 68% το 2010).

Στις μέρες μας οι γυναικολόγοι χρησιμοποιούν την ICSI όχι μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής επιδείνωσης της ποιότητας του σπέρματος, αλλά και για τη θεραπεία μικτής αιτίας υπογονιμότητας, ανεξήγητης και ήπιας υπογονιμότητας ανδρικού παράγοντα. Η αναβολή της μητρότητας ή της πατρότητας σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της χρήσης της ICSI, εφόσον η ποσότητα και η ποιότητα των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων φθίνει.

Τέλος, η ICSI σήμερα χρησιμοποιείται συχνά, όχι μόνο λόγω ιατρικής ένδειξης, αλλά για την επίτευξη υψηλότερων ποσοστών επιτυχούς γονιμοποίησης. Αφετέρου, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, όχι μόνο είναι μεγαλύτερες σε ηλικία αλλά και μένουν έγκυες για πρώτη φορά, δύο παράγοντες που συσχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικών επιπλοκών [31]. Πράγματι, τα παιδιά που προέκυψαν έπειτα από μεθόδους ART διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο περιγεννητικού θανάτου, προωρότητας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (Intra-Uterine Growth Retardation - IUGR), καθώς και να γεννηθούν μικρότερα για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age - SGA), από μονήρεις ή πολύδυμες κύσεις. Επιπλέον, τα άτομα που γεννήθηκαν IUGR είναι προδιατεθειμένα για παθήσεις που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπέρταση, καθώς και τα εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά επεισόδια.

Η επιστημονική κοινότητα έχει εκφράσει τις ανησυχίες της σχετικά με τα προβλήματα υγείας που θα εμφανίσουν μακροπρόθεσμα τα παιδιά που έχουν γεννηθεί έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση [32]. Συγκεκριμένα αναφέρεται η αρνητική επίδραση της ανθρώπινης παρέμβασης μέσω της επεξεργασίας των γεννητικών κυττάρων και του ζυγωτού, και υπογραμμίζεται η ιδιαιτερότητα της ενδομήτριας ζωής, όπου λαμβάνει χώρα ο μεταβολικός "προγραμματισμός" ("programming").

Πράγματι, σύμφωνα με την υπόθεση του Barker, δηλαδή την «Εμβρυϊκή προέλευση των νοσημάτων της ενήλικης ζωής» ("Fetal origins of adult disease") η προ της σύλληψης περίοδος και η ενδομήτρια ζωή αποτελούν περιόδους παράθυρο. Αυτό σημαίνει πως κατά τη διάρκεια αυτών πραγματοποιούνται οι επιγενετικές αλλαγές,

επηρεάζοντας την εξωμήτρια ανάπτυξη, και καθορίζοντας τελικά το μακροπρόθεσμο μεταβολικό προφίλ του ατόμου.

Αντίθετα σε μια μελέτη παιδιών IVF προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν από τελειόμηνη, μονήρη κύηση, προκύπτει ότι τα παιδιά αυτά ήταν ψηλότερα, είχαν υψηλότερα επίπεδα IGF-I και IGF-II, ελαφρώς ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ, υψηλότερα επίπεδα HDL και χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Συνεπώς φαίνεται ότι οι *in vitro* χειρισμοί οδηγούν σε επιγενετικές αλλαγές αποτυπωμένων (*imprinted*) και μη αποτυπωμένων (*non imprinted*) γονιδίων που οδηγούν σε επίμονες και ίσως μόνιμες αλλαγές του μεταβολισμού - στην προκειμένη περίπτωση - ευνοϊκότερο μεταβολικό προφίλ των απογόνων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σύμπερασματικά, η επιστημονική κοινότητα οφείλει να ελέγχει με ιδιαίτερη προσοχή την ασφάλεια αυτής της αρκετά νέας μεθόδου ART καθώς και να αξιολογούνται οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες της τόσο στις μητέρες όσο και στα παιδιά.

Τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης

1.1 Διέγερση ωοθηκών

Η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών (*Controlled Ovarian Stimulation - COS*) αποτελεί την πρωταρχική αιτία αύξησης των ποσοστών επιτυχίας κύησης στην εξωσωματική γονιμοποίηση [33].

Λέγοντας ελεγχόμενη διέγερση εννοούμε τη δημιουργία φαρμακευτικών πρωτοκόλλων τα οποία αποτρέπουν την πρόωρη και άκαιρη ρήξη των ωοθυλακίων (ωοθυλακιορρηξία) πριν την ωοληψία και την απώλεια των ωαρίων. Αυτή η πρόωρη ωοθυλακιορρηξία που συνέβαινε στο παρελθόν τουλάχιστον στο 25% των κύκλων εξωσωματικής ήταν αποτέλεσμα της πρόωρης αιχμής της ορμόνης LH.

Μετά το 1984 που εφαρμόστηκε το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή της GnRH [58] το ενδιαφέρον των ερευνητών και της φαρμακευτικής βιομηχανίας εντοπίστηκε επί σειρά ετών στην ανάπτυξη πρωτοκόλλων φιλικότερων στην γυναίκα, με άμεση καταστολή της ορμόνης LH και μικρότερη διάρκεια. Έτσι από το 2000 παρουσιάστηκαν τα φιλικά πρωτόκολλα του ανταγωνιστή της GnRH.

Η επιλογή του πρωτοκόλλου γίνεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κύκλου της κάθε γυναίκας, την ανταπόκριση των ωοθηκών σε προηγούμενες προσπάθειες, την ηλικία και άλλους παράγοντες που αξιολογεί ο θεράπων ιατρός. Ωστόσο, στην εφαρμογή τους, τα πρωτόκολλα αυτά δεν είναι άκαμπτα, γιατί κάθε οργανισμός αντιδρά με τον δικό του τρόπο στα φάρμακα. Ένα σημαντικό μέρος του θεράποντα ιατρού είναι να καθορίσει το βέλτιστο θεραπευτικό πρωτόκολλο και την ιδανική δοσολογία για κάθε ξεχωριστή περίπτωση. Τα πρωτόκολλα πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων που χρησιμοποιούνται συνήθως, είναι:

Το Μακρύ πρωτόκολλο (Long)

Στο μακρύ πρωτόκολλο (GnRH agonist down regulation protocol ή long protocol) καταστέλλεται η υπόφυση και επομένως δεν πραγματοποιείται η άκαιρη αιχμή της LH [34]. Είναι γνωστό ότι η άκαιρη αιχμή της LH θα προκαλούσε ρήξη των ωοθυλακίων (ωοθυλακιόρρηξια) πριν την ωοθησία και την απρόσμενη απώλεια των ωαρίων

Η καταστολή (down regulation) της υπόφυσης γίνεται με τη συνεχή χορήγηση συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH (GnRH agonist). Στη συνέχεια με δεδομένη και συνεχιζόμενη την καταστολή της υπόφυσης γίνεται διέγερση των ωοθηκών με φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες με σκοπό την πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων.

Στο μακρύ πρωτόκολλο διακρίνουμε δύο φάσεις:

- 1η φάση: Καταστολή μέσω των συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH (Arvekap, Daronda, Suprefact, Gonapeptyl). Διάρκεια 1ης φάσης περίπου 10-14 ημέρες.
- 2η φάση: Διέγερση των ωοθηκών με φαρμακευτικώς παρασκευαζόμενες γοναδοτροπίνες (Puregon, Gonal-F, Altermon, Pergoveris, Merional, Menopur, Bravelle), υπό συνεχιζόμενη καταστολή της λειτουργίας της υπόφυσης. Διάρκεια 2ης φάσης περίπου 10-14 ημέρες.

Η συνολική διάρκεια λοιπόν του μακρού πρωτοκόλλου υπολογίζεται περίπου σε ένα μήνα.

Το Βραχύ πρωτόκολλο (Short)

Στο βραχύ (short) πρωτόκολλο χορηγούνται σχεδόν ταυτόχρονα ο (συν)αγωνιστής της GnRH (GnRH agonist) μαζί με τις φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες [35]. Ονομάζεται Flare up GnRH agonist protocol ή απλά short (βραχύ). Το βραχύ πρωτόκολλο επιλέγεται κυρίως για γυναίκες με πτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στην πρόκληση πολλαπλής ανάπτυξης ωοθυλακίων.

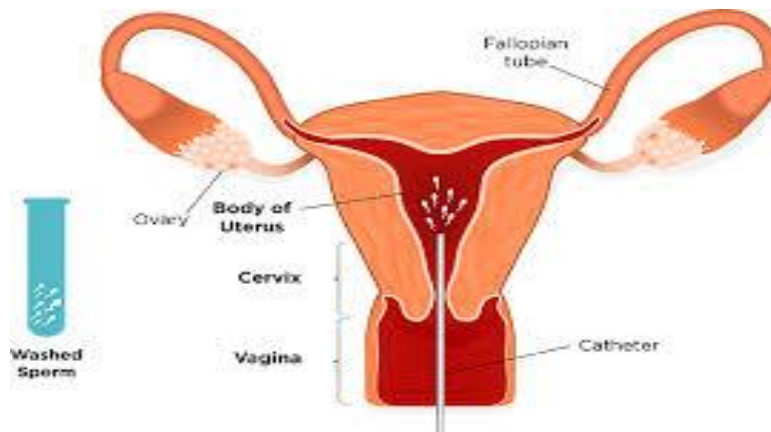
Η έναρξη του συναγωνιστή της GnRH (πρώτο φάρμακο) αρχίζει συνήθως τη 1η-2η ημέρα του κύκλου και η έναρξη των φαρμακευτικών γοναδοτροπινών (δεύτερο φάρμακο) την 2η-3η ημέρα του κύκλου, δεν διαχωρίζονται οι φάσεις (καταστολής και διέγερσης) και η συνολική διάρκειά του υπολογίζεται σε 10-15 ημέρες.

Στο βραχύ πρωτόκολλο, με την ταυτόχρονη έναρξη των συναγωνιστικών αναλόγων της GnRH και των γοναδοτροπινών, προσπαθούμε κατά την περίοδο των τριών αιχμών των γοναδοτροπινών στις ωοθήκες να στρατολογήσουμε το δυνατόν περισσότερα ωοθυλάκια και να παραλάβουμε όσο περισσότερα ωάρια.

Οι τρεις αυτές αιχμές ασκούνται, πρώτον, από την αυξημένη ενδογενή FSH, που φυσιολογικά αυξάνεται στην αρχή του κύκλου, δεύτερον, από την αύξηση της ενδογενούς FSH, που προκαλείται από την αρχικά διεγερτική δράση του συναγωνιστικού αναλόγου της GnRH στην υπόφυση και, τρίτον, από τις φαρμακευτικές γοναδοτροπίνες που χορηγούνται εξωγενώς, υπό μορφή ενέσεων. Τις τελευταίες ημέρες του βραχέος πρωτοκόλλου ασκείται και η κατασταλτική δράση του αναλόγου της GnRH στην υπόφυση. Παραλλαγές του βραχέος (short) πρωτοκόλλου αποτελούν το υπερβραχύ και το Microflare.

1.2 Σπερματέγχυση

Η σπερματέγχυση είναι μια σχετικά απλή μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατά την οποία επεξεργάζεται το σπέρμα, για να επιτευχθεί η βελτίωση των χαρακτηριστικών του και στην συνέχεια γίνεται η έγχυση μέσα στην κοιλότητα της μήτρας, με έναν λεπτό καθετήρα [36]. Όταν δεν γίνεται χρήση φαρμάκων για τη διέγερση των ωοθηκών, η όλη διαδικασία ονομάζεται *φυσικός κύκλος*. Αν γίνει ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες ή χάπια κιτρικής κλομιφαίνης τότε, ονομάζουμε τον κύκλο φυσικό αντίστοιχα (εικόνα 3).



Εικόνα 3: Σπερματέγχυση [36].

α) Ετερόλογη: Εμφύτευση σπέρματος τρίτου δότη.

Οι συνήθεις ενδείξεις ετερόλογης σπερματέγχυσης είναι οι εξής: Αζωοσπερμία, Ασπερμία, Ολιγοασθενοσπερμία, Γενετικές αιτίες, Ανικανότητα σεξουαλική, Παραπληγία, Αντισπερμικά αντισώματα

β) Ομόλογη (ΑΙΗ): Εμφύτευση σπέρματος του συζύγου.

Οι τεχνικές σπερματέγχυσης μπορεί να είναι:

- Ενδοκολπική
- Ενδοτραχηλική (η συνηθέστερη)
- Ενδομήτρια (IUI)
- Διακολπική ενδοσαλπινγική (TV-IFI)
- Ενδοπεριτοναϊκή (DIPI)

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση είναι η πιο απλή τεχνική υποβοήθησης της αναπαραγωγής η οποία εφαρμόζεται σε περιπτώσεις αποτυχίας των σπερματοζωαρίων να προσεγγίσουν το ωάριο λόγω εχθρότητας της τραχηλικής βλέννας. Η ενδομήτρια σπερματέγχυση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με το σπέρμα του συντρόφου είτε με σπέρμα προερχόμενο από δότη.

Η γονιμοποίηση με σπέρμα από ανώνυμο δότη (AID) εφαρμοζόταν κυρίως σε περιπτώσεις σοβαρής ανωμαλίας του σπέρματος. Ωστόσο, με την ανακάλυψη των τεχνικών μικρογονιμοποίησης, όπως η ICSI (ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου), επιτυγχάνονται ικανοποιητικά ποσοστά γονιμοποίησης και

κυήσεων σε ζευγάρια όπου ο άνδρας έχει ιδιαίτερα χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων. Το ποσοστό επιτυχίας της σπερματέγχυσης αυξάνεται όταν η τεχνική αυτή συνδυαστεί με ειδική θεραπεία διέγερσης των ωοθηκών με τη βοήθεια γοναδοτροπινικών σκευασμάτων.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι όταν μία γυναίκα υποβληθεί σε τέτοια φαρμακοθεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά με υπερηχογραφικό και ορμονικό έλεγχο προκειμένου να διασφαλισθεί ότι δε θα αναπτυχθεί υπερβολικά μεγάλος αριθμός ωαρίων [37]. Μία τέτοια περίπτωση θα προκαλούσε αύξηση του κινδύνου πολύδυμων κυήσεων.

Ο στόχος συνήθως σε κάθε κύκλο θεραπείας με την εφαρμογή ενδομήτριας σπερματέγχυσης είναι να μην αναπτύσσονται περισσότερα από τρία ωάρια. Αυτά είναι πολύ λιγότερα από εκείνα που απαιτούνται για την πραγματοποίηση άλλων τεχνικών υποβοήθησης της αναπαραγωγής όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), αλλά διασφαλίζεται η ελαχιστοποίηση του κινδύνου πολύδυμων κυήσεων.

Την ίδια στιγμή περίπου που προγραμματίζεται η ωοθυλακιορρηξία, ετοιμάζεται ένα δείγμα φρέσκου σπέρματος (σπέρμα που έχει παραχθεί την ίδια ημέρα) και τοποθετείται στη μήτρα της γυναίκας, μέσω ενός λεπτού καθετήρα. Με τη διαδικασία αυτή εξασφαλίζεται ότι η γονιμοποίηση γίνεται στο φυσικό της περιβάλλον (δηλ. στις σάλπιγγες). Φυσικά στην περίπτωση αυτή αναγκαία προϋπόθεση είναι να υπάρχει ανοικτή τουλάχιστον η μία από τις δύο σάλπιγγες της γυναίκας καθώς επίσης και ο αριθμός σπερματοζωαρίων του συντρόφου να είναι εντός των "φυσιολογικών" ορίων.

Τα ποσοστά επιτυχίας της IUI μετά από διέγερση των ωοθηκών είναι 10 έως 15% ανά κύκλο, αλλά μπορεί να φθάσουν στο 50% μετά από αρκετές προσπάθειες κατά τη διάρκεια ενός χρόνου [38]. Η διακολπική ενδοσαλπιγγική σπερματέγχυση παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά επιτυχίας, αποτελεί μια μέθοδο συμπληρωματική στις περιπτώσεις που προηγουμένως έχει αποτύχει η IUI και η εφαρμογή της ενδείκνυται, πριν οι ασθενείς οδηγηθούν στις περισσότερες περίπλοκες και δαπανηρές μεθόδους υποβοηθούμενης σύλληψης, όπως IVF και τα συναφή.

Η ενδοπεριτοναϊκή σπερματέγχυση είναι η μεταφορά σπερματοζωαρίων κατευθείαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο. Επιχειρείται κυρίως σε περιπτώσεις ανεξήγητης στειρότητας, όπου έχει προηγηθεί IUI, χωρίς όμως επιτυχία.

Πολλά ζευγάρια πιστεύουν πως με την σπερματέγχυση λύνονται τα προβλήματα υπογονιμότητας και επίκειται η εγκυμοσύνη. Η πραγματικότητα είναι πως με τη διαδικασία αυτή βελτιώνεται πάρα πολύ το ποσοστό επιτυχία (ουσιαστικά το διπλασιάζεται ή τριπλασιάζεται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας) αλλά και πάλι το εύρος του είναι 15-18%.

Η σπερματέγχυση λοιπόν δεν είναι πανάκεια, αλλά προσφέρει σημαντικά αυξημένα ποσοστά επιτυχίας σε σχέση με τη σεξουαλική επαφή. Αν συνυπολογίσουμε το χαμηλό κόστος της σπερματέγχυσης, την ευκολία της ως μεθόδου, την επαναληψιμότητά της και το γεγονός ότι είναι ατραυματική για τη γυναίκα, βλέπουμε πως τα ποσοστά επιτυχίας που παρέχει είναι ικανοποιητικά. Θα πρέπει να σκεφτεί κανείς πως θα χρειαστούν τουλάχιστον 3 κύκλοι σπερματέγχυσης προκειμένου να έχουμε καλές πιθανότητες επιτυχίας. Πολλοί γυναικολόγοι προτείνουν 6 κύκλους σπερματέγχυσης. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει ο ειδικός να λάβει υπ' όψιν του, τόσο το λόγο της υπογονιμότητας, όσο και την ψυχολογική και οικονομική κατάσταση του ζευγαριού.

Δεν είναι λίγες οι φορές όπου το ζευγάρι απογοητεύεται τόσο πολύ από τις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες των σπερματεγχύσεων ώστε όταν έρχεται η στιγμή να προχωρήσει ένα βήμα πιο πέρα (δηλαδή στην εξωσωματική γονιμοποίηση) δεν έχει το κουράγιο και τη θέληση που χρειάζεται. Κατά συνέπεια, ο ρόλος του γυναικολόγου που είναι ειδικευμένος στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι πολλαπλός: 1. να προτείνει την θεραπεία εκλογής, 2. να καθορίζει τη διάρκεια της, 3. να ενημερώνει το ζευγάρι για το επόμενο θεραπευτικό στάδιο σε περίπτωση αποτυχίας και 4. να λαμβάνει υπ' όψιν του τους παράγοντες εκείνους που μπορεί να οδηγήσουν το ζευγάρι σε απογοήτευση ή και απόγνωση, προτείνοντας ακόμα και ψυχολογική υποστήριξη αν χρειαστεί.

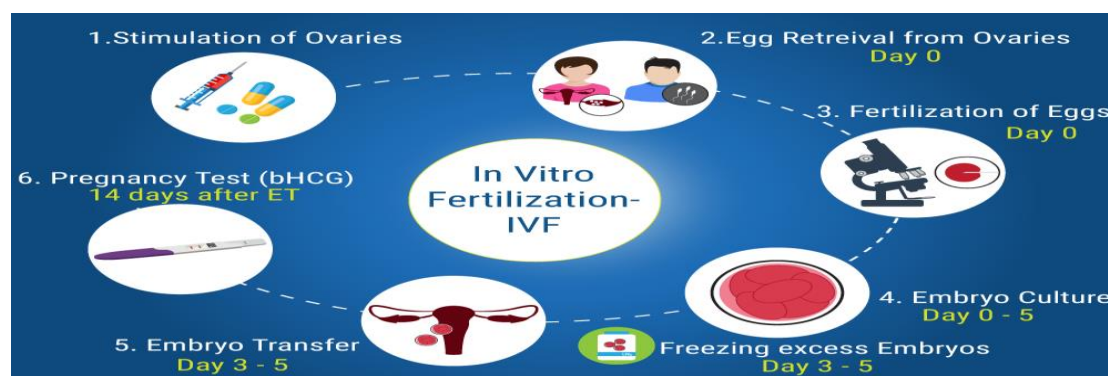
1.3 Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization - IVF)

Η «κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση» (In Vitro Fertilization - IVF), χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1978 χάρη στις προσπάθειες των P.Stepto και R.G. Edwards (Ηνωμένο Βασίλειο) και αφορούσε κυρίως γυναίκες με σαλπινγικό παράγοντα υπογονιμότητας [39]. Σήμερα, η τεχνική αυτή εφαρμόζεται και για άλλες αιτίες υπογονιμότητας, όπως σε ανωμαλίες στην ωορηξία είτε σε ασθενείς που έχουν

εξαντλήσει άλλες μεθόδους, όπως π.χ. σπερματέγχυση, επί τουλάχιστον 6 προσπάθειες.

Στην *in vitro* γονιμοποίηση βασική αρχή αποτελεί το να πλησιάσουν τα σπερματοζωάρια όσο πιο κοντά γίνεται στο ωάριο. Τα ώριμα ωάρια, έπειτα από την εφαρμογή ωοθηκικής διέγερσης, λαμβάνονται από τη σύζυγο και τοποθετούνται μαζί με σπερματοζωάρια (2.000 – 20.000) (αναλογία σπέρματος - ωαρίων περίπου 75.000:1) μέσα σε σταγόνες καλλιεργητικού μέσου γονιμοποίησης για 18-20 ώρες. Δηλαδή όσο εκτιμάται ότι χρειάζεται προκειμένου να πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση, η οποία καθορίζεται από τον σχηματισμό δύο προ-πυρήνων στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου κι από την έξοδο του δεύτερου πολικού σωματίου.

Τα γονιμοποιημένα ωάρια, κατόπιν παραμονής τους σε καλλιέργεια για 2-3 ημέρες, πλέον έμβρυα στο στάδιο των 2-8 κυττάρων, ή για 5-6 ημέρες, έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστης (70-100 κύτταρα), μεταφέρονται στη μήτρα της μητέρας. Η συγκεκριμένη μέθοδος συνιστάται και χρησιμοποιείται εκτεταμένα και σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, όπως σε ποικίλου βαθμού διαταραχές της ποιότητας των σπερματοζωαρίων (εικόνα 4). Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει και θέμα ολιγοασθενο-τερατοσπερμίας (OAT), το ποσοστό γεννήσεων με την πρώτη προσπάθεια IVF μειώνεται από 37,9% σε 17,8% μετά από 5 κύκλους θεραπείας.



Εικόνα 4: Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση [39].

Τακτικές που δοκιμάστηκαν προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερο ποσοστό γεννήσεων στις περιπτώσεις ανδρών με μεγάλες διαταραχές στην ποιότητα των σπερματοζωαρίων συμπεριλάμβαναν την αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων,

τη χρήση διάφορων μεταβολικών παραγόντων που ενεργοποιούν κι ενισχύουν το μηχανισμό της γονιμοποίησης, όπως για παράδειγμα η πεντοξυφιλίνη, και τη μεταφορά των ωαρίων και σπερματοζωαρίων (ενδοσαλπινγικής μεταφοράς γαμετών ή Gamet Intrafallopian Transfer - GIFT) ή των γονιμοποιημένων ωαρίων (ενδοσαλπινγικής μεταφοράς ζυγωτών ή Zygote Intrafallopian Transfer - ZIFT) απευθείας στους ωαγωγούς.

Δυστυχώς οι παραπάνω μέθοδοι δεν αποδείχτηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικές, οπότε και έτχαν μικρής αποδοχής και εφαρμογής, αντίθετα με άλλες τεχνικές, όπως η μερική εκτομή της ζώνης (Partial Zona Dissection - PZD), η ενδοωαριακή ένεση σπερματοζωαρίων ή μικρογονιμοποίηση (Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI), η ένεση επιμηκυσμένων σπερματίδων (Elongated Spermatid Injection - ELSI), η ένεση στρογγυλών σπερματίδων (Round Spermatid Injection - ROSI), και η ένεση πυρήνων στρογγυλών σπερματίδων (Round Spermatid Nucleus Injection - ROSNI).

1.4 Μικρογονιμοποίηση (IntraCytoplasmic Sperm Injection - ICSI)

Έχουν περάσει αρκετά χρόνια από το μεγάλο επίτευγμα των P.Stepto και R.G. Edwards (1978) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, δηλαδή τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού από IVF [40]. Από τότε ακολούθησε μια αλματώδης ανάπτυξη στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ώστε σήμερα η θεραπεία της υπογονιμότητας να είναι πιο αποτελεσματική και προσιτή για τα περισσότερα ζευγάρια.

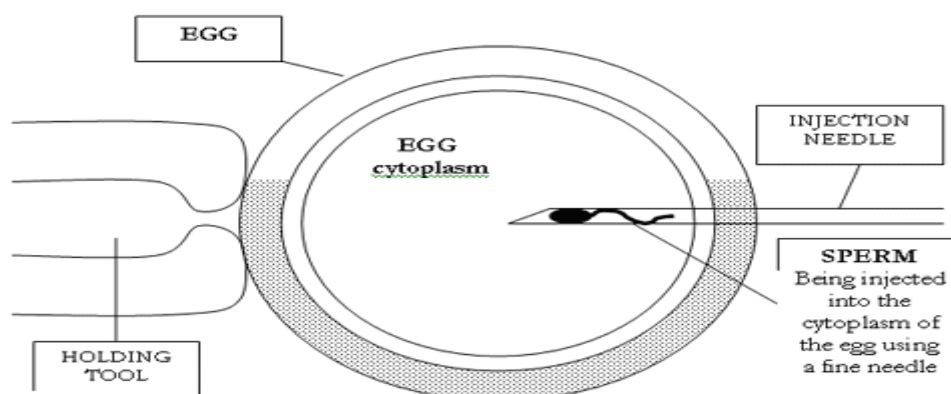
Η προσεκτική μελέτη των μηχανισμών της αναπαραγωγής έχει οδηγήσει στην πληρέστερη κατανόηση της φυσιολογίας, αλλά και της παθολογίας των φαινομένων της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης και της κύησης, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι έχουν ξεκαθαριστεί τα προβλήματα που προκύπτουν από την χρήση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ή ότι βρέθηκε η λύση στο πρόβλημα της υπογονιμότητας. Ακόμα και σε γόνιμα ζευγάρια, το προσδόκιμο επίτευξης εγκυμοσύνης στο τέλος του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου κυμαίνεται από 25-38%, γεγονός που σημαίνει ότι περίπου ένα στα τρία ή τέσσερα γόνιμα ζευγάρια επιτυγχάνει κύηση κάθε μήνα. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπογονιμότητας ανδρικού παράγοντα, η οποία υπολογίζεται σε περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων, συχνά η μέθοδος IVF αδυνατεί να δώσει λύση. Έτσι, δημιουργήθηκε η ανάγκη για εξέλιξη

καινούριων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, και πιο συγκεκριμένα τεχνικών που στοχεύουν στην επίλυση των προβλημάτων υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας.

Γενικότερα, οι καινούριες τεχνικές που αναπτύχθηκαν προκειμένου να αντιμετωπιστούν επιτυχώς οι σοβαρού βαθμού περιπτώσεις υπογονιμότητας, αφορούσαν τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο με τεχνητό τρόπο, ώστε να παρακάμπτονται τα φυσικά εμπόδια που συναντά το σπερματοζωάριο κατά την προσπάθεια εισόδου του στο κυταρόπλασμα του ωαρίου, όπως για παράδειγμα η διαφανής ζώνη και η κυτταρική μεμβράνη του ωαρίου.

Ενώ αρχικά αναπτύχθηκαν τεχνικές όπως αυτές της μερικής διάνοιξης της διαφανούς ζώνης (Partial Zona Dissection - PZD) και της τοποθέτησης σπερματοζωαρίων υπό τη διαφανή ζώνη (Subzonal Insemination - SUZI), λόγω του μικρού ποσοστού επιτυχίας και των σοβαρών μειονεκτημάτων τους, δεν συνεχίστηκαν να εφαρμόζονται επιτυχώς [41].

Η ενδοωαριακή έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI) ή μικρογονιμοποίηση, ήρθε στο προσκήνιο το 1992 στο Βέλγιο, κυρίως για την αντιμετώπιση της αντρικής υπογονιμότητας, ενώ σήμερα η μέθοδος χρησιμοποιείται επίσης σε περιπτώσεις γυναικείας αλλά και μικτής υπογονιμότητας, με σκοπό την αύξηση της επιτυχίας κύησης (εικόνα 5). Μάλιστα, η συγκεκριμένη μέθοδος φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από την κλασική IVF, με τα ποσοστά γονιμοποίησης να φτάνουν το 60-70% ακόμα και σε πολύ κακής ποιότητας σπέρματα.



Εικόνα 5: Η ενδοωαριακή έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (ICSI) [41].

Η επιτυχία αυτή της ICSI έγκειται όχι μόνο στην παράκαμψη των φυσικών εμποδίων που αναφέραμε παραπάνω, αλλά και αυτών της αναγνώρισης και της δέσμευσης των διάφορων αντιγόνων του σπερματοζωαρίου από υποδοχείς της διαφανούς ζώνης του ωαρίου, της ακροσωμικής αντίδρασης (ενζυμική αντίδραση που επιτρέπει τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο), όπως και της απόκτησης γονιμοποιητικής ικανότητας του σπερματοζωαρίου. Η μέθοδος ενδείκνυται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μικρής (κάτω από 5.000.000 κινητά σπερματοζωάρια μετά την επεξεργασία) ή πλήρους έλλειψης κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, καθώς και ελλειπούς ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις γλομποζοσπερμίας, όπου τα σπερματοζωάρια δεν έχουν ακρόσωμα, και επομένως δεν μπορούν να διεισδύσουν στο ωάριο.

Παρόλα αυτά, η ICSI ενδείκνυται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως [42]:

- ✓ Όταν έχουν γίνει πάνω από δύο αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης με την κλασική IVF στο παρελθόν.
- ✓ Όταν υπάρχει πρόβλημα εκσπερμάτισης.
- ✓ Όταν χρησιμοποιείται κατεψυγμένο σπέρμα σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία για θεραπεία καρκίνου.
- ✓ Όταν υπάρχει ιστορικό μη αποφρακτικής και αποφρακτικής αζωοσπερμίας ως αποτέλεσμα της εκ γενετής αμφοτερόπλευρης απουσίας των εκφορητικών σωληναρίων, αποτυχούσας διάνοιξης του σπερματικού πόρου ή της αναστόμοσής του με την επιδιδυμίδα.
- ✓ Όταν τα σπερματοζωάρια εμφανίζουν ανοσολογικό αίτιο υπογονιμότητας, όπως οι εκτεταμένες συγκολλήσεις που εμποδίζουν παθητικά την κίνησή τους.
- ✓ Όταν η διαφανής ζώνη είναι παχύτερη του φυσιολογικού και συνεπώς δυσκολότερο να διεισδυθεί από το σπερματοζωάριο.
- ✓ Όταν χρησιμοποιούνται ωάρια δότης.
- ✓ Σε μικρό αριθμό και χαμηλή ποιότητα ωαρίων όπως σε γυναικές μεγάλης ηλικίας.

Η τεχνική εφαρμογή της ICSI συμπεριλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

1. Τα ώριμα ωάρια λαμβάνονται από τη σύζυγο με την εφαρμογή της καταστολής και της ωοθηκικής διέγερσης και υποβάλλονται σε ειδική ενζυμική επεξεργασία

αφαίρεσης των κοκκωδών κυττάρων που τα περιβάλλουν προκειμένου να διευκολυνθεί ο χειρισμός τους.

2. Την ίδια ημέρα λαμβάνεται από τον σύζυγο σπέρμα το οποίο, ανάλογα με τον αριθμό και την κινητικότητα των διαθέσιμων σπερματοζωαρίων, υποβάλλεται σε ειδική επεξεργασία επιλογής σπερματοζωαρίων (με Percol ή swim-up). Στην περίπτωση όπου υπάρχει πρόβλημα εκσπερμάτισης ή έλλειψης κινητών σπερματοζωαρίων, κινητά σπερματοζωάρια μπορεί να απομονωθούν από την επιδιδυμίδα με χειρουργική αφαίρεση (Microsurgical Epididymial Sperm Aspiration - MESA) ή με παρακέντηση και αναρρόφηση (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration - PESA). Σε περίπτωση αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμίας με ανεπιτυχή MESA ή σε μη αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμίας με εντοπισμένες όμως εστίες σπερματογένεσης, κινητά σπερματοζωάρια μπορεί να απομονωθούν με τη χρήση της θεραπευτικής βιοψίας του ορχικού ιστού (Testicular Sperm Extraction - TESE) ή με παρακέντηση και αναρρόφηση του ορχικού ιστού (Testicular Sperm Aspiration - TESA). Τέλος, στις περιπτώσεις όπου καμία από τις παραπάνω τεχνικές δεν δύναται να απομονώσει σπερματοζωάρια, εφαρμόζεται η ένεση πυρήνων στρογγυλών σπερματίδων (Round Spermatid Nucleus Injection - ROSNI) κατά την οποία απομονώνεται ο πυρήνας από πολύ άωρες μορφές σπερματίδων και τοποθετείται με μικρογονιμοποίηση μέσα στο κυτταρόπλασμα των ωαρίων, προκειμένου να επιτευχθεί η γονιμοποίηση.

3. Στη συνέχεια το κάθε ωάριο απορροφάται μέσα σε μία σταγόνα καλλιεργητικού υγρού με μια γυάλινη πιπέτα (πιπέτα συγκρατήσεως) με τη βοήθεια μικροχειριστηρίου και τοποθετείται στο μικροσκόπιο. Σε μία διπλανή σταγόνα τοποθετούνται και τα σπερματοζωάρια διαδοχικά, ενώ με τη βοήθεια ενός δεύτερου μικροχειριστήριου, αναρροφάται ένα σπερματοζωάριο μέσα σε μία πολύ λεπτή γυάλινη βελόνη (πιπέτα ενέσεως) και εισάγεται μέσα στο ωάριο.

4. Τα «γονιμοποιημένα» πλέον ωάρια τοποθετούνται και πάλι στον επωαστικό κλίβανο, υπό συνθήκες καλλιέργειας, με την σιγουριά της ελεγχόμενης γονιμοποίησης, αφού δεν είναι δυνατό να προκύψουν πολυσπερμικά έμβρυα μέσω της συγκεκριμένης μεθόδου. Η γονιμοποίηση των ωαρίων ελέγχεται και επιβεβαιώνεται το επόμενο πρωινό από τον σχηματισμό των δύο προπυρήνων.

Η μέθοδος ICSI έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας γονιμοποίησης που κυμαίνονται από 50-90%. Σε σπάνιες περιπτώσεις αποτυχίας επίτευξης κύησης, ένα μικρό ποσοστό των

ωαρίων μπορεί να καταστραφεί κατά τη διαδικασία αυτή, παρά τις προφυλάξεις που λαμβάνονται [43]. Πράγματι η ICSI είναι περίπου 3.9 φορές πιο αποτελεσματική από την κλασική IVF, εφόσον δύναται να επιτύχει κύηση ακόμα και σε περιπτώσεις ανδρών με ήπιου έως σοβαρού βαθμού υπογονιμότητα, χάρη στην χρήση κινητών σπερματοζωαρίων ή σπερματοζωαρίων με όσο το δυνατόν πιο φυσιολογική μορφολογία. Το τελευταίο επιτυγχάνεται ακόμα και σε περιπτώσεις όπου έχουμε 100% ακινησία σπερματοζωαρίων, μέσα από διάφορες δοκιμασίες ζωτικότητας (πχ test Williams), ώστε να είναι δυνατή η επιλογή ζωντανών σπερματοζωαρίων. Σε περιπτώσεις νεκροσπερμίας στο σπερματικό υγρό, η απομόνωση ζωντανών σπερματοζωαρίων είναι δυνατή μόνο με τη μέθοδο της θεραπευτικής βιοψίας όρχεων.

Η επιτυχία της μεθόδου ICSI δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων στο υγρό εκσπερμάτισης, αλλά από πιθανές επιδράσεις αυτών στην εμφύτευση και την μετέπειτα εμβρυϊκή ανάπτυξη. Επιπλέον, η επιτυχία της ICSI φαίνεται να επηρεάζεται και από την ποιότητα του ανδρικού γονιδιώματος, από το κεντρόσωμα του σπερματοζωαρίου, αλλά και από την αναπτυξιακή ενεργοποίηση του ωαρίου.

Στο παρελθόν, κατά την εμβρυομεταφορά εμβρύων ICSI από τερατοζωοσπερμικούς άνδρες παρατηρήθηκε είτε μειωμένο ποσοστό εμφυτεύσεων, είτε μείωση στο ποσοστό επίτευξης κύησης και αυξημένο ποσοστό αποβολών. Δυστυχώς δεν είναι εφικτό σε κλινικό επίπεδο να καθοριστεί η επίδραση που πιθανώς να έχει η μορφολογία των σπερματοζωαρίων στην εμφύτευση, τη γονιμοποίηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Το τελευταίο θεωρείται ότι οφείλεται στην έλλειψη εμφανών δύσμορφων χαρακτηριστικών κατά την επιλογή σπερματοζωαρίων για γονιμοποίηση. Πάντως, τα ποσοστά επιτυχούς κύησης από εξωσωματική γονιμοποίηση κατά την οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σπερματοζωάρια από θεραπευτική βιοψία όρχεων ή επιδιδυμίδας, είναι σαφώς χαμηλότερα από αυτά που παρατηρούνται σε γονιμοποίηση με σπερματοζωάρια από σπερματικό υγρό.

1.5 Μη συμβατικές μέθοδοι Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Ενδοσαλπινγκή μεταφορά γαμετών (GIFT)

Πρόκειται για μια εναλλακτική τεχνική της IVF και εφαρμόζεται στις γυναίκες στις οποίες η μία τουλάχιστον σάλπιγγα δεν είναι αποφραγμένη [44]. Στην περίπτωση αυτή η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα μέσα στο φυσικό της περιβάλλον, στις σάλπιγγες. Υπάρχει βέβαια το μειονέκτημα ότι δεν γνωρίζουμε στις περιπτώσεις αποτυχίας, εάν το ωάριο γονιμοποιήθηκε ή όχι.

Ενδείξεις ενδοσαλπινγκής μεταφοράς γαμετών (GIFT):

- ✓ Ανεξήγητη στειρότητα
- ✓ Τραχηλικός παράγων
- ✓ Περισσαλπινγκές συμφύσεις
- ✓ Ενδομητρίωση
- ✓ Ανεπιτυχής ετερόλογη ενδομήτρια σπερματέγχυση
- ✓ Ανεπιτυχής κλασσική αντιμετώπιση διαταραχών ωοθυλακιωρρηξίας
- ✓ Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια
- ✓ Ενδομήτριες συμφύσεις

Λαπαροσκοπική ενδοσαλπινγκή μεταφορά ζυγωτών (ZIFT)

Πρόκειται για την εναλλακτική λύση εξωσωματικής γονιμοποίησης, στην οποία απαραίτητη προϋπόθεση είναι μία τουλάχιστον σάλπιγγα υγιής [45].

Η μεταφορά των γονιμοποιημένων ωαρίων γίνεται με τη βοήθεια λαπαροσκόπησης κατευθείαν στη σάλπιγγα και όχι στη μητριαία κοιλότητα. Τα αποτελέσματα του ZIFT δεν είναι καλύτερα από την κλασσική Εξωσωματική και ως εκ τούτου η εφαρμογή της είναι περιορισμένη. Ενδείκνυται περισσότερο σε ζευγάρια με γαμέτες (σπερματοζώαρια ή ωάρια), χαμηλής ή αμφιβόλου γονιμοποιητικής ικανότητας (ολιγοασθενοσπερμία ή κακής ποιότητας ωάρια). Επίσης, σε περιπτώσεις που ο ένας από τους δύο, ο άνδρας ή η γυναίκα, εμφανίζει αυξημένα επίπεδα αντισπερμικών αντισωμάτων.

Ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά γαμετών (GIPT)

Είναι η τεχνική της κατευθείαν μεταφοράς γαμετών στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συγκεκριμένα στον οπίσθιο Δουγλάσειο χώρο διακολπικά [46]. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παρουσία τουλάχιστον μίας σάλπιγγας φυσιολογικής. Οι ενδείξεις είναι παρεμφερείς με εκείνες του GIFT, όπως επίσης είναι και η ωοθηκική διέγερση, η προετοιμασία του σπέρματος και η περαιτέρω παρακολούθηση.

Διακολπική ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών (TV-GIFT) ή εμβρύων (TVZIFT)

Είναι η διακολπική μεταφορά γαμετών ή εμβρύων με απαραίτητη προϋπόθεση την ύπαρξη μιας μορφολογικά και λειτουργικά «ακέραιης σάλπιγγας». Η επιλογή μεταξύ TV-GIFT και TV-ZIFT βασίζεται στη βιολογική κατάσταση των γαμετών. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με λαπαροσκοπικά απρόσιτες σάλπιγγες, λόγω ενδοκοιλιακών συμφύσεων, που αποδείχθηκαν όμως ανοιχτές βάσει υστεροσαλπιγγογραφίας που έχει προηγηθεί.

Μικρογονιμοποίηση

Αναφορικά κάποιες τεχνικές μικρογονιμοποίησης [47]:

- ✓ Διάτρηση διαφανούς ζώνης (ZD)
- ✓ Μερική εκτομή διαφανούς ζώνης (PZD)
- ✓ Υποζωνική τοποθέτηση σπερματοζωαρίων (SUZI)
- ✓ Ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπερματοζωαρίων (ICSI).

Πρόκειται για τη διαδικασία όπου εφαρμόζεται η τεχνική της ενδοωαριακής έγχυσης ενός σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Οι τεχνικές μικρογονιμοποίησης αποτελούν την επανάσταση των τελευταίων χρόνων όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπογονιμότητας και παρέχουν δυνατότητα θεραπείας ακόμα και στις δυσκολότερες περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας.

Εκεί που στο παρελθόν οι γιατροί δεν μπορούσαν να προσφέρουν κάτι περισσότερο από την υιοθεσία ή τη σπερματέγχυση με σπέρμα δότη, νέες τεχνικές μικρογονιμοποίησης όπως η ICSI, παρέχουν πλέον μια πραγματικά καλή θεραπευτική

λύση. Στην ICSI χρησιμοποιούνται τα ισχυρότερα μικροσκόπια και "ειδικές συσκευές μικροχειρισμού".

Πιο συγκεκριμένα, το ειδικό επιστημονικό προσωπικό των κέντρων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι εμβρυολόγοι, διαθέτοντας ένα μόνο ωάριο στο άκρο ενός λεπτού σωλήνα αναρρόφησης, έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν το ωάριο αυτό, με μια βελόνα που είναι επτά ή περισσότερες φορές μικρότερη από μια ανθρώπινη τρίχα. Η βελόνα αυτή μεταφέρει στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου ένα μόνο σπερματοζώαριο, που, στις περισσότερες περιπτώσεις (60-70%) συνήθως γονιμοποιεί το ωάριο. Στην συνέχεια, το γονιμοποιημένο ωάριο μεταφέρεται στη μήτρα ως έμβρυο, όπου αναμένεται να εμφυτευτεί, συνήθως τρεις ημέρες αργότερα.

Οι τεχνικές μικρογονιμοποίησης έχουν σήμερα εφαρμοστεί για τη θεραπεία της υπογονιμότητας τόσο ανδρών που παράγουν σπερματοζώαρια κακής ποιότητας, όσο και ανδρών που δεν παράγουν καθόλου σπέρμα εξαιτίας απόφραξης ή άλλων διαταραχών των όρχεων.

Παρά την αξιοσημείωτη επιτυχία της ICSI, τα περισσότερα κέντρα συμφωνούν ότι η τεχνική θα πρέπει να περιορίζεται μόνο στα υπογόνιμα ζευγάρια με σοβαρό πρόβλημα σπέρματος και να μην εφαρμόζεται γενικά.

1.6 Κρυοσυντήρηση ωαρίων και εμβρύων

Η μέθοδος συντήρησης των «πλεοναζόντων» εμβρύων ή ωαρίων με κατάψυξη για πιθανή χρησιμοποίησή των σε επόμενους κύκλους καλείται κρυοσυντήρηση και αποτελεί πλέον ένα αναπόσπαστο στοιχείο των καθιερωμένων μονάδων Εξωσωματικής Γονιμοποίησης [48].

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης εμβρύων: Πρωταρχική ένδειξη για κρυοσυντήρηση αποτελεί η ανάγκη για συντήρηση της περίσσειας των εμβρύων, ύστερα από χρησιμοποίηση του κατάλληλου αριθμού (συνήθως τρία). Άλλη ένδειξη είναι η προσπάθεια βελτίωσης των ποσοστών εμφύτευσης και κλινικής κύησης, αποφεύγοντας την εμβρυομεταφορά στο ίδιο κύκλο που εφαρμόστηκε η ωοθηκική διέγερση.

Η δυνατότητα συντήρησης των υπεράριθμων εμβρύων εξάλλου αυξάνει την προοπτική δωρεάς εμβρύων στην περίπτωση που η ασθενής καταστεί έγκυος στον κύκλο αυτό της θεραπείας και αφού η κύηση περατωθεί επιτυχώς. Προϋπόθεση για μια τέτοια δωρεά

βέβαια είναι ότι η ίδια δεν επιθυμεί περαιτέρω τεκνοποιΐα. Τέλος, η τεχνική αυτή συνέβαλε στην ανάπτυξη της προεμφυτευτικής ιατρικής, παρέχοντας τη δυνατότητα αναβολής της εμφύτευσης, έως ότου ολοκληρωθεί ο γενετικός έλεγχος και αποκλεισθεί το πιθανολογούμενο νόσημα.

Ενδείξεις κρυοσυντήρησης ωαρίων: Όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του σπέρματος, η κρυοσυντήρηση ωαρίων μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις που ισχυρή τοξική επίδραση επί των ωοθηκών είναι επιβεβλημένη, όπως για παράδειγμα, χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία, για λόγους κακοήθειας. Το ίδιο βέβαια ισχύει σε περιπτώσεις πρόωρης χειρουργικής αφαίρεσης των ωοθηκών.

Επίσης σε περιπτώσεις περίσσειας ωαρίων ή κατάψυξή των για μελλοντική χρήση, ομόλογη ή ετερόλογη, θα ήταν προτιμότερη έναντι των εμβρύων. Τέλος, με την αύξηση των αναγκών για καλύτερη μελέτη των γαμετών, η κατάψυξη των ωαρίων θα μπορούσε να υπηρετήσει ερευνητικούς στόχους.

Μειονεκτήματα της κρυοσυντήρησης ωαρίων: Πρωταρχικό μέλημα στον τομέα αυτό της κρυοβιολογίας είναι ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στα ωάρια από τη διαδικασία κατάψυξης – απόψυξης καθώς η γονιμοποιητική ικανότητά τους, όπως και η περαιτέρω επιβίωσή τους, δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς. Ύστερα από ταχεία κατάψυξη και απουσία κρυοπροστατευτικών είναι δυνατόν να προκληθούν χρωματοσωμικές ανωμαλίες.

1.7 Δωρεά ωαρίων ή εμβρύων και «δανεισμός» μήτρας

Η δωρεά ωαρίων δημιουργεί προοπτικές επίτευξης εγκυμοσύνης και τεκνοποιΐας σε γυναίκες οι οποίες μέχρι πρόσφατα, θεωρούνταν αμετάκλητα “άγονες” [49]. Σε γυναίκες με ωοθηκική ανεπάρκεια είναι δυνατόν, μετά από εξωγενή χορήγηση στεροειδών, να δημιουργηθεί κατάλληλο ενδομήτριο περιβάλλον, που να είναι υποδεκτικό για την εμφύτευση του εμβρύου. Με τον τρόπο αυτό και ανεξάρτητα από την ηλικία της γυναίκας αποδέκτου, που μπορεί να είναι μεταεμμηνοπαυσιακή από ετών, είναι δυνατόν, όπως έχει ήδη διαπιστωθεί, να επιτευχθούν συγκριτικά υψηλά ποσοστά κύησης.

Αποδεικνύεται έτσι ότι το ενδομήτριο μετά την εμμηνόπαυση, η οποία άμεσα οφείλεται στην παύση της ωοθηκικής λειτουργίας, διατηρεί το βιολογικό του δυναμικό.

Παράλληλα η επίτευξη εγκυμοσύνης με τη μέθοδο αυτή, σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>40 ετών) και με ιστορικό ανεπιτυχών προσπαθειών IVF με ομόλογα ωάρια στο παρελθόν, επιβεβαιώνει την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά ωαρίων που προέρχονται από άλλες νεώτερες (δότες).

Σε αντίθεση με τη δωρεά σπέρματος, η οποία είναι από 100ετίας γνωστή ως μέθοδος αντιμετώπισης της μη επανορθώσιμης υπογονιμότητας ανδρικής αιτιολογίας, η δωρεά ωαρίων εμφανίστηκε στο προσκήνιο μόνο μετά την εμφάνιση της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης και των εναλλακτικών της μεθόδων. Η μήτρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει παρατηρηθεί ότι παρά την ατροφία της, διατηρεί πράγματι την ικανότητα ανταπόκρισης στην εξωγενή ορμονική διέγερση, έτσι ώστε να επιτρέπει την εμφύτευση.

Το 1983 ο Trounson με τους συνεργάτες του ανακοίνωσαν την πρώτη επιτυχή μεταφορά in vitro γονιμοποιηθέντος ωαρίου δότριας σε γυναίκα με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία [50]. Τον επόμενο χρόνο επακολούθησε το ίδιο επίτευγμα με τη διαφορά όμως ότι η γυναίκα αποδέκτης είχε ωοθηκική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου απαίτησε εξωγενή υποστήριξη με στεροειδή. Η μέθοδος στη συνέχεια έγινε όλο και περισσότερο αποδεκτή με συγκριτικά υψηλά ποσοστά κυήσεων και μικρά ποσοστά αποβολών, υποδηλώνοντας έτσι την καλύτερη βιολογική συμπεριφορά ωαρίων που προέρχονται από δότες νεαρής ηλικίας.

Ενδείξεις δωρεάς ωαρίων

A. Γυναίκες με ωοθηκική ανεπάρκεια, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή.

- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (ιδιοπαθής)
- Εμμηνόπαυση, αυτόματη ή μετεγχειρητική
- Χρωματοσωματικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Turner, φιλοσύνδετο νόσημα)
- Προηγούμενα χημειο-ή ακτινοθεραπεία

B. Γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο.

- Ανεπιτυχής επανειλημμένη προσπάθεια IVF λόγω "ωοπενίας" (απουσία ωαρίων ή λήψη 1-2 ωαρίων και εμβρύων ή και λόγω επίμονης δημιουργίας ωοθηκικών κύστεων.

- Οικογενείς παθήσεις που δεν είναι εύκολο να διαγνωσθούν προγεννητικά (π.χ. χορεία Hundington, κυστική ένωση κ.λ.π.)

Με τον όρο δωρεά εμβρύων εννοούμε τη μεταφορά in vitro γονιμοποιηθέντων ωαρίων, τα οποία γενετικά δεν σχετίζονται άμεσα με οποιοδήποτε άτομο του ζεύγους – αποδέκτη [51]. Οι πραγματικές ενδείξεις για τη δωρεά “εμβρύων” είναι περιορισμένες και συνοψίζονται στις περιπτώσεις στις οποίες ο μεν σύζυγος δεν διαθέτει γόνιμο σπέρμα ή αυτό είναι ακατάλληλο για ιατρικούς λόγους, η δε σύζυγος εμπίπτει επίσης στην κατηγορία των γυναικών που έχουν ανάγκη δωρεάς ωαρίων.

Η προέλευση των προς δανεισμό εμβρύων ποικίλλει. Μπορεί να είναι πλεονάζοντα έμβρυα, που έχουν καταψυχθεί για μελλοντική ομόλογη χρήση, που δεν χρειάστηκε όμως λόγω εγκυμοσύνης της δότριας, ή που αυτό κατέστη αδύνατο λόγω έκτακτου συμβάντος (ατύχημα, σοβαρή ασθένεια κλπ). Έμβρυα για δωρεά μπορεί επίσης να προκύψουν, όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα κατάψυξης των πλεοναζόντων εμβρύων (πάνω από 3-5) ύστερα από IVF, με τη συγκατάθεση βέβαια του ζεύγους από το οποίο αυτά προέρχονται.

Το ίδιο βέβαια δεν ισχύει για έμβρυα που παραμένουν αζήτητα, επειδή για τη δωρεά τους απαιτείται η συγκατάθεση των “βιολογικών γονέων”.

Δανεισμός μήτρας – παρένθετη μητέρα

Η εξωσωματική γονιμοποίηση οδηγεί στην ύπαρξη του εμβρύου, έστω και παροδικά, έξω από το σώμα της βιολογικής μητέρας, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα μεταφοράς του στη μήτρα μιας άλλης [52]. Η τελευταία θα το κυοφορήσει, αλλά με σκοπό μετά τον τοκετό να το επιστρέψει στο ζεύγος από το οποίο προήλθαν αρχικά οι γαμέτες, δηλαδή στους βιολογικούς γονείς. Τη μέθοδο αυτή εφάρμοσε πρώτος ο Utian το 1985 και έκτοτε καθιερώθηκε σε αρκετά μεγάλο βαθμό.

Η κυοφορούσα γυναίκα παρέχει τα απαραίτητα στοιχεία για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη του εμβρύου (π.χ. πλακούντα, υμένες, θρεπτικά υλικά κ.λ.π.), δε σχετίζεται όμως με το καθ’αυτό γενετικό υλικό των εμβρύων.

Ενδείξεις δανεισμού μήτρας για κυοφορία ετερόλογων εμβρύων (Surrogate gestational motherhood)

- Απουσία μήτρας (σύνδρομο Rokitansky-Kuster Hauser, υστερεκτομία).
- Ανατομικές διαμαρτίες μήτρας ασυμβίβαστες με επιτυχή κυοφορία (δίδελφος, ατροφική, μονόκερος μήτρα, σύνδρομο Asherman).
- Σοβαρή πάθηση λ.χ. σοβαρή υπέρταση ή διαβήτη, επικίνδυνα για τη μητέρα ή το έμβρυο.

Ο δανεισμός της μήτρας μιας γυναίκας από άλλη μπορεί να συνδυαστεί επίσης με τη σύγχρονη δωρεά ωαρίου εκ μέρους της ίδιας (surrogate mother). Το δωριζόμενο ωάριο γονιμοποιείται *in vitro* μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση ή ευκολότερα *in vivo* μετά από σπερματέγχυση, χρησιμοποιώντας και στις δυο περιπτώσεις το σπέρμα του συζύγου της άγονης γυναίκας (υποκατάσταση μητρότητας).

Αν και δεν υπάρχουν αρκετές σχετικές μελέτες, φαίνεται ότι οι γυναίκες προσφέρονται περισσότερο για απλό δανεισμό της μήτρας και λιγότερο για σύγχρονη δωρεά ωαρίου. Στην πρώτη περίπτωση ο φόβος για τη μετέπειτα ανάπτυξη μητρικού δεσμού είναι μικρότερος, αφού γενετικά το παιδί δεν θα τους ανήκει.

1.8 Επιλογή φύλου – Προεμφυτευτική διάγνωση

Αρχικά θα πρέπει να διευκρινισθεί η διαφορά στην έννοια των δύο όρων: «επιλογή» και «προσδιορισμός» του φύλου που δεν είναι ταυτόσημοι [53]. Στο πρώτο εννοούμε την εκούσια επιλογή του ενός ή του άλλου φύλου (χρωματοσωμικά) για το παιδί που θα γεννηθεί μελλοντικά, ενώ με τον όρο «προσδιορισμός» του φύλου τη διαδικασία με την οποία διαγιγνώσκουμε το φύλο του παιδιού μετά τη σύλληψη και πριν αυτό ακόμα γεννηθεί.

Η επιλογή του φύλου μπορεί να επιχειρηθεί με μεθόδους που εφαρμόζονται πριν ή μετά τη γονιμοποίηση. Πρόσφατα πολλοί υποστήριζαν ότι μπορούν να επηρεάσουν το φύλο του παιδιού με μεθόδους όπως οι αλκαλικές ή όξινες κολπικές πλύσεις πριν τη συνουσία, με προγραμματισμό της σεξουαλικής επαφής σύμφωνα με την ημέρα της ωοθυλακιωρρηξίας, με διαιτητικές μεθόδους και με τεχνικές διαχωρισμού των σπερματοζωαρίων πριν από σπερματέγχυση.

Επιπλέον, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες υποστήριξαν ότι συγκεκριμένες συνθήκες σχετίζονται με το φύλο. Το άρρεν φύλο σχετίστηκε με παρατεταμένη παραγωγική και βραχεία εκκριτική φάση, με σύντομο μεσοδιάστημα μεταξύ κύσεων και με ακραίες ηλικίες της αναπαραγωγικής περιόδου. Μελλοντικά είναι πιθανό ότι θα καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός του φυλετικού χρωματοσώματος σε μεμονωμένο σπερματοζωάριο, το οποίο στη συνέχεια θα μπορεί επιλεκτικά να ενεθεί δια της διάφανους ζώνης στο εσωτερικό του ωαρίου προς γονιμοποίησή του, προκαθορίζοντας έτσι πριν τη γονιμοποίηση το φύλο του παιδιού που πιθανόν να προκύψει. Τέτοιες μελέτες άρχισαν ήδη να βλέπουν το φως της δημοσιότητας.

Ο προσδιορισμός του φύλου γίνεται στο 1ο ή στο 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με διάφορες μεθόδους που διαφέρουν όσον αφορά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά των. Μπορεί να επιτευχθεί με τη μέθοδο της βιοψίας της χοριακής λάχνης καθώς και με την αμνιοπαρακέντηση. Είναι δυνατόν να προσδιορισθεί και υπερηχογραφικά. Με την καθιέρωση βέβαια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης είναι πλέον εφικτή η διάγνωση του φύλου ενός συγκεκριμένου εμβρύου πριν τη μεταφορά του στη μήτρα ή στη σάλπιγγα.

Τέλος, ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου θεωρητικά τουλάχιστον, θα μπορούσε να επιτευχθεί από τον καρυότυπο εμβρυϊκών κυττάρων που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα της μητέρας, μία μέθοδος όμως που δεν προβλέπεται να εφαρμοσθεί σε καθημερινή τουλάχιστον βάση για το άμεσο μέλλον.

Προεμφυτευτική Διάγνωση Γενετικών Παθήσεων

Μία από τις κύριες προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής είναι η αντιμετώπιση των γενετικών νόσων [54]. Αυτή αφορά τη θεραπεία της νόσου με βιοχημικά μέσα, την υποστήριξη του προσβεβλημένου ιστού με υγιή βλαστικά κύτταρα δότη, την πρόληψη με προγεννητικό έλεγχο και τερματισμό της κύησης ή, τέλος, τη γονιδιακή θεραπεία. Σήμερα, είναι γνωστές περισσότερες από 4000 γενετικές νόσοι για τις περισσότερες από τις οποίες, δυστυχώς, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία.

Η προγεννητική διάγνωση των κληρονομούμενων νόσων ή/και των χρωμοσωματικών ανωμαλιών συνίσταται στη λήψη εμβρυϊκών κυττάρων με βιοψία χοριονικής λάχνης ή αμνιοκέντηση μεταξύ της 8ης και 20ης εβδομάδας της κύησης. Αν η ανάλυση του

υλικού που λαμβάνεται δείξει ότι το έμβρυο είναι προσβεβλημένο, το ζευγάρι μπορεί να επιλέξει τον τερματισμό της κύησης. Η εκλογή αυτή, ωστόσο, δεν είναι απαλλαγμένη από τραυματικές συνέπειες τόσο ψυχολογικές όσο και σωματικές. Επιπλέον, πιθανόν να χρειασθεί η επανάληψη της ίδιας διαδικασίας πολλές φορές έως ότου επιτευχθεί η γέννηση ενός υγιούς παιδιού.

Η προεμφυτευτική διάγνωση επιτρέπει την αποφυγή εκδήλωσης γενετικής νόσου μεταφέροντας στη μήτρα μόνον τα έμβρυα που δε φέρουν την υπεύθυνη γενετική διαταραχή. Διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τη βιοψία του ανθρώπινου εμβρύου μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση:

- Βιοψία λίγων εκτοδερμικών κυττάρων από τη βλαστοκύστη.
- Λήψη 1 ή 2 κυττάρων από το έμβρυο στο στάδιο των s-κυττάρων.
- Αφαίρεση του 1ου πολικού σωματίου από το προς γονιμοποίηση ωάριο.

Η πρόοδος στον τομέα της προεμφυτευτικής διάγνωσης στις μέρες μας είναι πραγματικά εντυπωσιακή, δίδοντας ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις στο αρχικό επίτευγμα των Edwards – Steptoe. Έτσι, ο στόχος δεν είναι πια μόνο να προσφέρουμε στο άτεκνο ζευγάρι ένα παιδί, αλλά ένα «υγιές» παιδί.

ΣΚΟΠΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της ανασκοπικής αυτής μελέτης είναι η πιθανή ύπαρξη νεογνικών παθήσεων μετά από χρησιμοποίηση μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης αλλά και η κατανόηση της παθοφυσιολογίας η οποία συνέβαλε για την εμφάνιση αυτών των παθήσεων.

Μελετήθηκαν 8 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, embio, Medlab, American Society of Obstetrics-Gynecology, MedLine.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως: Υπογονιμότητα, εξωσωματική γονιμοποίηση, αυτισμός, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος, κ.ά.

Από την ανασκόπηση προέκυψαν: 94 βιβλιογραφικές αναφορές (92 αγγλικής και 2 ελληνικής βιβλιογραφίας).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σχεδόν σαράντα χρόνια έχουν περάσει από τη γέννηση του πρώτου «μωρού του σωλήνα». Από τότε, η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει κάνει σημαντικά βήματα [55]. Το 1992 αρχίζει η εφαρμογή της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου (ICSI), μιας τεχνικής που αντιμετωπίζει περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας. Το 1993 ανακοινώνεται η πρώτη κύηση με κρυοσυντηρημένο ωάριο. Τα χρόνια που πέρασαν, περισσότερα από 1.000.000 παιδιά έχουν γεννηθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση. Υπολογίζεται ότι περίπου 50.000 παιδιά το χρόνο (1% των γεννήσεων) στις Η.Π.Α. και 2-4% των παιδιών στην Ευρώπη γεννιούνται με τη βοήθεια της τεχνολογίας αυτής. Ωστόσο παραμένουν ακόμα προβληματισμοί και ανησυχία όσον αφορά την πρόγνωση και τους πιθανούς κινδύνους για τα παιδιά που γεννιούνται με τη βοήθεια της τεχνολογίας.

Η χρησιμοποίηση διαφόρων ορμονικών σκευασμάτων για την πρόκληση ωορρηξίας, η πιθανότητα βλάβης του ωαρίου κατά τους χειρισμούς λήψης του ή κατά την επανατοποθέτησή του στη μήτρα, η χρήση καλλιεργητικών υλικών που πιθανόν έχουν κάποια επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, η κατάψυξη γονιμοποιημένων εμβρύων έχουν δημιουργήσει ανησυχίες όσον αφορά την υγεία των παιδιών που γεννιούνται με αυτές τις μεθόδους.

Μεγαλύτερες ανησυχίες εγείρουν οι περισσότερο επεμβατικές νεότερες τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και συγκεκριμένα η ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπερματοζωαρίου. Στη μέθοδο αυτή οι μηχανισμοί επιλογής κατά ανώμαλων σπερματοζωαρίων και ωαρίων υπερπηδούνται αφού ένα μόνο σπερματοζωάριο εισάγεται στο ωάριο με μικροχειρισμούς, ενώ πολλές φορές χρησιμοποιούνται ανώριμα σπερματοζωάρια που λαμβάνονται από την επιδιδυμίδα ή τον όρχι. Μετά από πολλές εκατοντάδες ερευνητικές εργασίες, ορισμένα τουλάχιστον ερωτήματα όσον αφορά την άμεση και απώτερη πρόγνωση των παιδιών αυτών έχουν ήδη απαντηθεί.

Περιγεννητική έκβαση νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση

Τα νεογνά που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση παρουσιάζουν γενικά μεγαλύτερα ποσοστά γέννησης με καισαρική τομή, προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης και περιγεννητικής θνησιμότητας σε σχέση με τα νεογνά από φυσιολογική σύλληψη [56].

Σε μια μελέτη του Dhont et al που συμπεριλαμβάνει 4298 κύσεις και 5539 νεογνά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή βρέθηκε ότι το ποσοστό των γεννήσεων με καισαρική τομή ήταν 31,9%, το ποσοστό των περιγεννητικών θανάτων ήταν 1,8% και το ποσοστό των πρόωρων τοκετών με ηλικία κύησης μικρότερη των 33 εβδομάδων ήταν 4,8% σε αντίθεση με 13,2%, 0,8% και 1,1% αντίστοιχα για τα νεογνά από φυσιολογική σύλληψη.

Σε άλλη μεγάλη μελέτη από τη Σουηδία, το ποσοστό των πρόωρων τοκετών βρέθηκε 30,3% στις κύσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση σε αντίθεση με το 6,3% του γενικού πληθυσμού και χαμηλό βάρος γέννησης διαπιστώθηκε στο 27,4% σε σχέση με το 4,6% στο γενικό πληθυσμό [57]. Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν και στην περιγεννητική θνησιμότητα που ήταν 8,2% σε σχέση με το 6,6% στο γενικό πληθυσμό. Η δυσμενέστερη αυτή έκβαση έχει αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στο σημαντικό ποσοστό, στο σύνολο των κύσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση, των πολύδυμων κύσεων με τα αυξημένα προβλήματα.

Όσον αφορά τις κύσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες, πέραν του αυξημένου ποσοστού πολύδυμων κύσεων στο σύνολο των κύσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση, συντελούν στη δυσμενέστερη αυτή έκβαση, αφού διαφορά στην πρόγνωση έχει βρεθεί και σε νεογνά από απλές κύσεις.

Πολλοί ερευνητές έχουν συγκρίνει την έκβαση νεογνών από απλές κύσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με αυτά από φυσιολογική σύλληψη. Οι περισσότεροι συμφωνούν ότι τα νεογνά από εξωσωματική γονιμοποίηση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και για χαμηλό βάρος γέννησης. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι ο απόλυτος κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας, προωρότητας, χαμηλού και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης καθώς και ενδομήτριας καθυστέρησης στην ανάπτυξη είναι σημαντικά αυξημένος στα νεογνά απλών κύσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τα νεογνά από απλές αυτόματες κύσεις.

Είναι πιθανό ότι στο αυξημένο ποσοστό των πρόωρων τοκετών συμβάλλει και το άγχος τόσο των γονέων όσο και των γιατρών για επιτυχή έκβαση της κύησης όταν πρόκειται για εξωσωματική γονιμοποίηση, που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των γεννήσεων με προγραμματισμένη καισαρική τομή στις 36 με 37 εβδομάδες.

Παρόλο που ένα μέρος από τα προβλήματα αποδίδεται επίσης στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση

(μεγαλύτερη ηλικία, πρωτοτόκες), ακόμα και όταν γίνει εξομοίωση των ομάδων ως προς την ηλικία και τον τόκο της μητέρας, η διαφορά στην έκβαση των νεογνών σε σχέση με αυτά από φυσιολογική σύλληψη παραμένει. Το αίτιο της δυσμενέστερης έκβασης δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Πιθανά αίτια είναι η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η φαρμακευτική διέγερση των ωοθηκών ενώ ως πιθανότερο αίτιο θεωρείται αυτή καθαυτή η υπογονιμότητα.

Πολύδυμες κήσεις

Τα πολύδυμα νεογνά στον άνθρωπο αποτελούν το 2-3% του συνόλου των νεογνών. Η συχνότητα δίδυμης κύησης αναφέρεται 1/80, τρίδυμης 1/6400 ενώ όσον αφορά τις μεγαλύτερης τάξης πολύδυμες κήσεις η συχνότητα μειώνεται εκθετικά. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται στις περισσότερες χώρες μια σημαντική αύξηση των πολύδυμων κήσεων [58]. Η αύξηση αυτή αποδίδεται κατά το ένα τρίτο περίπου στη μετατόπιση προς τα πάνω της μέσης ηλικίας των εγκύων γυναικών και κατά τα δύο τρίτα στην ευρεία χρήση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η θεραπεία ανωορρηκτικών γυναικών με φαρμακευτικά σκευάσματα επαγωγής ωορρηξίας σχετίζεται με σημαντική αύξηση της πιθανότητας πολύδυμης κύησης που εξαρτάται από το φάρμακο και τη δόση. Η κιτρική κλομιφαίνη και άλλα αντιοιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο δίδυμης κύησης σε 10% και τρίδυμης κύησης σε 1%, ενώ σε θεραπεία με συμβατικά σχήματα γοναδοτροπινών ο κίνδυνος είναι περίπου 25%. Στην περίπτωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων που επανατοποθετούνται στη μήτρα. Η προσπάθεια αύξησης των ποσοστών επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από ένα κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει οδηγήσει στην επανατοποθέτηση περισσότερων από ένα εμβρύων στη μήτρα.

Η πρακτική αυτή είχε σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη συχνότητα πολύδυμων κήσεων που υπολογίζεται σε 20-30% του συνόλου ενώ το 30-40% των μωρών που γεννιούνται με εξωσωματική γονιμοποίηση προέρχονται από πολύδυμες κήσεις.

Είναι γνωστό ότι οι πολύδυμες κήσεις συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα της μητέρας και μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα των νεογνών. Οι επιπλοκές από πλευράς της εγκύου εμφανίζονται τρεις με επτά φορές συχνότερα σε περίπτωση

πολύδυμων κυήσεων από ότι στις απλές. Η μητρική θνησιμότητα στην Ευρώπη υπολογίζεται σε 5,2/100000 για τις απλές κυήσεις ενώ για τις πολύδυμες, αυξάνεται στο 14,9/100000 [59]. Η υπέρταση με ή χωρίς πρωτεϊνουρία αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή, ενώ η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων και η αιμορραγία πριν, κατά ή μετά τον τοκετό εμφανίζονται σημαντικά συχνότερα στις πολύδυμες κυήσεις.

Το ποσοστό των νεογνών που γεννιούνται με καισαρική τομή είναι αυξημένο. Η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελούν τις συχνότερες επιπλοκές των νεογνών πολύδυμων κυήσεων. Πρόωρος τοκετός αναφέρεται στο 20% έως 50% των πολύδυμων κυήσεων, ενώ 50% περίπου των διδύμων και πάνω από 90% των τριδύμων και τετραδύμων γεννιούνται με βάρος μικρότερο των 2500 gr. Ο κίνδυνος γέννησης πολύ μικρού βάρους νεογνού (<1500gr) είναι 6%-8% για τα δίδυμα, σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο στις απλές κυήσεις (0,7%-1,6%). Η νοσηρότητα παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των νεογνών πολύδυμων και απλών κυήσεων, γεγονός που αποδίδεται στον αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ο κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης βρέθηκε 0,2%, 1,3% και 7,6% σε απλές, δίδυμες και τρίδυμες κυήσεις αντίστοιχα.

Ωστόσο, όταν συγκρίνονται με αντίστοιχου βάρους νεογνά απλών κυήσεων, τα μικρού βάρους γέννησης πολύδυμα νεογνά δε φαίνεται να παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα άμεσα νεογνικά προβλήματα ή εγκεφαλική παράλυση. Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών φαίνεται να είναι αυξημένη κυρίως στα μονοωογενή δίδυμα.

Η θνησιμότητα είναι πολύ αυξημένη στα νεογνά πολύδυμων κυήσεων. Υπολογίζεται ότι το 10% με 12% των περιγεννητικών θανάτων αφορούν νεογνά πολύδυμων κυήσεων. Η θνησιμότητα είναι τέσσερις με πέντε φορές αυξημένη στα δίδυμα νεογνά σε σχέση με τα νεογνά απλών κυήσεων, ενώ όσον αφορά τα τρίδυμα νεογνά, η περιγεννητική θνησιμότητα επταπλασιάζεται. Στην αύξηση αυτή συντελούν η αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας, πρόπτωσης ομφαλίδας και άλλων επιπλοκών. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η πρόγνωση είναι σημαντικά δυσμενέστερη όταν μελετηθούν ξεχωριστά τα μονοωογενή δίδυμα.

Πέρα από τα προβλήματα που προαναφέρθηκαν και αφορούν τα νεογνά πολύδυμης κύησης ανεξάρτητα από τον τρόπο σύλληψης, για την ομάδα των πολύδυμων νεογνών τίθεται το ερώτημα αν η διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επιβαρύνει περαιτέρω την πρόγνωση. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η νεογνική

νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν διαφέρουν σημαντικά για τα νεογνά πολύδυμων κύσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με αυτά από φυσιολογική σύλληψη.

Συγγενείς ανωμαλίες

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι υπάρχει μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά που γεννιούνται με εξωσωματική γονιμοποίηση [60].

Ο όρος συγγενής ανωμαλία αναφέρεται σε ένα μεγάλο εύρος δομικών ελλειμμάτων, που είναι εμφανή κατά τη γέννηση ή ανιχνεύονται σύντομα μετά τη γέννηση. Εκτός από γενετικούς παράγοντες, διάφορες περιβαλλοντικές καταστάσεις συμβάλλουν στην αιτιολογία τους, όπως λοιμώδεις παράγοντες, μητρική νόσος και ανεπάρκειες, φυσικοί παράγοντες, όπως η ακτινοβολία και η υπερθερμία, καθώς και η κατανάλωση οινόπνευματος, η χρήση φαρμάκων και η έλλειψη φυλλικού οξέος.

Αν και διάφορες μελέτες αναφέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών μετά από IVF, άλλες δεν βρήκαν αυξημένα τα ποσοστά σε αυτά τα παιδιά. Οι Hansen et al. έκαναν συστηματική ανασκόπηση όλων των μελετών πάνω στις συγγενείς ανωμαλίες στα παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση και έδειξαν στατιστικά σημαντικό -κατά 30-40%- αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά που γεννήθηκαν μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproduction techniques, ART). Τα αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδων που περιλάμβαναν μόνο παιδιά από μονήρεις κύσεις, ή παιδιά που είχαν συλληφθεί μόνο με IVF ή μόνο με ICSI, έδειξαν ότι το πρότυπο αυξημένου κινδύνου των γενετικών ανωμαλιών παρέμεινε σε όλες τις ομάδες.

Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά των ART βρεφών με συγγενείς ανωμαλίες, βρέθηκε υψηλή συχνότητα προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης, διδύμων και τριδύμων.

Ορισμένα οργανικά συστήματα φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο στα παιδιά από IVF με αποτέλεσμα τα ελλείμματα του νευρικού και του γαστρεντερικού σωλήνα, τα στοματοπροσωπικά ελλείμματα, τον υποσπαδία και άλλα ουρογεννητικά ελλείμματα,

τα μυοσκελετικά και τα χρωμοσωμικά ελλείμματα [61]. Πιο συχνές είναι οι ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος, κυρίως στα αγόρια μετά από ICSI

Παρόλο που η περισσότερη επεμβατική μέθοδος της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου έχει δημιουργήσει μεγαλύτερη ανησυχία ως προς τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, δεν φαίνεται να δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με την κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση, με εξαίρεση ίσως μια αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών του ουρογεννητικού και κυρίως *υποσπαδία* που αναφέρεται σε κάποιες μελέτες και έχει συσχετιστεί με παράγοντες της ανδρικής υπογονιμότητας. Φαίνεται ότι ούτε η διαδικασία κρυοσυντήρησης εμβρύων δεν σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με την κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Μελέτες δείχνουν μια αύξηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών, κυρίως στα χρωμοσώματα του φύλου στα παιδιά που έχουν γεννηθεί με την μέθοδο της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου [62]. Στην μέθοδο αυτή οι μηχανισμοί επιλογής κατά ανώμαλων σπερματοζωαρίων και ωαρίων υπερπηδούνται, οι αυξημένοι χειρισμοί μπορεί να επιφέρουν μηχανική ή χημική βλάβη στο ωάριο με αποτέλεσμα διαταραχή στη μείωση και τη μίτωση και η έκθεση σε ποικίλους χημικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο σημειακών μεταλλάξεων.

Μελέτη 1588 καρυοτύπων εμβρύων από ICSI έδειξε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία στο 3% των περιπτώσεων, ποσοστό σημαντικά αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο από τον γενικό πληθυσμό (1%).

Τα μεγάλα ποσοστά επιτυχίας στην επίτευξη κύησης της μεθόδου ICSI έχουν οδηγήσει στην σχεδόν 100% επιλογή της μεθόδου αυτής από τα κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης, αλλά παράλληλα και στην αδυναμία προσδιορισμού συγκεκριμένων αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας και των συνεπειών που αυτές μπορεί να έχουν στη γονιμοποίηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Παρόλο που δεν είναι ακόμα γνωστό αν η ίδια η μέθοδος επηρεάζει το γενετικό υλικό του αναπτυσσόμενου εμβρύου, οι πιθανές γενετικές επιπτώσεις της ICSI αποτελούν αντικείμενο μεγάλων

αντιπαραθέσεων τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα αναφορικά με την υγεία των παιδιών που προέκυψαν έπειτα από την μέθοδο ICSI.

Συγκεκριμένα, τα ελλείμματα του χρωμοσώματος Y, κληρονομούνται ευκολότερα στους αρσενικούς απογόνους και είναι υπεύθυνα για σοβαρού βαθμού ολιγοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία σε άνδρες με εκ γενετής αμφοτερόπλευρη απουσία των σπερματικών πόρων (Congenital Bilateral Aplasia of Vas Deferens ή GBAVD) [63].

Συνεπώς, η επαρκής ενημέρωση των υποψήφιων γονιών σχετικά με τους πιθανούς γενετικούς κινδύνους που διατρέχουν μέσω της ICSI είναι απαραίτητη. Αυξημένη παρατηρείται και η συχνότητα ανευπλοειδίας των φυλετικών χρωμοσωμάτων στα παιδιά ICSI, σε σχέση με τα παιδιά φυσιολογικής σύλληψης.

Σε έρευνα παιδιών ICSI, όπου μελετήθηκαν συνολικά 1082 καρύοτυποι, 18 (1,66%) παρουσίαζαν de novo αυτοσωμικές και φυλετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σε ίσες αναλογίες. Επιπλέον 10 (0,92%) καρύοτυποι παρουσίαζαν κληρονομήσιμες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Συγκεκριμένα 9 καρύοτυποι είχαν μεταλλάξεις πατρικής προέλευσης και 1 καρύοτυπος είχε μεταλλάξεις μητρικής προέλευσης.

Σε άλλες μελέτες, το ποσοστό των de novo αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα παιδιά της ICSI υπολογίζεται από 3 - 4 ή 3 - 10 φορές υψηλότερο από αυτό που συναντάται στο γενικό πληθυσμό παιδιών φυσιολογικής σύλληψης.

Οι περισσότερες από τις αριθμητικές ανωμαλίες αφορούν τα χρωμοσώματα 13, 18 και 21 και ίσως να οφείλονται στη μεγάλη ηλικία της μητέρας ή στο αίτιο υπογονιμότητας του πατέρα.

Τέλος, η συχνότητα των αριθμητικών ανωμαλιών των φυλετικών χρωμοσωμάτων (0,23-0,83%) είναι επίσης αυξημένη 3-4 φορές, με πιο συχνή τη χρωμοσωμική ανωμαλία του τύπου 47,XXY (σύνδρομο Klinefelter).

Επιπλέον, πιθανοί κίνδυνοι πρόκλησης διαφόρων νοσημάτων μπορεί να σχετίζονται και με τα εξής [64]:

α) με το γεγονός ότι ο βασεοπλευρικός άξονας ανάπτυξης του εμβρύου καθορίζεται από τη θέση εναπόθεσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο,

β) με την πιθανότητα μεταφοράς εξωγενούς DNA (πιθανώς και ιών) αν αυτό είναι κολλημένο επάνω στο σπερματοζώαριο που ενίεται,

γ) με τη μη φυσιολογική μεταφορά κυτταροπλασματικών μεμβρανών,

δ) με τη μη φυσιολογική μεταφορά RNA από το σπερματοζώαριο,

ε) με τη μη φυσιολογική μεταφορά μιτοχονδρίων

στ) με τη μεταφορά μη υγιούς κεντροσώματος από το σπερματοζώαριο και

ζ) με επιγενετικές αλλαγές στο πυρηνικό γονιδίωμα όπως και με διαταραχές στη γονιδιακή αποτύπωση.

Οι παραπάνω πιθανοί γενετικοί κίνδυνοι που συσχετίζονται με τη μέθοδο της ICSI ίσως να αποτελούν αντίκτυπο της μικρότερης σωματικής ανάπτυξης των παιδιών που προκύπτουν από τη μέθοδο αυτή, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση.

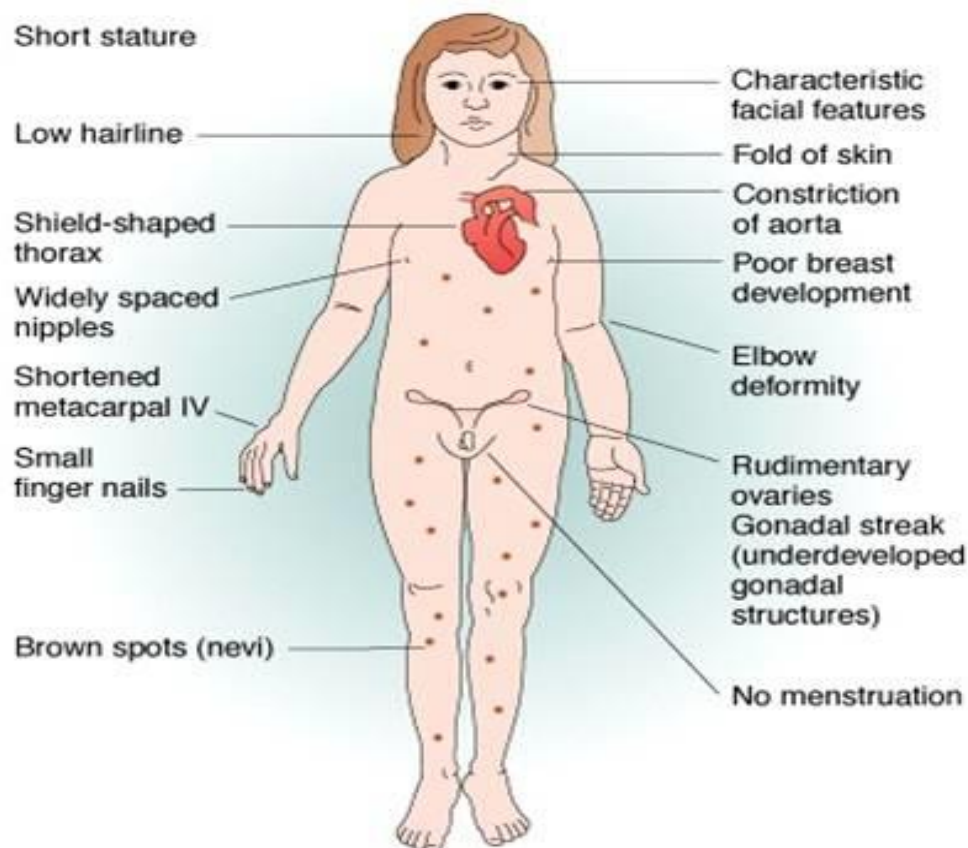
Δεδομένης της θετικής συσχέτισης μεταξύ του μικρού βάρους γέννησης και της πιθανότητας εκδήλωσης υπέρτασης, καρδιακού νοσήματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και οστεοπόρωσης στην ενήλικη ζωή, θα πρέπει να τηρούνται οι μηχανισμοί ελέγχου (π.χ. προεμφυτευτική γενετική διάγνωση ή PGD), πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της χρήσης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Σύνδρομο Turner

Το σύνδρομο Ullrich -Turner είναι η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία στα κορίτσια [65]. Εμφανίζεται με συχνότητα 1:2500 -1:3000 γεννήσεις. Μόνο 1 στα 100 έμβρυα με καρυότυπο 45, XO επιβιώνουν,ενώ το 99% αποβάλλεται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Το σύνδρομο ενοχοποιείται για περίπου 10% των αυτόματων αποβολών.

Ο συνδυασμός κλινικών χαρακτηριστικών και της πλήρους ή μερικής έλλειψης του δεύτερου φυλετικού χρωμοσώματος με ή χωρίς χρωμοσωμικό μωσαϊκισμό. Συνεπώς, σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, δεν περιλαμβάνονται στο σύνδρομο Turner μερικές ασθενείς που δεν έχουν τον φαινότυπο του συνδρόμου αλλά έχουν την χαρακτηριστική χρωμοσωμική βλάβη. Η υποκείμενη χρωμοσωμική ανωμαλία είναι απουσία του ενός χρωμοσώματος X, δηλαδή καρυότυπος 45, XO (~55% των περιπτώσεων),ενώ στο

υπόλοιπο ποσοστό υπάρχουν άλλες δομικές ανωμαλίες ή μωσαϊκισμός με μία ή περισσότερες κυτταρικές σειρές (εικόνα 6). Οι ασθενείς με απαλείψεις ή μειωμένη έκφραση του γονιδίου SHOX στη γονιδιακή περιοχή ανάμεσα από Xp22.2 και Xp22.3 έχουν σύνδρομο Turner.



Εικόνα 6: Χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner [65].

Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Turner είναι:

1) Χαμηλό ανάστημα: Το χαμηλό ανάστημα εμφανίζεται στο 95–100% των ασθενών με το σύνδρομο και οφείλεται τόσο σε ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης όσο και σε καθυστέρηση κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. Τα κορίτσια γεννιούνται με μήκος μειωμένο κατά 0,6 σταθερές αποκλίσεις (SD), στο τέλος του πρώτου χρόνου - 1.7 SD και στους 18 μήνες περίπου -2 SD. Ο χαμηλός ρυθμός αύξησης συνεχίζεται μετά την παιδική ηλικία, ενώ δεν εμφανίζεται η φυσιολογική επιτάχυνση της

ανάπτυξης (growth spurt) κατά την αναμενόμενη εφηβεία λόγω της έλλειψης των οιστρογόνων

2) Δυσγενεσία γονάδων (85%): Οι ωοθήκες αναπτύσσονται κανονικά μέχρι την 15^η εβδομάδα κύησης. Κατά τις επόμενες εβδομάδες ωστόσο τα ωάρια αρχίζουν να εκφυλίζονται και να εξαφανίζονται, ώστε κατά τη γέννηση οι ωοθήκες εμφανίζονται ταινιοειδείς. Σε αρκετά κορίτσια υπάρχει φυσιολογική αδρεναρχή (τρίχωση μασχάλης και εφηβαίου) οφειλόμενη στα επινεφριδιακά ανδρογόνα. Αυτό δεν είναι σημείο έναρξης ήβης και δεν συνεπάγεται ωοθηκική λειτουργία. Η μήτρα είναι μικρή λόγω της έλλειψης οιστρογόνων. Σε 90% των ασθενών χρειάζεται ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για την ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου.

3) Ανωμαλίες στην εμφάνιση «στίγματα» ή/ και συγγενείς ανωμαλίες εσωτερικών οργάνων: Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά («στίγματα») είναι τα εξής κατά σειρά συχνότητας: ασπιδοειδής (ευρύς) θώρακας(80%), μικρογναθία (60%), βλαιοσί αγκώνες (cubitus valgus,45%), χαμηλή πρόσφυση των μαλλιών (40%), βλαιογονία (35%), κοντό τέταρτο μετακάρπιο (35%), θολωτή υπερώα (35%), αυχενικό περύγιο (25%), κοντός λαιμός, πτώση των βλεφάρων και ανέκφραστο βλέμμα, αυξημένη απόσταση μεταξύ των θηλών, πολλοί μελαγχρωματικοί σπίλοι (25%), υποπλαστικά νύχια (12%). Ανωμαλίες των δακτύλων, όπως η μερική συνδακτυλία και κλεινοδακτυλία είναι συνήθεις.

4) Σκελετικές δυσπλασίες: Δυνατόν να υπάρχουν βλαιογονία (35%), σκολίωση (περίπου 10%) συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου (περίπου 5%) και εκφυλιστική αρθροπάθεια ισχίου, δυσπλασία των επιφύσεων, εξάρθρωση της επιγονατίδας και χρόνια οστικά άλγη. Η δυσπλασία της κεφαλής της ωλένης προκαλεί της ωλένια απόκλιση του χεριού. Η χονδροδυσπλασία στην άπω επίφυση της κερκίδας (δυσπλασία Madelung) (8%) αποτελεί χαρακτηριστική δυσπλασία όταν υπάρχει έλλειψη του γονιδίου SHOX. Ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει βραχεία μετακάρπια και γενικότερα δυστροφία των οστών κατά την παιδική ηλικία και την ήβη. Στις ενήλικες ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

5) Συγγενείς ανωμαλίες νεφρών: Πεταλοειδής νεφρός και διπλοί ουρητήρες παρατηρούνται σε 40% περίπου των ασθενών. Πιθανόν να αναπτυχθούν ουρολοιμώξεις, υδρονέφρωση και υπέρταση.

6) Συγγενείς καρδιοπάθειες: Κυρίως στένωση του ισθμού της αορτής(30%), μεσοκοιλιακή επικοινωνία και δίπτυχη αορτική βαλβίδα, παρουσιάζονται στο 17-45% των ασθενών με σύνδρομο Turner. Η διάταση της ρίζας της αορτής (5%) πρέπει να διαγνωσθεί έγκαιρα διότι μπορεί να προκαλέσει ρήξη αορτής (πρώτο σύμπτωμα: πόνος στο στήθος) και αιφνίδιο θάνατο. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ιδιοπαθή υπέρταση (27%) και πρόπτωση μιτροειδούς.

7) Οφθαλμολογικές διαταραχές: Στραβισμός, καταρράκτης και νυσταγμός μπορεί να συμβεί πιο συχνά στα κορίτσια με σ. Turner.

8) Ω.Ρ.Λ. διαταραχές: Η μέση ωτίτις είναι συχνή σε παιδιά ηλικίας 1-6 ετών (πιθανόν λόγω δυσπλασίας της ευσταχιανής σάλπιγγας ή / και της υπερώας). Εμφανίζεται σε ποσοστό >60% σε ηλικία 3 ετών και αν δεν αντιμετωπισθεί επιθετικά, οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της ακοής μετά την ηλικία των 6 ετών. 50-90% των ενηλίκων γυναικών παρουσιάζουν βαρηκοΐα αισθητηριακού τύπου.

9) Ορθοδοντικές ανωμαλίες: Λόγω της μικρής γνάθου και του οπισθογναθισμού δυνατόν να υπάρχουν ανωμαλίες σύγκλεισης των δοντιών, οι οποίες πρέπει να ελέγχονται σε ηλικία 8-10 ετών.

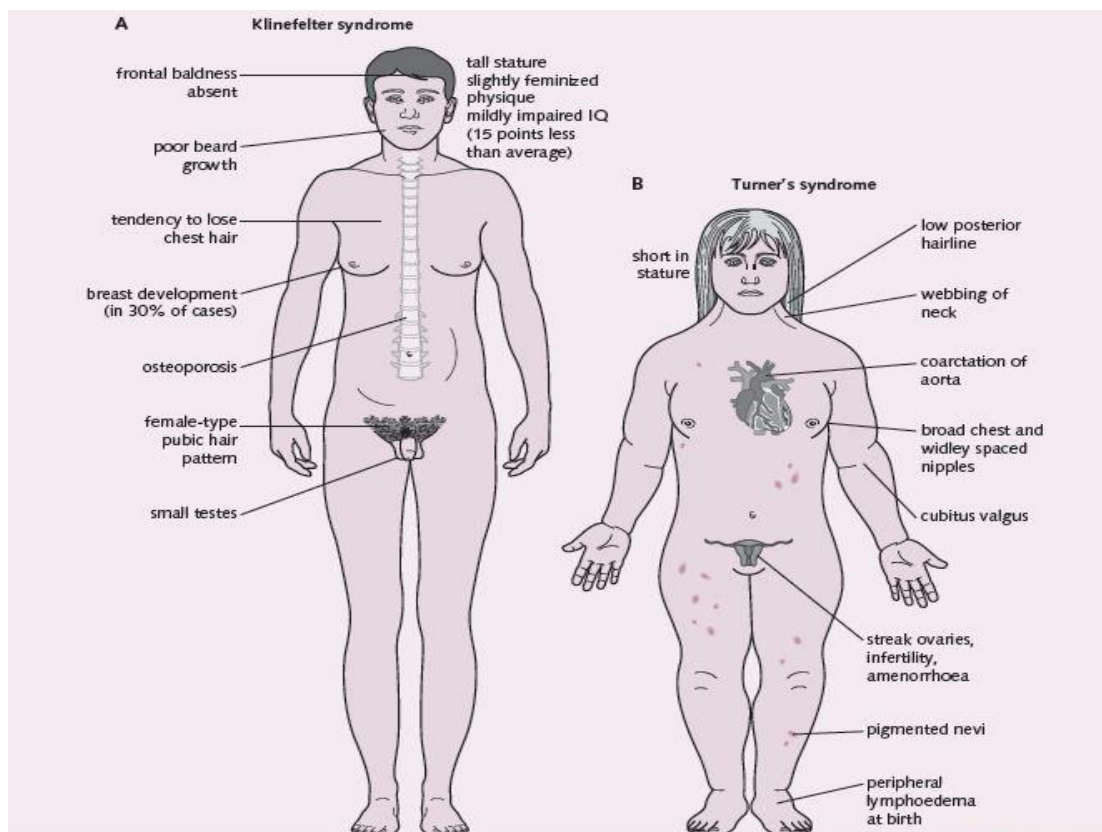
Ο αυξημένος κίνδυνος πιθανά σχετίζεται με την υπογονιμότητα που θεωρείται ότι έχει γενετική βάση χωρίς να αποκλείεται μια αυξημένη επίπτωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα σπερματοζώαρια αντρών με πρόβλημα γονιμότητας.

Σύνδρομο Klinefelter

Το 1942 οι Klinefelter, Reinfestein, Albright έκαναν περιγραφή μιας ειδικής μορφής ανδρικής ατροφίας των γεννητικών οργάνων και υπερβολικής ανάπτυξης των αδένων των μαστών [66]. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 στις 1000 τοκετούς άρρενων νεογνών και το βασικό χαρακτηριστικό είναι ένα παραπάνω χρωμόσωμα (XXY) ή κάποιες φορές περισσότερα χρωμοσώματα (XXXXXXY) στο 23^ο ζεύγος των χρωμοσωμάτων.

Έχει επισημανθεί ότι κατά το 25% με 50 % σχετίζεται με αίτιο νοητικής υστέρησης αλλά και με διαταραχές άρρενων και θηλέων ορμονών και κατασκευής οργάνων στα άτομα που φέρουν τη διαταραχή, αλλιώς γνωστή ως "δυσγενεσία των σπερματικών σωληναρίων".

Στους ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την εμφάνιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Συνήθως δεν γίνονται αντιληπτά μέχρι την εφηβεία. Ορισμένοι από τους άρρενες με το σύνδρομο δεν παρουσιάζουν κανένα από τα βασικά χαρακτηριστικά (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Χαρακτηριστικά συνδρόμων Klinefelter [66].

Μερικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται είναι [67]:

- Στειρότητα & Έλλειψη σεξουαλικού ενστίκτου: Δεν παράγουν σπερματοζώαρια, εφόσον τα σπερματικά τους σωληνάρια δεν είναι φυσιολογικά.
- Μικροί όρχεις
- Κάποιες φορές εμφανίζουν γυναικομαστία
- Συνήθως έχουν νοητική υστέρηση
- Υψηλό ανάστημα και μακριά άκρα
- Κόπωση, αδυναμία και στυτική δυσλειτουργία
- Έλλειψη τριχοφυΐας σε μέρη του σώματος και στο πρόσωπο.

- 2/3 των ατόμων έχουν μαθησιακά προβλήματα
- Συνήθως παρουσιάζουν προβλήματα λόγου και ομιλίας:
 - Καθυστέρηση λόγου
 - Αρθρωτικές δυσκολίες
 - Δυσκολίες και ελλείψεις στην επεξεργασία του λόγου
 - Δυσκολίες ακουστικής μνήμης
 - Δυσκολίες στην έκφραση του λόγου
 - Δυσκολίες στον τομέα της πραγματολογίας και σημασιολογίας.
- Μερικοί παρουσιάζουν δευτερογενή προβλήματα συμπεριφοράς όπως αντικοινωνικότητα και χαμηλή αυτοεκτίμηση.

Συνοπτικά, η πλειοψηφία των παιδιών που έχουν γεννηθεί μέχρι σήμερα με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνονται να είναι υγιή, ενώ οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα παιδιά της ART μεγαλώνουν το ίδιο φυσιολογικά με τα παιδιά φυσιολογικής σύλληψης. Παρόλο που υπάρχουν αντιφατικές πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα κάποιων συγγενών νοσημάτων, αλλά και την συχνότητα χρήσης ιατρικών υπηρεσιών (π.χ. οι γονείς της ART είναι υπερπροστατευτικοί), τα τελικά αποτελέσματα σχετικά με την υγεία των παιδιών της ART έως και 8 ετών είναι σε γενικές γραμμές καθησυχαστικά. Επίσης γνωρίζουμε ότι τα μεγαλύτερα παιδιά της IVF έχουν τεκνοποιήσει φυσιολογικά, ενώ το μεγαλύτερο παιδί της ICSI είναι σήμερα 20 ετών.

Τα πρώτα παιδιά που γεννήθηκαν χάρη στις μεθόδους IVF, ICSI, ELSI, ROSI και ROSNI καθώς και οι αντίστοιχες μελέτες σε πρωτεύοντα είδη, θα αποτελέσουν πηγή πληροφοριών για τις επιπτώσεις των μεθόδων της ART στην υγεία, τη συμπεριφορά και την αναπαραγωγική ικανότητα των ατόμων αυτών.

Εντούτοις οι έρευνες πρέπει να συνεχιστούν τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα χρησιμοποιώντας σύγχρονες μοριακές μεθόδους, προκειμένου να μελετηθούν οι επιδράσεις της κατάψυξης και των μέσων κυτταροκαλλιέργειας στην ακεραιότητα των γαμετών, στην γονιδιακή έκφραση και στο πρότυπο της γονιδιακής αποτύπωσης. Η χρήση των σύγχρονων μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αναμφίβολα απαιτεί σκεπτικισμό και σύνεση.

Επιγενετικά σφάλματα

Τελευταία έχει δημιουργηθεί ανησυχία σχετικά με επιγενετικά σφάλματα που πιθανά σχετίζονται με την εξωσωματική γονιμοποίηση [68]. Η επιγενετική κληρονομικότητα αφορά πληροφορίες που δεν περιέχονται στην αλληλουχία του DNA και μεταδίδονται κατά την κυτταρική διαίρεση στα θυγατρικά κύτταρα.

Η πρόκληση επιγενετικών σφαλμάτων πιθανόν σχετίζεται με τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης ή πρόκειται για σφάλματα που είναι εγγενή στο ζευγάρι και σχετίζονται με την υπογονιμότητα. Μια περίπτωση επιγενετικού σφάλματος αποτελεί η διαταραχή στη διαδικασία της γονιδιωματικής προαποτύπωσης (genetic imprinting).

Η γονιδιωματική προαποτύπωση είναι ένας επιγενετικός μηχανισμός γονιδιακής ρύθμισης κατά τον οποίο διαφορετική μεθυλίωση της κυτοσίνης οδηγεί στην έκφραση του ενός μόνο από τα δύο γονικά αλληλία, ανάλογα με την μητρική ή πατρική προέλευσή του. Διαταραχή στην διαδικασία αυτή οδηγεί στην υπερέκφραση ή μειωμένη έκφραση γονιδίων με αποτέλεσμα την εμφάνιση συνδρόμων ή νεοπλασιών. Τελευταία έχει αναφερθεί αύξηση στην επίπτωση σπάνιων συνδρόμων (σ. Angelman, σ. Beckwith-Wiedeman) στα παιδιά που έχουν γεννηθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση, συνδρόμων που σχετίζονται με διαταραχή στη διαδικασία της γονιδιωματικής προαποτύπωσης.

Σύνδρομο Angelman:

Το σύνδρομο Angelman (AS) ή σύνδρομο χαρούμενης μαριονέτας, είναι μια νευρογενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σοβαρή νοητική υστέρηση και ευδιάκριτα δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου [69].

Ο επιπολασμός της νόσου είναι 1/15.000 γεννήσεις ζώντων και στο 50% των περιπτώσεων εντοπίζεται ορατό (στο μικροσκόπιο) έλλειμμα στο 15p12, ενώ σε επιπλέον 25% των περιπτώσεων, ανιχνεύεται έλλειμμα μόνο με τη χρήση της FISH (Fluorescent in situ hybridization) ή της ανάλυσης DNA με ανιχνευτές, από την περιοχή του ελλείμματος.

Σε αντίθεση με το σύνδρομο Prader – Willi, το οποίο παρουσιάζει παρόμοιο κυτταρογενετικό μικροέλλειμμα, το ελλειπές χρωμόσωμα 15 του συνδρόμου Angelman είναι μητρικής προελεύσεως. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης του συνδρόμου σε οικογένειες με ένα *de novo* έλλειμμα είναι χαμηλός, αλλά έχουν περιγραφεί τέτοια οικογενή περιστατικά, όπου στα προσβεβλημένα παιδιά δε διαπιστώθηκε έλλειμμα στην ανάλυση DNA. Σε ένα επιπλέον 5% των ασθενών, με την ανάλυση DNA, αποκαλύπτεται πατρική μονογονεϊκή δισωμία, ενώ η μοριακή παθολογία στο υπόλοιπο 20% είναι άγνωστη.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Σε νεογνά, βρέφη και παιδιά:

- Δυσκολίες σίτισης και υποτονία (πρώτοι 6 μήνες της νεογνικής περιόδου)
- Ψυχοκινητική καθυστέρηση (6 μηνών – 12 ετών)
- Σοβαρή νοητική υστέρηση
- Φτωχός λόγος
- Απότομες κινήσεις
- Παροξυσμοί απρόσφορου γέλιου
- Δυσμορφικό προσώπείο: μικροκεφαλία, μακροστομία, υποπλασία άνω γνάθου, προγναθισμός.
- Βάδισμα δίκην μαριονέτας
- Αταξία
- Επιληπτικές κρίσεις
- Παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ: τριφασική δ δραστηριότητα με ένα μέγιστο πάνω από τις μετωπιαίες περιοχές).
- Διαταραχές ψυχικής σφαίρας: αναίτια χαρούμενη συμπεριφορά, υπερκινητικότητα χωρίς επιθετικότητα, σύντομο εύρος συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, μειωμένη ανάγκη για ύπνο.
- Αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη.

Στους ενήλικες:

- Σκολίωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (40% ασθενών με AS, κυρίως θηλέων).
- Προβλήματα κινητικότητας
- Επιληπτικοί σπασμοί

- Βελτίωση υπερκινητικότητας, χρονικού εύρους συγκέντρωσης, προβλημάτων ύπνου.

Σύνδρομο Beckwith-Wiedeman

Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann (BWS) είναι μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερανάπτυξη, προδιάθεση σε όγκους και συγγενείς δυσπλασίες [70]. Συναντάται σε όλα τα έθνη και ο επιπολασμός του εκτιμάται σε 1/13.700. Η συχνότητα είναι ίση σε άρρενα και τα θήλεα, με εξαίρεση τα μονοζυγωτικά δίδυμα (σημαντική αύξηση στα θήλεα).

Οι ασθενείς έχουν την τάση να μεγαλώνουν με ταχύτερο ρυθμό κατά το 2ο ήμισυ της εγκυμοσύνης και τα πρώτα χρόνια της ζωής. Το τελικό ύψος των ενηλίκων είναι συνήθως εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ανώμαλη αυτή ανάπτυξη μπορεί επίσης να εκδηλωθεί ως ημιυπερπλασία ή / και μακρογλωσσία (που οδηγούν σε δυσκολίες στη διατροφή, την ομιλία και σπάνια, σε άπνοιες κατά τον ύπνο). Υπογλυκαιμία έχει αναφερθεί στο 30-50% των νεογνών.

Ένα αναγνωρίσιμο χαρακτηριστικό του προσώπου είναι συνήθως παρών αλλά συχνά εξαλείφεται στην ενηλικίωση. Εκτός από τη μακροσωμία, την μακρογλωσσία, την ημιυπερτροφία και την υπογλυκαιμία, χαρακτηριστικά ευρήματα μπορεί να είναι η ομφαλοκήλη / η βουβονοκήλη/ η διάσταση των ορθών κοιλιακών μυών, οι εμβρυικοί όγκοι, οι πτυχωσείς του πρόσθιου λοβού του ωτός και βοθρία όπισθεν του έλικα του πτερυγίου, αγγειωματώδης σπίλος ή άλλες αγγειακές δυσπλασίες, οργανομεγαλία που αφορά την κοιλιά, εμβρυική κυτταρομεγαλία του φλοιού των επινεφριδίων (παθολογικό), ανωμαλίες από τους νεφρούς, θετικό οικογενειακό ιστορικό, και σπάνια λυκόστομα. Διαμαρτίες της διάπλασης της καρδιάς βρίσκονται σε 9-34% των περιπτώσεων και περίπου οι μισές από αυτές παρουσιάζουν αυτόματη υποχώρηση της καρδιομεγαλίας. Η μυοκαρδιοπάθεια είναι σπάνια.

Οι ασθενείς εμφανίζουν ιδιαίτερη προδιάθεση για την ανάπτυξη εμβρυικών κακοηθειών, κυρίως στα πρώτα 8 χρόνια της ζωής με μια εκτίμηση του κινδύνου 7,5 % (εύρος 4-21 %).

Το BWS προκαλείται από διάφορες επιγενετικές ή / και γενετικές αλλοιώσεις που προκαλούν δυσλειτουργία αποτυπωμένων γονιδίων στο χρωμόσωμα 11p15.5. Η νόσος

εμφανίζεται σποραδικά (85%), αλλά έχουν αναφερθεί και οικογενείς περιπτώσεις (15%). Υποομάδες με διαφορετικό μοριακό υπόβαθρο συνδυάζονται με διαφορετικό κίνδυνο υποτροπής και κλινικά ευρήματα (π.χ. κίνδυνοι όγκου).

Γενικώς, η διάγνωση υποστηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών κλινικών ευρημάτων, ωστόσο η ανάπτυξη εμβρυονικών όγκων μπορεί να συνοδεύεται με « ηπιότερους » φαινοτύπους. Θετική μοριακή εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Όμως ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει το BWS.

Στο σοβαρό άκρο του φάσματος, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου θανάτου που οφείλεται σε επιπλοκές λόγω της υπογλυκαιμίας, της προωρότητας, της καρδιομυοπάθειας, της μακρογλωσσίας, ή τους όγκους. Σε ασθενείς που επιβιώνουν την παιδική ηλικία, η πρόγνωση είναι γενικά καλή. Κλινικά χαρακτηριστικά είναι η αργή ανάπτυξη, ο πόνος και οι παραμορφώσεις των οστών.

Σύνδρομο Silver – Russel

Πρόκειται για ένα από τα σπανιότερα σύνδρομα. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 1 ανά 100.000 γεννήσεις [71]. Το σύνδρομο προσβάλλει άρρενα και θήλεα εξίσου. Έρευνες σε οικογένειες με παιδιά που φέρουν το σύνδρομο δείχνουν, τα αδέλφια τους δεν έχουν περισσότερες πιθανότητες από το φυσιολογικό να φέρουν το σύνδρομο.

Σε γενικές γραμμές, η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι γνωστή. Σε μερικά από τα άτομα, που φέρουν το σύνδρομο, εμφανίζεται το φαινόμενο της "αποτύπωσης" στο ζεύγος 7 των χρωμοσωμάτων. Ακόμα, σε μερικές γνωστές περιπτώσεις στα ιατρικά αρχεία, φαίνεται ότι το σύνδρομο δεν είναι κληρονομίσιμο, ακόμα και σε περιπτώσεις παιδιών από γονείς που φέρουν το σύνδρομο.

Το σύνδρομο επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του προσώπου, το βάρος γέννησης (ελλιποβαρή βρέφη), τη συμμετρία και την ανάπτυξη του σώματος. Ενδέχεται να συνοδεύεται από διαταραχές της μάθησης. Εάν δεν διαγνωστεί εγκαίρως, μπορεί να οδηγήσει βρέφη και παιδιά σε θάνατο.

Η πιο σημαντική από τις διαταραχές που συνοδεύουν το σύνδρομο Silver-Russel είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης. Αν και σε αρκετές περιπτώσεις τα άτομα που φέρουν το σύνδρομο αναπτύσσονται γρηγορότερα κατά την περίοδο της εφηβίας, το τελικό ύψος τους ενδέχεται να είναι αρκετά χαμηλότερο από το φυσιολογικό (απόκλιση 3.6 μονάδες SD). Το πρόσωπο έχει μικρό και τριγωνικό σχήμα (με φυσιολογική περίμετρο κεφαλής, η κεφαλή αποτελείται από μακρύ μέτωπο, στόμα με χείλη που γέρνουν προς τα κάτω στις άκρες τους, και μικρό σιαγόني). Το κεφάλι φαίνεται μεγάλο σε μέγεθος σε σύγκριση με το (μικρομέγεθες) σώμα. Τα άκρα δεν είναι συμμετρικά μεταξύ τους και ενδέχεται να εμφανιστούν δυσκαμψίες στα δάκτυλα (π.χ. κλινοδακτυλία, καμπτοδακτυλία - δηλ. ελλειπής δυνατότητα κάμψης των δακτύλων). Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου δεν είναι ιδιαιτέρως εμφανή κατά τη βρεφική ηλικία, ωστόσο, μετά την ενηλικίωση δεν είναι τόσο εμφανή. Συνηθέστερα, τα επίπεδα ορμονών στα άτομα που φέρουν το σύνδρομο είναι φυσιολογικά.

Ενυπάρχουν δυσκολίες στη σίτιση και συχνά η αδυναμία των βρεφών να αναπτυχθούν αποτελεί συχνή αιτία θανάτου σε άτομα που φέρουν το σύνδρομο Silver-Russel. Επιπροσθέτως, εμφανίζονται επιπλοκές που σχετίζονται με υπογλυκαιμία.

Ο έλεγχος της κεφαλής κατά τη βρεφική ηλικία ενδέχεται να είναι μέτριος έως κακός, κυρίως λόγω του αυξημένου βάρους της κεφαλής (μεγαλομεγέθης). Επιπροσθέτως, παρατηρείται αδυναμία στις κινητικές δεξιότητες λόγω έλλειψης μυικής δύναμης.

Γενικώς αν και δεν έχει κατασκευαστεί κάποια διαγνωστική κλίμακα για την αναγνώριση του συνδρόμου Silver-Russel, τα παρακάτω θεωρούνται άρρηκτα συνδεδεμένα με το σύνδρομο και η παρουσία τους απαραίτητη προκειμένου να γίνει η διάγνωσή του: - Ελλιποβαρή βρέφη, τουλάχιστο 2 μονάδες (SD) κάτω από το φυσιολογικό - Κακή ανάπτυξη μετά τον τοκετό - Ασυμμετρία άκρων - Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσώπου.

Σύνδρομο Prader – Willi

Το σύνδρομο Prader-Willi επηρεάζει περίπου 1 ανά 10.000 γεννήσεις στο γενικό πληθυσμό [71]. Τα περισσότερα από τα άτομα, που φέρουν το σύνδρομο, παρουσιάζουν μία διαταραχή στο χρωμόσωμα 15 που προέρχεται από την πλευρά του

πατέρα. Σε αντίστοιχες συνθήκες, όταν η διαταραχή προέρχεται από την πλευρά της μητέρας, τα άτομα συνήθως προσβάλλονται από το σύνδρομο Angelman.

Συχνά τα άτομα που φέρουν το σύνδρομο, λόγω της εμμονής τους με το φαγητό, είναι υπέρβαρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το σύνδρομο σχετίζεται με ελαφρά νοητική υστέρηση, συνδέεται δε αρκετά συχνά με τον αυτισμό, χωρίς ωστόσο να αποτελεί τύπο του. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι:

- Καθυστέρηση ανάπτυξης λόγου και κινητικών δεξιοτήτων
- Προβλήματα πρόσληψης τροφής κατά τη βρεφική ηλικία
- Διαταραχές ύπνου
- Αυτοτραυματισμός (επιφάνειας δέρματος)
- Συναισθηματικές εξάρσεις (temper tantrums)
- Υποπλασία γεννητικών οργάνων

Η περισσότερο επιτυχημένη αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο Prader-Willi είναι βασισμένη στα πρότυπα της αλλαγής της συμπεριφοράς βάσει συμπεριφοριστικών μοντέλων. Σε γενικές γραμμές, η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επιτυχημένη θεραπεία εκλογής με τα άτομα αυτά.

Ωστόσο, σε μελέτη παρακολούθησης 6052 παιδιών από απλές κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης για 41/2 χρόνια, δεν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα νοσημάτων που σχετίζονται με τη γονιδιωματική προαποτύπωση σε σχέση με τα παιδιά από απλές αυτόματες κυήσεις. Βέβαια, πρόκειται για νοσήματα σπάνια, με ποικίλη κλινική εικόνα και δυσκολία στη διάγνωση και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί η πιθανή συσχέτιση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με τις διαταραχές στην γονιδιωματική προαποτύπωση και γενικά με επιγενετικά σφάλματα που μπορούν να οδηγήσουν σε νόσο.

Μεταβολικό Σύνδρομο σε νεογνά μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των παιδιών που γεννιούνται με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η όλη διαδικασία είναι ιδιαίτερα στρεσογόνος για το ζευγάρι, καθώς οι κυήσεις αυτές είναι πολύτιμες. Επίσης πολλές

από τις κυήσεις αυτές είναι δίδυμες, με αυξημένη την πιθανότητα γέννησης βρεφών μικρών για την ηλικία κύησης (SGA).

Είναι, ωστόσο, γνωστό ότι το ενδομήτριο στρες μπορεί να επηρεάσει μακροχρόνια το μεταβολικό προφίλ του εμβρύου που έχει εκτεθεί σε αυτό (Intrauterine programming) [72]. Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών, με κύριο στοιχείο την αντίσταση στην ινσουλίνη, οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) και της καρδιαγγειακής νόσου.

Αρχικά, το 1988, ο Αμερικανός ιατρός και ερευνητής Reaven ονόμασε την συγκεκριμένη διαταραχή Σύνδρομο X, εφόσον ελάχιστα ήταν γνωστά για τον παράγοντα «X» που συνέδεε τις επιμέρους διαταραχές μεταξύ τους. Αργότερα όταν διαπιστώθηκε ότι ο παράγοντας « X», ήταν η υπερινσουλιναιμία και/ή η ινσουλinoαντίσταση, ονομάστηκε Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη. Το Μεταβολικό Σύνδρομο χαρακτηρίζεται κλινικά από την ανδροειδή ή κεντρική παχυσαρκία, την ιδιοπαθή υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία (δηλαδή αυξημένη ολική χοληστερόλη, υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη HDL χοληστερίνη), την προϊούσα δυσανεξία στη γλυκόζη και την ινσουλinoαντίσταση έως ότου εγκατασταθεί ο ΣΔ2.

Η διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου τίθεται εφόσον ο ασθενής παρουσιάσει τουλάχιστον 3 από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [73]. Κάθε συνιστώσα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου, ενώ η συσσώρευσή τους πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο των επιπλοκών. Τα κριτήρια και ο κίνδυνος που σχετίζεται με τον συνδυασμό των επιμέρους παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου έχουν σταθμιστεί για τους ενήλικες, ενώ στα παιδιά και τους έφηβους ο προσδιορισμός και η ανίχνευσή του είναι πιο σύνθετος.

Τα παιδιά της ART εφόσον γεννιούνται συχνότερα πρόωρα και SGA, θεωρητικά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιομεταβολικών παθήσεων στην μετέπειτα ζωή τους σε σχέση με τα παιδιά φυσικής σύλληψης.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι επεμβατικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ART μπορούν να επηρεάσουν το φυσιολογικό «προγραμματισμό» του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου, με σημαντικές συνέπειες στην μετέπειτα ανάπτυξή του. Αντίθετα σε μελέτη προέφηβων παιδιών IVF, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα χοληστερίνης HDL και χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε

σχέση με τα παιδιά φυσικής σύλληψης, επιβεβαιώνοντας εμμέσως ένα ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ στα παιδιά της ART.

Αργότερα όταν μελετήθηκε η σύνθεση του σώματος και το καρδιομεταβολικό προφίλ των παιδιών αυτών στην εφηβεία και την προεφηβεία, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά περιφερικού λίπους και υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό παιδιών [74]. Μάλιστα, σημειώθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό παιδιών IVF με μικρότερο βάρος γέννησης, μήκος γέννησης και ηλικία κύησης, όπως επίσης και ελαφρώς υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Σ.Α.Π. και Δ.Α.Π. αντίστοιχα) σε σχέση με τα παιδιά φυσικής σύλληψης, άσχετα με το αν γεννήθηκαν SGA.

Επίσης, όταν μελετήθηκε η επίδραση της εξωμήτριας ταχείας ανάκτησης βάρους (catch up growth) στην αρτηριακή πίεση κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (1-3 έτη), η αύξηση του βάρους κατά την περίοδο αυτή σχετιζόταν θετικά με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης μόνο στα παιδιά της IVF. Συμπερασματικά, το γρήγορο catch up growth του βάρους κατά την πρώιμη παιδική ηλικία συσχετίζεται με ένα φτωχό καρδιομεταβολικό προφίλ.

Αναφορικά με το μεταβολισμό της γλυκόζης και τους δείκτες της ινσουλινοαντίστασης τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά, εφόσον κάποιοι κατέγραψαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα παιδιά της IVF σε σχέση με τα παιδιά φυσικής σύλληψης, ενώ άλλοι καταμέτρησαν παρόμοια επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και παρόμοια επίπεδα δεικτών ινσουλινοαντίστασης μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και η αρτηριακή πίεση βρέθηκαν υψηλότερα στα παιδιά της IVF, είτε ανήκαν στην ομάδα SGA ή AGA επικυρώνοντας έτσι ότι τα παιδιά που προκύπτουν από κλασική IVF έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν Μεταβολικού Συνδρόμου.

Συγκεκριμένα, όταν τα παιδιά IVF χωρίστηκαν σε υποομάδες SGA και AGA, παρατηρήθηκαν και πάλι υψηλότερες τιμές Σ.Α.Π. και Δ.Α.Π. σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Πράγματι η πρώιμη εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά IVF πιθανώς να οφείλεται σε ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, όπως οι προεμφυτευτικοί χειρισμοί και το στρες κατά την ενδομήτριο ζωή [75]. Το τελευταίο εξάλλου υποστηρίζεται εμμέσως κι από παλαιότερες μελέτες, με τη διαπίστωση ότι η αρτηριακή

πίεση ξεκινάει από την παιδική ηλικία και παραμένει στην ενήλικη ζωή και ότι η υπέρταση στα παιδιά που προήλθαν από IVF αυξάνεται με την ηλικία.

Το μεταβολικό προφίλ των παιδιών ICSI δεν έχει μελετηθεί αρκετά, όμως δεν μπορεί να αμφισβητηθεί το αυξημένο ποσοστό παιδιών που γεννιούνται με ενδομήτρια υποθρεψία και συνεπώς οι πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που αυτή μπορεί να επιφέρει στο μεταβολικό και ενδοκρινικό προφίλ του εμβρύου και του παιδιού στη συνέχεια.

Πράγματι τα IUGR παιδιά με εξωμήτρια ταχεία ανάκτηση βάρους εμφανίζουν συχνότερα Μεταβολικό Σύνδρομο λόγω της ινσουλινοαντίστασης που αναπτύσσεται χάρη στην υπερδιέγερση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (YYE). Επιπλέον, για την εμφάνιση της ενδομήτριας υποθρεψίας στο IVF έμβρυο έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι παράγοντες εκτός από τις μεθόδους της ART, όπως παθήσεις της μητέρας (π.χ. χρόνιες νόσοι, εκλαμψία, μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια), πληθώρα γενετικών, μεταβολικών και ορμονικών παραγόντων, αλλά και το ψυχοκοινωνικό στρες της μητέρας, το οποίο είναι ιδιαίτερα αυξημένο στις περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην σωστή διατροφή της εγκύου, ώστε να αποτραπούν η παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος της μητέρας (π.χ. ωθητική διέγερση με ορμονικά σκευάσματα) και ο ΣΔ κύησης (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Εξίσου σημαντική είναι και η ψυχολογική κατάσταση της εγκύου, με απώτερο σκοπό την αποφυγή του ενδομήτριου στρες και συνεπώς την αποφυγή της ενεργοποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (YYE) που προδιαθέτει στην μετέπειτα εμφάνιση Μεταβολικού Συνδρόμου.

Η πρόληψη του «catch up growth» (διαδικασία επιταχυνόμενης αύξησης), και της εμφάνισης παχυσαρκίας στα παιδιά και τους έφηβους της ART, είναι σημαντική εφόσον μειώνεται σημαντικά ο μελλοντικός κίνδυνος εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου και καρδιομεταβολικών διαταραχών στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα παιδιών.

Ενδοκρινολογικό προφίλ

Παρά το γεγονός ότι πλέον οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και 30 χρόνια, έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μακροχρόνιες συστηματικές μελέτες που να αφορούν στις απώτερες ενδοκρινικές διαταραχές που πιθανόν να εμφανίζουν τα παιδιά που προέρχονται από τις τεχνικές αυτές.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος των παιδιών από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, δεν έχει μελετηθεί ακόμα επαρκώς [76]. Είναι γνωστό ότι η πρόωγη εμφάνιση θυρεοειδικών διαταραχών, ειδικά χωρίς την έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και μη αναστρέψιμη βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα νοητική δυσλειτουργία, αλλά και να επηρεάσει και διάφορες μεταβολικές παραμέτρους, όπως είναι το προφίλ των λιπιδίων ορού που αυξάνουν τον απώτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [77]. Επίσης, αναδυόμενες μελέτες δείχνουν ότι η προεμφυτευτική περίοδος είναι μία περίοδος ευάλωτη σε επιγενετικές διαταραχές και ως εκ τούτου απαιτείται συστηματική παρακολούθηση των παιδιών που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Συγκεκριμένα, προηγούμενη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 106 παιδιά από IVF και 68 από φυσική σύλληψη, ηλικίας 4-14 ετών και εξέτασε τη θυρεοειδική λειτουργία μετρώντας τις TSH, T3 - T4 και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα στις δύο ομάδες, διαπίστωσε σημαντική αύξηση των επιπέδων TSH στον ορό των παιδιών από εξωσωματική γονιμοποίηση χωρίς τούτο να οφείλεται στην παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

Άλλες μελέτες οι οποίες επίσης συμπεριέλαβαν παιδιά ηλικίας 4-14 ετών από τεχνικές ART και τα συνέκριναν με ομάδα μαρτύρων (παιδιά από φυσική σύλληψη), βρήκαν στην πρώτη ομάδα αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση των λιποκαλινών NGAL, RBP-4 και βισφατίνης, καθώς και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον μία μεγάλη μελέτη η οποία διεξήχθη κατά τα έτη 1991-2013, συνέκρινε ενδοκρινικές διαταραχές μεταξύ παιδιών-εφήβων, ηλικίας έως 18 ετών, τα οποία προήλθαν 1) από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), 2) από πρόκληση ωορρηξίας (ovulation induction) ή 3) από φυσιολογικές κυήσεις. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με συγγενείς

ανωμαλίες. Οι ενδοκρινικές διαταραχές οι οποίες αξιολογήθηκαν συμπεριέλαβαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, ινσουλινοεξαρτώμενο και μηινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, υπογλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία,

Αρτηριακή Υπέρταση

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι έφηβοι οι οποίοι γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αρτηριακή υπέρταση και μάλιστα χωρίς να έχουν επιβαρυντικούς παράγοντες από το ατομικό και οικογενειακό τους ιστορικό [78]. Συγκεκριμένα, μελέτη που δημοσιεύτηκε το Σεπτέμβριο του 2018 αναφέρει πως από το 2012 μελετήθηκαν 65 παιδιά 12 ετών που προήλθαν από εξωσωματική γονιμοποίηση και 57 παιδιά –ομάδα ελέγχου. Τα «παιδιά της εξωσωματικής» βρέθηκε ότι εμφάνισαν γενικά αγγειακή δυσλειτουργία χωρίς να έχουν κληρονομικό υπόβαθρο, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η νέα πρόσφατη μελέτη (5 χρόνια μετά) – στην οποία συμμετείχαν 54 έφηβοι από εξωσωματική και 43 μετά από φυσική σύλληψη – έδειξε αυξημένα επεισόδια αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Τα παραπάνω αποδόθηκαν πιθανώς στον πρόωρο τοκετό των παιδιών μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση αλλά και στο ότι αυτά τα παιδιά γεννιούνται συχνά ελλιποβαρή. Νέες έρευνες πραγματοποιούνται σε γονιδιακό επίπεδο για την εύρεση γονιδίων σχετιζόμενων με την αρτηριακή υπέρταση στα παιδιά μετά από εξωσωματική αλλά βρίσκονται ακόμα σε πρώιμο στάδιο αφού τα πειράματα διεξάγονται ακόμα μόνο σε επίμυες.

Πρώιμη αδρεναρχή

Η ανάγκη για παρακολούθηση των παιδιών που γεννιούνται μετά από IVF σε όλη την παιδική, εφηβική και ενήλικη ζωή τους για να διαπιστωθεί αν η εφηβική εξέλιξη και η γονιμότητά τους επηρεάζονται από την ενδομήτρια έκθεση στα αυξημένα επίπεδα στεροειδών του φύλου, που παρατηρείται στην ART, αναδείχθηκε από τους Rojas-Markos et al., οι οποίοι δημοσίευσαν μια σειρά 7 περιστατικών παιδιών ηλικιών 5 ως

21 μηνών που είχαν συλληφθεί με ART και παραπέμφθηκαν για ενδοκρινολογική εκτίμηση λόγω πρώιμης αδρεναρχής [79].

Μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε την ανάπτυξη της εφηβείας σε παιδιά και εφήβους από IVF σε σύγκριση με μάρτυρες από φυσιολογική σύλληψη, δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των σταδίων εφηβείας και της ηλικίας εμμηναρχής μεταξύ των δύο ομάδων. Όταν μελετήθηκε ξεχωριστά ο πληθυσμός των παιδιών που βρίσκονταν στην εφηβεία, παρατηρήθηκε μια πιο προχωρημένη οστική ηλικία χωρίς διαφορές στη σταθερή απόκλιση (SD) του ύψους τους, καθώς και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα θειικής διϋδροεπιανδροστερόνης (DHEAS) και LH στα IVF κορίτσια σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ στα αγόρια δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες διαφορές.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα DHEAS μπορεί να σηματοδοτούν εκσεσημασμένη αδρεναρχή και τα υψηλότερα επίπεδα LH μπορεί να είναι προάγγελος συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

Αύξηση

Οι μελέτες που ασχολήθηκαν με την αύξηση των παιδιών από IVF σε διάφορες ηλικιακές ομάδες δεν έδειξαν μείζονες παθολογικές διαφορές στην αύξηση και ανάπτυξη των παιδιών από IVF σε σχέση με αυτά από φυσιολογική σύλληψη [80].

Μια Φινλανδική μελέτη που συνέκρινε IVF παιδιά με το γενικό πληθυσμό ανέφερε διαφορές στα πρότυπα αύξησης που αφορούσαν στο ύψος και το βάρος μεταξύ των δύο ομάδων. Η πιθανότητα χαμηλού βάρους και ύψους κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση στην ηλικία του 1 έτους και των 2 ετών ήταν σημαντικά υψηλότερη στα IVF παιδιά σε σχέση με τα παιδιά από φυσιολογική σύλληψη.

Αντίθετα, μια πιο πρόσφατη μελέτη των Miles et al. έδειξε ότι τα παιδιά από IVF είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ύψος σε σχέση με τους μάρτυρες, μετά από διόρθωση για το ύψος των γονέων.

Νοσηρότητα

Η πολυκεντρική μελέτη των Bonduelle et al σε παιδιά μέχρι 5 ετών έδειξε ότι τα παιδιά από IVF και ICSI είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια παιδική ασθένεια, να υποστούν κάποια χειρουργική επέμβαση, να χρειαστούν ιατρική θεραπεία και να εισαχθούν στο νοσοκομείο [81].

Οι δέκα συχνότερες διαγνώσεις ήταν η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, οι πυρετικοί σπασμοί, η εισαγωγή για παρατήρηση, η πνευμονία, το άσθμα, οι ιώσεις, η διάρροια, η βρογχίτιδα και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

Οι Pinborg et al. έδειξαν ότι το ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο μεταξύ διδύμων ICSI/IVF ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με τα παιδιά από μονήρη κύηση μετά από ICSI/IVF, ενώ δεν διέφερε από τα δίδυμα από φυσιολογική σύλληψη. Άλλες μελέτες δεν βρήκαν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας στα παιδιά από IVF.

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα παιδιά που γεννιούνται μετά από IVF θεραπεία μπορεί να έχουν μεγαλύτερη νοσηρότητα, λόγω της αυξημένης πιθανότητας περιγεννητικών επιπλοκών. Επίσης, λόγω της αυξημένης ανησυχίας των γονιών των IVF παιδιών, μπορεί να αναζητάται πιο συχνά ιατρική βοήθεια ή τα παιδιά αυτά να παραπέμπονται πιο εύκολα σε κέντρα εξειδικευμένης παιδιατρικής φροντίδας.

Καρκίνος

Διάφορα γεγονότα της περιγεννητικής ζωής είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση καρκινογένεσης, όπως η χρήση ορισμένων φαρμάκων από τη μητέρα και οι ακτίνες-X. Καθώς οι γυναίκες που υποβάλλονται στη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης έχουν προσλάβει μεγάλο ποσό ορμονών κατά την περίοδο πριν και μετά τη σύλληψη, έχει μελετηθεί μερικώς και η πιθανότητα καρκινογένεσης στους απογόνους τους [82].

Εκτός από την περιγραφή πέντε περιστατικών με ρετινοβλάστωμα από τους Moll et al, οι μελέτες με ομάδες IVF παιδιών πάνω στην επίπτωση των παιδικών καρκίνων στα παιδιά που γεννιούνται μετά από ART δεν έδειξαν αυξημένο συνολικό κίνδυνο.

Καθώς όμως δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες με ικανοποιητικό μέγεθος δείγματος και μακρά περίοδο παρακολούθησης για την εκτίμηση του παιδικού καρκίνου, παρ' όλο που δεν φαίνεται να υφίσταται αυξημένος κίνδυνος στα παιδιά από ART, τα υπάρχοντα στοιχεία γεννούν την ανάγκη για πιο τεκμηριωμένη έρευνα πάνω στο θέμα.

Σχετική πρόσφατη έρευνα πραγματοποίησαν επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο Μπεν Γκουριόν στο Ισραήλ, οι οποίοι παρακολουθούν έως την ενηλικίωση όλα τα βρέφη από εξωσωματική γονιμοποίηση που γεννιούνται μετά το 1991 σε ένα συγκεκριμένο ιατρικό κέντρο [83].

Λίγο καιρό αργότερα όμως, δημοσιεύθηκε μία άλλη έρευνα, αυτή τη φορά στη Νορβηγία, που εξέτασε συνδυαστικά τα ευρήματα 23 παλαιότερων μελετών και κατέληξε σε «καθησυχαστικά συμπεράσματα», όπως γράφουν οι ερευνητές, για τη σύνδεση της εξωσωματικής με τον καρκίνο στα παιδιά.

Για την ιατρική έρευνα, τα 30 ή 40 χρόνια είναι πολύ μικρό χρονικό διάστημα για να μπορεί κάποιος να κάνει με απόλυτη βεβαιότητα δηλώσεις υπέρ οποιουδήποτε ευρήματος, οποιασδήποτε έρευνας, ό,τι κι αν αφορά αυτή. Ωστόσο στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν υπάρχει καμία έρευνα που να δείχνει ότι οι τεχνικές της εξωσωματικής είναι αιτία οποιουδήποτε καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Αυτό που υπάρχει είναι μερικές έρευνες που δείχνουν ότι ίσως υπάρχει κάποια συσχέτιση, καθώς και πάρα πολλές άλλες που δείχνουν ότι δεν υπάρχει καμία σχέση.

Η πρώτη από τις νέες έρευνες δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο «American Journal of Obstetrics & Gynecology» βασίστηκε στο ιατρικό ιστορικό των 242.187 βρεφών που γεννήθηκαν στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Soroka από το 1991 και μετά.

Από τα βρέφη αυτά, το 98,3% γεννήθηκαν έπειτα από φυσική σύλληψη, το 1,1% (δηλαδή τα 2.603) μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και το 0,7% (1.721 μωρά) μετά από θεραπείες πρόκλησης ωορρηξίας.

Μέχρι τα παιδιά να φτάσουν στα 10,5 τους χρόνια, το 0,6% (τα 1.498) είχαν διαγνωστεί με διάφορες μορφές παιδιατρικών καρκίνων, με τη συχνότητα εκδήλωσης να είναι [84]:

- * 0,59 κρούσματα ανά 1.000 παιδιά σε όσα είχαν γεννηθεί μετά από φυσική σύλληψη
- * 1 κρούσμα ανά 1.000 παιδιά για τις θεραπείες πρόκλησης ωορρηξίας
- * 1,5 κρούσμα ανά 1.000 παιδιά για την εξωσωματική.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τους καρκίνους της παιδικής ηλικίας. Διευκρινίζεται όμως ότι στα στοιχεία που αναλύθηκαν δεν εξετάστηκαν οι αιτίες της υπογονιμότητας των γονέων, μερικές από τις οποίες θα μπορούσαν να αυξάνουν την πιθανότητα καρκίνου, αλλά ούτε και η πιθανή έκθεση των παιδιών σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που επίσης θα μπορούσαν να αυξήσουν την πιθανότητα καρκίνου.

Οι περισσότερες από τις έρευνες έδειξαν ότι η εξωσωματική δεν αυξάνει την πιθανότητα καρκίνου στα παιδιά που θα γεννηθούν, γεγονός που ώθησε τους ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι «τα ευρήματα για τους καρκίνους της παιδικής ηλικίας και τις θεραπείες γονιμότητας είναι καθησυχαστικά» για τους γονείς. Ωστόσο πρόσθεσαν ότι διατηρούν κάποια επιφύλαξη σε ό,τι αφορά τους αιματολογικούς καρκίνους, γιατί κάποιες έρευνες έδειχναν ότι ίσως υπάρχει σχέση και άλλες ότι δεν υπάρχει.

Και αυτή η ερευνητική ομάδα εξάλλου τόνισε στο άρθρο της ότι πρέπει να συνεχιστούν οι έρευνες και η παρακολούθηση των παιδιών της εξωσωματικής έως ότου ξεκαθαριστεί το θέμα. Δεδομένου ότι οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας είναι σπάνιοι, κάθε χρόνος που περνάει και κάθε μελέτη που δημοσιεύεται για την εξωσωματική και τους καρκίνους αυτούς είναι πολύτιμη όσον αφορά τις γνώσεις μας για το όλο θέμα.

Ψυχοσωματική εξέλιξη-Απώτερα προβλήματα

Η σωματική ανάπτυξη των παιδιών που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση βρέθηκε ανάλογη με αυτή των παιδιών από φυσιολογική σύλληψη [85]. Όσον αφορά την νοητική τους ανάπτυξη, φαίνεται ότι είναι μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια. Μελέτη του δείκτη νοημοσύνης σε παιδιά από φυσιολογική σύλληψη, κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση και ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος στην ηλικία των πέντε ετών, δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.

Έχειδειχθεί, ωστόσο, ότι τα παιδιά της εξωσωματικής γονιμοποίησης εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό νευρολογικά προβλήματα και ειδικά εγκεφαλική παράλυση, τόσο όταν μελετώνται σαν ενιαία ομάδα όσο και όταν μελετώνται μόνο τα παιδιά από απλές κυήσεις. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στο μεγαλύτερο ποσοστό νεογνών προώρων και

χαμηλού βάρους γέννησης στο σύνολο των παιδιών από απλές κυήσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά στα νεογνά από αυτόματη σύλληψη.

Πιθανολογείται ακόμα ότι ευθύνεται σε κάποιο βαθμό και το σύνδρομο εξαφάνισης του ενός εμβρύου (vanishing twin syndrome), της αποβολής δηλαδή ενός εμβρύου σε μια πολύδυμη κύηση σε αρχικό στάδια της εγκυμοσύνης. Στην περίπτωση αυτή έχει διαπιστωθεί επιβάρυνση της πρόγνωσης για το επιζών έμβρυο και σημαντική αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής παράλυσης. Υπολογίζεται ότι το 10% των απλών κυήσεων εξωσωματικής γονιμοποίησης έχουν ξεκινήσει σαν πολύδυμες και έχουν επιπλακεί με το σύνδρομο αυτό.

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης και νοσηλείας κατά την παιδική ηλικία καθώς και αυξημένη συχνότητα χειρουργικών επεμβάσεων, κυρίως διορθωτικών για ανωμαλίες του ουρογεννητικού, στα παιδιά της εξωσωματικής γονιμοποίησης [86]. Σε αυτό συντελούν το αυξημένο άγχος των γονέων που αναζητούν ευκολότερα ιατρική συμβουλή, το αυξημένο ποσοστό πρόωρων και πολύδυμων νεογνών στην ομάδα των παιδιών της εξωσωματικής γονιμοποίησης καθώς και η αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών του ουρογεννητικού στα παιδιά αυτά.

Πολύ πρόσφατα αναφέρθηκε και αυξημένος κίνδυνος προβλημάτων γονιμότητας σε νεαρούς ενήλικες άνδρες από εξωσωματική γονιμοποίηση στους οποίους διαπιστώθηκε μειωμένος αριθμός και μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων.

Η συμπεριφορά των παιδιών καθώς και η σχέση γονέων-παιδιών έχει μελετηθεί και συγκριθεί με παιδιά από φυσιολογική σύλληψη. Η ποιότητα της γονικής φροντίδας και η αλληλεπίδραση γονέων-παιδιού βρέθηκε ανώτερη στις οικογένειες με παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι μητέρες των παιδιών από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι περισσότερο συναισθηματικά δεμένες με τα παιδιά τους, οι πατέρες συμμετέχουν περισσότερο στην ανατροφή των παιδιών, οι σχέσεις γονέων-παιδιών είναι ανώτερες από ότι σε οικογένειες με παιδί υιοθετημένο ή παιδί από φυσιολογική σύλληψη.

Γνωστική ανάπτυξη

Δεδομένου της σπανιότητας του θέματος οι επιστημονικές έρευνες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε διεθνές επίπεδο είναι λίγες [87]. Το ενδιαφέρον της πλειοψηφίας αυτών των ερευνών έχει επικεντρωθεί στη μελέτη της εξέλιξης και της πορείας των παιδιών γεννημένων με ICSI κυρίως μέχρι την ηλικία των 5,5 με 6 ετών. Επίσης, περισσότερη έμφαση έχει δοθεί στη διερεύνηση της γνωστικής ανάπτυξης του εν λόγω πληθυσμού παρά στην κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη και στην ανίχνευση τυχόν μαθησιακών δυσκολιών.

Ως προς την γνωστική ανάπτυξη, προκύπτει ότι ο δείκτης νοημοσύνης τους (Δ.Ν) είναι περίπου ο ίδιος (ICSI:113,35 και ΦΣ:115,51) χωρίς αποκλίσεις και στατιστικά σημαντικές διαφορές και ότι ούτε η μέθοδος σύλληψης, αλλά ούτε και κάποιος δημογραφικός παράγοντας (ηλικία και φύλο παιδιού, μορφωτικό επίπεδο μητέρας και πατέρα) δεν αποδείχθηκε να τον επηρεάζει. Το συγκεκριμένο εύρημα επαληθεύει την αρχική υπόθεση και είναι σύμφωνο με την κρατούσα αντίληψη για την φυσιολογική γνωστική ανάπτυξη των παιδιών που προήλθαν από ICSI.

Σε εθνικό επίπεδο η έρευνα των Papaligoura και συν., (2004) η οποία πραγματοποιήθηκε σε παιδιά 1 έτους, αναφέρει ότι ο δείκτης νοημοσύνης των δύο υπό εξέταση πληθυσμών κυμαίνεται στο φυσιολογικό φάσμα και δεν διαφέρει ουσιαστικά.

Σε ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο, οι Place & Englert (2003) οι οποίοι διεξήγαγαν την έρευνά τους σε προνήπια (ICSI: 66 παιδιά, IVF: 52 και ΦΣ: 59) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά γεννημένα με ICSI δεν υστερούν ως προς τη διανοητική τους ανάπτυξη και ως προς τον γνωστικό τομέα γενικότερα σε σχέση με τα παιδιά με φυσική σύλληψη.

Οι Leslie και συν., (2003) μελετώντας παιδιά ηλικίας 5 ετών (ICSI: 97 παιδιά, IVF: 80, ΦΣ: 110) βρήκαν παρόμοιο μέσο όρο στον δείκτη νοημοσύνης μεταξύ των δύο πληθυσμών και ότι η γνωστική ανάπτυξη των παιδιών δείχνει να επηρεάζεται περισσότερο από την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας παρά από την τεχνική/μέθοδο σύλληψης.

Η έρευνα των Ponjaert-Kristoffersen και συν., (2005) στην οποία συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 5 ετών από πέντε ευρωπαϊκές χώρες (ICSI: 511 παιδιά, IVF: 424, ΦΣ: 488) υποστηρίζει τα ίδια ακριβώς συμπεράσματα.

Ως προς την μετέπειτα πορεία και εξέλιξη των παιδιών γεννημένων με ICSI στη σχολική ηλικία δύο σημαντικές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί από την ίδια επιστημονική ομάδα εκ των οποίων η δεύτερη αποτελεί συνέχεια της πρώτης (έρευνα επανεξέτασης-follow up study).

Στην πρώτη έρευνα των Leunens και συν., (2006) αντικείμενο μελέτης αποτέλεσαν παιδιά ηλικίας 8 ετών (ICSI: 151 παιδιά, ΦΣ: 153), τα οποία επανεξετάστηκαν μετά από δύο χρόνια, δηλαδή στην ηλικία των 10 ετών. Το ψυχομετρικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε και στις δύο περιπτώσεις ήταν η κλίμακα Wechsler/WISC-R και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την επεξεργασία και την ανάλυση των βαθμολογιών έδειξαν ότι δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές στο δείκτη νοημοσύνης μεταξύ των δύο εξεταζόμενων πληθυσμών.

Εκείνο που διαπιστώθηκε στη δεύτερη έρευνα των Leunens και συν., (2008) σε σχέση με την πρώτη ήταν ότι η επίδραση των δύο δημογραφικών παραγόντων, δηλαδή η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, φθίνει/εξασθενεί.

Κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη

Ως προς την κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών γεννημένων με ICSI η έρευνα έδειξε στα εσωτερικευμένα και εξωτερικευμένα σύνδρομα, τα παιδιά αυτά δεν παρουσιάζουν διαφορά και οι βαθμολογίες τους κυμαίνονται στο φυσιολογικό φάσμα [88]. Η διαφοροποίηση εντοπίζεται στο Προφίλ Ικανοτήτων όπου παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην Κλίμακα «Δραστηριότητες», «Σχολική Κλίμακα» και «Κλίμακα Ικανοτήτων Συνολικά» υπέρ των παιδιών με ICSI.

Πρέπει να τονιστεί ότι οι βαθμολογίες των παιδιών που προήλθαν από ICSI είναι λίγο πιο υψηλές. Οι συγκεκριμένες κλίμακες δεν επηρεάζονται από δημογραφικούς παράγοντες.

Η πιο πιθανή ερμηνεία για την κλίμακα «Δραστηριότητες» ίσως να είναι η επιθυμία των γονέων να παρέχουν στα παιδιά τους όσο το δυνατόν περισσότερα ερεθίσματα ή να τα παρακινούν στο να διευρύνουν τα ενδιαφέροντά τους ακόμα και αν πρόκειται για δραστηριότητες μέσα στα πλαίσια του σπιτιού. Υπογραμμίζεται ότι στην πλειοψηφία τους δεν πρόκειται για δραστηριότητες οι οποίες εξαρτώνται από το οικονομικό επίπεδο των γονέων, καθώς αυτές παρέχονται (συνήθως δωρεάν) από τον εκάστοτε δήμο στον οποίο διαμένει η οικογένεια.

Στη «Σχολική» Κλίμακα η βαθμολογία βασίστηκε στην υποκειμενική αξιολόγηση και κρίση των γονέων για την επίδοση των παιδιών τους στα διάφορα μαθήματα και η οποία μπορεί να μην ανταποκρίνεται πιστά στην πραγματικότητα. Έτσι, λοιπόν, η πιο υψηλή βαθμολογία στην «Κλίμακα Ικανοτήτων Συνολικά» προκύπτει ως άμεση συνέπεια, αφού είναι το άθροισμα των βαθμολογιών των δύο προηγούμενων κλιμάκων και της «Κοινωνικής» Κλίμακας, η οποία στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν παρουσίασε διαφορά στις δύο ομάδες.

Σε εθνικό και διεθνές επιστημονικό επίπεδο οι έρευνες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί και αναφέρονται παρακάτω, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών γεννημένων με ICSI είναι φυσιολογική, καθώς δεν εκδηλώνουν περισσότερα ή εντονότερα προβλήματα συναισθήματος και συμπεριφοράς από ότι τα παιδιά της ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμβαδίζουν με το παραπάνω συμπέρασμα [89].

Συγκεκριμένα, στα ελληνικά δεδομένα οι Gkourogianpi και συν., (2011) μελετώντας παιδιά ηλικίας 5,5-10 ετών (ICSI: 32 παιδιά, ΦΣ: 44) αναφέρουν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την συναισθηματική τους ανάπτυξη και τονίζεται ότι το υψηλό μορφωτικό επίπεδο της μητέρας επιδρά θετικά στη ψυχοκοινωνική προσαρμογή των παιδιών και στις δύο περιπτώσεις ανεξάρτητα από τη μέθοδο σύλληψης, όπως προκύπτει από τη χορήγηση του ερωτηματολογίου SDQ-HEL.

Σε διεθνές επίπεδο η έρευνα των Ponjaert-Kristoffersen και συν., (2004) σε παιδιά ηλικίας 5 ετών (ICSI: 300 παιδιά, ΦΣ: 260) από το Βέλγιο, τη Σουηδία και την Αμερική, έδειξε ότι οι βαθμολογίες των δύο πληθυσμών ήταν παρόμοιες για τα εσωτερικευμένα και εξωτερικευμένα σύνδρομα στην Κλίμακα Συνδρόμων του ερωτηματολογίου CBCL του Achenbach και κυμαίνονταν στο φυσιολογικό φάσμα.

Επίσης, κανένας δημογραφικός παράγοντας ούτε η τεχνική σύλληψης δεν διαπιστώθηκε να επηρεάζει την κοινωνικοσυναισθηματική τους ανάπτυξη. Ωστόσο δεν γίνεται αναφορά στην επίδοση των παιδιών στην Κλίμακα Ικανοτήτων του συγκεκριμένου τεστ.

Οι Barnes, Sutcliffe, Kristoffersen, Loft, Wennerholm, Tarlatzis, Kantaris, Nekkebroeck, Hagberg, Madsen & Bonduelle (2004) στο δείγμα της μελέτης τους συμπεριέλαβαν παιδιά ηλικίας 5 ετών από το Βέλγιο, τη Δανία, τη Σουηδία, την Ελλάδα και το Ηνωμένο Βασίλειο καθώς και οι Golombok και συν., (1996) των οποίων η έρευνα διεξήχθη στην Ιταλία, την Ισπανία, την Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο σε παιδιά ηλικίας 4-8 ετών, υποστήριξαν ότι τα παιδιά γεννημένα με ICSI δεν έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης προβληματικών συμπεριφορών και ψυχικών διαταραχών σε σχέση με τα παιδιά με φυσική σύλληψη.

Τα ίδια συμπεράσματα επαληθεύονται και από την ερευνητική εργασία των Golombok, Cook, Bish & Murray (1995). Σε ότι αφορά τη μελλοντική πορεία και εξέλιξη της ψυχοσυναισθηματικής τους υγείας τα αποτελέσματα των ερευνών των Knoester και συν., (2007) και των Wagenaar και συν., (2008) που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους, είναι καθησυχαστικά και ενθαρρυντικά, καθώς δεν παρατηρείται κάποια μορφή παθογένειας ως προς την εκδήλωση του συναισθήματος και της συμπεριφοράς τους.

Μία πρώτη ανασκόπηση της μέχρι τότε βιβλιογραφίας έγινε το 2008 από τους Wagenaar και συν., (2008). Η πιο πρόσφατη μέχρι σήμερα μελέτη είναι αυτή των Hart & Norman, (2013) η οποία βασίζεται και παραθέτει τα ευρήματα όλων των προηγούμενων ερευνών και με τη σειρά της τα επιβεβαιώνει.

Μαθησιακές Δυσκολίες

Τα αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι οι δύο ομάδες παιδιών (φυσική σύλληψη – ICSI) παρουσιάζουν ομοιογένεια στις διάφορες διαγνωστικές κλίμακες [90]. Η μόνη διαφορά παρατηρήθηκε στην Κλίμακα «Διάκριση Γραφημάτων» όπου οι βαθμολογίες και των δύο ομάδων ανήκουν να μεν στην ίδια διαγνωστική κατηγορία («οριακώς υψηλή») αλλά η μέση τιμή για τα παιδιά γεννημένα με ICSI ήταν 12,65 και για τα παιδιά με φυσική σύλληψη 13,78. Αυτή η διαφορά είναι οριακή και δεν μπορεί να αποδοθεί σε

διαφορά στην οπτική αντίληψη ή σε πιο ανεπτυγμένη γραφο-φωνολογική ενημερότητα των παιδιών με φυσική σύλληψη.

Επομένως, τα ευρήματα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά που προήλθαν από ICSI δεν εμφανίζουν μαθησιακές δυσκολίες σε μεγαλύτερη συχνότητα ή σε εντονότερο βαθμό σε σχέση με τα παιδιά με φυσική σύλληψη, εφόσον τα αναπτυξιακά τους πηλικά κυμαίνονται στο φυσιολογικό φάσμα.

Επίσης, δεν υπήρξαν ενδείξεις για την εκδήλωση Διάσπασης Προσοχής στο συγκεκριμένο πληθυσμό με βάση την ανάλυση του διαγνωστικού προφίλ στο ερωτηματολόγιο CBCL του Achenbach. Το τελευταίο αυτό συμπέρασμα συνάδει με εκείνο της έρευνας των Mains και συν., (2010).

Μία γενική διαπίστωση από την επαφή με τους γονείς των παιδιών γεννημένων με ICSI ήταν η τάση τους να τους προσδίδουν ξεχωριστές ιδιότητες που κατά τη γνώμη τους ξεπερνούν τον μέσο όρο των παιδιών της ηλικίας τους. Ίσως αυτή τους η στάση να συνδέεται με την έντονη επιθυμία τους να αποκτήσουν ένα παιδί και τη δυσκολία που αντιμετώπισαν για να τεκνοποιήσουν.

Η γνωστική ανάπτυξη των παιδιών που προήλθαν από ICSI ακολουθεί την ίδια φυσιολογική πορεία και εξέλιξη με αυτή των παιδιών με φυσική σύλληψη. Ο δείκτης νοημοσύνης (Δ.Ν) δεν παρουσιάζει διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες και εντάσσεται στα φυσιολογικά πλαίσια.

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση κάποιου δημογραφικού παράγοντα. Το συμπέρασμα αυτό συνάδει με εκείνα των ερευνών που διεξήχθησαν από τους Leslie και συν., 2003. Leunens και συν., 2006. Leunens και συν., 2008. Papaligoura και συν., 2004. Place & Englert, 2003. Ponjaert-Kristoffersen και συν., 2005.

Η κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών γεννημένων με ICSI είναι ομαλή καθώς δεν εκδηλώνουν εντονότερα και σοβαρότερα προβλήματα συμπεριφοράς και συναισθήματος σε σχέση με τα παιδιά με φυσική σύλληψη. Το Προφίλ Ικανοτήτων και το Προφίλ Συνδρόμων δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά και κυμαίνονται στο φυσιολογικό φάσμα και για τους δύο πληθυσμούς. Τα συμπεράσματα αυτά συμπίπτουν με εκείνα που προέκυψαν από τις έρευνες των Barnes, Sutcliffe, Kristoffersen, Loft, Wennerholm, Tarlatzis, Kantaris, Nekkebroeck, Hagberg, Madsen & Bonduelle, 2004. Golombok, Cook, Bish & Murray, 1995. Gkourogiani και συν.,

2011. Hart & Norman, 2013. Knoester και συν., 2007. Ponjaert-Kristoffersen και συν., 2004. Wagenaar και συν., 2008.

Ως προς την εμφάνιση μαθησιακών δυσκολιών δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών καθώς τα αναπτυξιακά πηλίκια στην ίδια διαγνωστική κατηγορία κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα [91].

Ως προς την εκδήλωση συμπτωμάτων Διάσπασης Προσοχής δεν υπήρξαν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο με βάση την ανάλυση του ερωτηματολογίου CBCL, συμπεράσμα το οποίο είναι σύμφωνο με εκείνο της έρευνας των Mains και συν., 2010.

Η τεχνική/μέθοδος σύλληψης ICSI δεν φαίνεται να επιδρά αρνητικά σε κανέναν από τους παραπάνω τομείς ανάπτυξης της συγκεκριμένης ομάδας παιδιών.

Σε γενικές γραμμές, στο σύνολό τους, δημογραφικοί παράγοντες (η ηλικία και το φύλο του παιδιού, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας και του πατέρα) δεν παρατηρήθηκε ότι επηρεάζουν την γνωστική και κοινωνικοσυναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών ούτε και την εκδήλωση μαθησιακών δυσκολιών και στους δύο πληθυσμούς.

Αυτισμός

Τα παιδιά που έχουν συλληφθεί μέσω μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση, είναι δύο φορές πιο πιθανό να εκδηλώσουν συμπτώματα αυτισμού, συγκριτικά με τα παιδιά που έχουν συλληφθεί με φυσικό τρόπο, σύμφωνα με νέα μελέτη που δημοσιεύθηκε στην επιστημονική επιθεώρηση American Journal of Public Health [92].

Η έρευνα περιελάμβανε σχεδόν 6 εκατομμύρια παιδιά που γεννήθηκαν από το 1997 έως το 2007. Αφότου ελήφθησαν υπόψη παράγοντες όπως η εκπαίδευση της μητέρας και οι πολλαπλές εγκυμοσύνες, ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε μόνο για τις μητέρες κάτω των 35 ετών.

Ο επικεφαλής της έρευνας, δρ Peter Bearman, καθηγητής στο πανεπιστήμιο Columbia της Ν. Υόρκης, επισήμανε ότι η πιθανότητα αυτισμού στο παιδί που συλλαμβάνεται με εξωσωματική γονιμοποίηση μειώνεται δραστικά αν η διαδικασία γίνει με την μεταφορά ενός και μόνο ωαρίου στην μήτρα της μητέρας. Επίσης, προσέθεσε, ότι η

έρευνα έδειξε μόνο ότι υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στην εξωσωματική γονιμοποίηση και τον κίνδυνο αυτισμού και όχι κάποια σχέση αιτίας-αποτελέσματος.

Για τις ανάγκες της έρευνας, οι επιστήμονες συνέλεξαν στοιχεία από 5,9 εκατομμύρια γεννήσεις στην Καλιφόρνια, μεταξύ των οποίων τα 48.865 παιδιά είχαν συλληφθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση.

Διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος αυτισμού είναι αυξημένος σε αυτές τις περιπτώσεις και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης προκύπτουν εγκυμοσύνες με πάνω από ένα βρέφος (δίδυμα, τρίδυμα κλπ) και αυτές συνοδεύονται με διάφορες επιπλοκές.

Οι ερευνητές μελέτησαν στοιχεία σχετικά με 2,5 εκατομμύρια παιδιά τα οποία γεννήθηκαν στη Σουηδία μεταξύ του 1982 και του 2007 – εξ αυτών τα 30.959 ήλθαν στον κόσμο με εξωσωματική γονιμοποίηση [93].

Σύμφωνα με τα ευρήματα, η μέθοδος ICSI φάνηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου για νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός σε σύγκριση με τη φυσική σύλληψη. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος αυτός εξακολουθούσε να είναι πολύ μικρός: σε ό,τι αφορούσε τη νοητική υστέρηση ήταν της τάξεως του 0,093% μετά από εφαρμογή της μεθόδου ICSI, τη στιγμή που ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 0,062% στα παιδιά που γεννιούνται μετά από φυσική σύλληψη. Σε ό,τι αφορούσε συγκεκριμένα τον αυτισμό, ο κίνδυνος ήταν της τάξεως του 0,136% σε σύγκριση με ποσοστό 0,029% στην ομάδα των παιδιών που είχαν γεννηθεί μετά από φυσική σύλληψη.

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού είναι μια ομάδα αναπτυξιακών προβλημάτων που μπορεί να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα κοινωνικότητα, επικοινωνίας και συμπεριφοράς. Αν και οι ακριβείς αιτίες του αυτισμού δεν είναι γνωστές, εκτιμάται ότι περιβαλλοντικοί, βιολογικοί και γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Σε αυτούς τους γενετικούς παράγοντες, ανήκει και η διαδικασία γονιμοποίησης.

Νομικό πλαίσιο της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Ο κάθε άνθρωπος έχει το δικαίωμα να επιλέγει πότε ,πώς και αν θα αποκτήσει απογόνους [94]. Η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή επιτρέπεται μόνο όταν τηρούνται οι εξής προϋποθέσεις:

1. Σύμφωνα με το Νόμο 3089/2002, όταν το ζευγάρι δεν μπορεί να αποκτήσει παιδί με φυσικό τρόπο ή όταν το ζευγάρι έχει κάποια σοβαρή νόσο που δεν πρέπει να μεταδοθεί στο παιδί.
2. Σύμφωνα με το Ν. 3305/2005 η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή επιτρέπεται σε γυναίκες μέχρι την ηλικία των 50 ετών. Ακόμη επιτρέπεται και σε ανήλικα άτομα τα οποία πάσχουν από σοβαρά νοσήματα και από τα οποία μπορεί να επέλθει στειρότητα στην τεχνική της κρυοσυντήρησης Σε γυναίκες κάτω των 40 ετών επιτρέπεται η μεταφορά τριών ωαρίων ενώ σε γυναίκες άνω των 40 ετών επιτρέπονται μέχρι τέσσερα ωάρια.
3. Σύμφωνα με το Ν.3089/2002 η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή επιτρέπεται σε γυναίκες οι οποίες δεν είναι παντρεμένες και είναι μόνες τους.
4. Σύμφωνα με το Ν.3089/2002 επιτρέπεται σε ετερόφυλα μόνο ζευγάρια έγγαμα και άγαμα.
5. Η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή σύμφωνα με το Ν.3089/2002 δεν επιτρέπει την επιλογή φύλου με τη μόνη εξαίρεση τη μετάδοση της κληρονομικής νόσου που έχει σχέση με το φύλο.
6. Απαγορεύεται η κλωνοποίηση για λόγους αναπαραγωγής.
7. Για την ύπαρξη ορισμένων νόσων είναι υποχρεωτικός ο έλεγχος των εμπλεκόμενων προσώπων.
8. Η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή επιτρέπεται σε ανωνυμία δοτών γενετικού υλικού που μπορεί να καμφθεί όχι προς την ταυτότητά τους αλλά προς το ιατρικό ιστορικό των δοτών μετά από αίτημα του παιδιού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σαράντα σχεδόν χρόνια μετά την πρώτη επιτυχημένη κύηση από εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχουν ακόμα προβληματισμοί για το μέλλον των παιδιών αυτών και ανησυχίες για τους πιθανούς κινδύνους που κρύβει η υπερκέραση πολλών σταδίων της γονιμοποίησης.

Η μακροχρόνια έκβαση των παιδιών της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι σε γενικές γραμμές καλή. Η σωματική τους ανάπτυξη και υγεία, η νοητική και ψυχοσυναισθηματική εξέλιξη δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτή των παιδιών αυτόματων κυήσεων. Ωστόσο ένα σημαντικό ποσοστό από τα παιδιά αυτά (~30%) γεννιούνται πρόωρα ή με μικρό βάρος (~27%) σε σχέση με 6,3% και 4,6% αντίστοιχα, στο γενικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα την δυσμενέστερη περιγεννητική έκβαση.

Το κύριο αίτιο είναι οι πολύδυμες κυήσεις που φτάνουν το ένα τρίτο των κυήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση και αποδίδονται στην επανατοποθέτηση περισσότερων από ένα εμβρύων στη μήτρα σε μια προσπάθεια αύξησης του ποσοστού επιτυχίας της μεθόδου.

Ωστόσο, πολλές εργασίες δείχνουν ότι η εμφύτευση περισσότερο από δύο εμβρύων δεν αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας ενώ αυξάνει τον κίνδυνο τρίδυμης κύησης. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν τα τελευταία χρόνια σε μια σταδιακή μείωση του ποσοστού εμβρυομεταφοράς τριών ή τεσσάρων εμβρύων και μια αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού επανατοποθέτησης δύο εμβρύων, τόσο στην Ευρώπη όσο και σε μικρότερο βαθμό στις Η.Π.Α.

Στην Ελλάδα, από το 2005, η νομοθεσία επιτρέπει την εμβρυομεταφορά τριών το πολύ εμβρύων σε γυναίκες κάτω των σαράντα ετών και τεσσάρων για γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ θέτει ανώτατο όριο στην ηλικία των υποψήφιων μητέρων. Συγκεκριμένα, το 2017 θεσπίστηκε νόμος ο οποίος μειώνει τον αριθμό της εμβρυομεταφοράς στα δύο έμβρυα σε όλες τις γυναίκες και θέτει ανώτερο όριο τα 50 έτη. Σε πολλές χώρες σήμερα, αφού έγιναν κατανοητές οι συνέπειες της αύξησης των πολύδυμων κυήσεων και έγινε αντιληπτό ότι η επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν κρίνεται μόνο από τα ποσοστά επιτυχούς εγκυμοσύνης αλλά κυρίως από την υγεία των παιδιών που έρχονται στον κόσμο, συνιστάται η εμβρυομεταφορά δύο μόνο γονιμοποιημένων ωαρίων.

Η ψυχοσωματική ανάπτυξη, οι μαθησιακές ικανότητες και το κοινωνικοσυναισθηματικό υπόβαθρο των παιδιών που γεννήθηκαν με μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν φαίνεται από τις πρόσφατες μελέτες να έχει

επηρεαστεί και τα παιδιά αυτά δεν υστερούν σε σχέση με εκείνα της φυσικής σύλληψης. Χρειάζονται όμως ίσως χρόνια μελετών για να αποδειχθεί αν τα νεογνά της εξωσωματικής έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια είδη καρκίνου, αυτισμού ή μεταβολικών νοσημάτων.

Η βελτίωση των μεθόδων κατάψυξης και φύλαξης των γονιμοποιημένων ωαρίων και η επίτευξη αποτελεσματικών τρόπων επιλογής ενός μόνο βιώσιμου εμβρύου θα επιτρέψουν την καθιέρωση της στρατηγικής επανατοποθέτησης ενός εμβρύου, που χωρίς να επηρεάσει το ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης θα μειώσει σημαντικά τους κινδύνους για τα παιδιά που γεννιούνται από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών αυτών καθώς και επιδημιολογικές μελέτες και βασική έρευνα είναι απαραίτητα για να δοθεί στο μέλλον μια απάντηση στα ερωτήματα που αφορούν την ασφάλεια και τους πιθανούς κινδύνους της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή - Σκοπός: Σαράντα σχεδόν χρόνια μετά την πρώτη επιτυχημένη κύηση από εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχουν ακόμα προβληματισμοί για το μέλλον των παιδιών αυτών και ανησυχίες για τους πιθανούς κινδύνους που κρύβει η υπερκέραση πολλών σταδίων της γονιμοποίησης. Χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών αυτών καθώς και επιδημιολογικές μελέτες και βασική έρευνα είναι απαραίτητα για να δοθεί στο μέλλον μια απάντηση στα ερωτήματα που αφορούν την ασφάλεια και τους πιθανούς κινδύνους της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μία συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις πιθανές νεογνικές παθήσεις μετά από χρήση μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Υλικά – Μέθοδοι: Το υλικό της εργασίας εκμαιεύτηκε από τη Διεθνή, την Ελληνική βιβλιογραφία και αρθρογραφία αλλά και από το Διαδίκτυο κάνοντας χρήση επίσημα αναγνωρισμένων πηγών.

Συμπεράσματα: Η βελτίωση των μεθόδων κατάψυξης και φύλαξης των γονιμοποιημένων ωαρίων και η επίτευξη αποτελεσματικών τρόπων επιλογής ενός μόνο βιώσιμου εμβρύου θα επιτρέψουν την καθιέρωση της στρατηγικής επανατοποθέτησης ενός εμβρύου, που χωρίς να επηρεάσει το ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης θα μειώσει σημαντικά τους κινδύνους για τα παιδιά που γεννιούνται από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Λέξεις – Κλειδιά: Υπογονιμότητα, εξωσωματική γονιμοποίηση, νοσηρότητα, αυτισμός, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος.

SUMMARY

Introduction- Purpose: Almost thirty years after the first successful pregnancy from IVF there are still concerns about the future of these children and concerns about the possible dangers of overcoming many stages of fertilization. Long-term follow-up of these children, as well as epidemiological studies and basic research are needed to provide a future answer to the safety questions and the potential dangers of in vitro fertilization. The aim of this paper is to make a systematic review of possible neonatal conditions after using IVF.

Material-Method: The material of the work was emanated from the International, Greek bibliography and articles, but also from the Internet using officially recognized sources.

Conclusions: Improvement of methods of freezing and storing fertilized eggs and the achievement of effective ways of choosing a single viable embryo will allow for the introduction of an embryo replacement strategy that, without affecting the rate of successful pregnancy, will significantly reduce the risks to children born by in vitro fertilization.

Key words: Infertility, IVF, morbidity, autism, metabolic syndrome, cancer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdel-Mannan, O. & Sutcliffe, A. (2014). I was born following ART: how will I get on at school. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 19, 245.
2. Lacamara C, Ortega C, Villa S, et al. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(3):251-259
3. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, et al. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):345-353.
4. Barnes, J., Sutcliffe, A.G., Kristoffersen, I., Loft, A., Wennerholm, U., Tarlatzis, B.C., Kantaris, X., Nekkebroeck, J., Hagberg, B.S. & Madsen, S.V. (2004). The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Human Reproduction*, 19, 1480–1487.
5. Bartelet, D., Ansari, D., Vaessen, A. & Blomert. L. (2014). Cognitive subtypes of mathematics learning difficulties in primary education. *Research in Developmental Disabilities*, 35 (3), 657–670.
6. Bay, B., Mortensen, E.L., Hvidtjorn, D. & Kesmodel U.S. (2013). Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *British Medical Journal*, 347, 1-11.
7. Blatchford, P., Pellegrini, A.D., Baines, E. (2016). *The child at school: interactions with peers and teachers* (2nd ed.). New York: Routledge.
8. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A & Nygren, K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, 22 (6), 1506-12.
9. Bonduelle, M., Ponjaert, I., Van Steirteghem, A., Derde, M.P., Devroey, P. & Liebaers, I. (2003). Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Human Reproduction*, 18 (2), 342-350.

10. Bonifacci, P., Storti, M., Tobia, V. & Suardi, A. (2015). Specific Learning Disorders: A Look Inside Children's and Parents' Psychological Well-Being and Relationships. *Journal of Learning Disabilities*, 1–14
11. Ramoğlu M, Kavuncuoğlu S, Aldemir E, et al. Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy. *Pediatr Int*. 2016; 58(12):1284-1290
12. Bui, M. & Birney, D.P. (2014). Learning and individual differences in Gf processes and Raven's. *Learning and Individual Differences*, 32, 104–113.
13. Campell, A.J. & Irvine, S. (2000). Male infertility and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *British Medical Bulletin*, 56 (3), 616-629.
14. Cummins, J.M. & Jequier, A.M. (1995). Concerns and recommendations for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment. *Human Reproduction*, 10, 138143.
15. Dahle, A. E. & Knivsberg, A. M. (2013). Internalizing, externalizing and attention problems in dyslexia. *Scandinavian Journal of Disability Research*, 16, 179–193.
16. Dockrell, J. & McShane, J. (1993). *Children's Learning Difficulties: A Cognitive Approach*. Blackwell Publishers.
17. Fauser, B.C.J.M., Devroey, P., Diedrich, K., Balaban, B., Bonduelle, M., Delemarre-van de Waal, H.A., Estella, C., Ezcurra, D., Geraedts, J.P.M., Howles, C.M., Lerner-Geva, L., Serna, J. & Wells, D. (2014). Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reproductive BioMedicine Online*, 28, 162-182.
18. Fletcher, J., Foorman, B., Boudousquie, A., Barnes, M., Schatschneider, C. & Francis, D. (2002). Assessment of Reading and Learning Disabilities: A Research-Based Intervention-Oriented Approach. *Journal of School Psychology*, 40 (1), 27-63.
19. Forget-Dubois, N., Lemelin, J.P., Boivin, M., Dione, G., Seguin, J.R., Vitaro, F. & Tremblay, R.E. (2007). Predicting early school achievement with the EDI: A longitudinal population-based study. *Early education and development*, 18 (3), 405–426.
20. Gadeyne, E., Ghesquiere, P. & Onghena, P. (2004). Psychosocial functioning of young children with learning problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 510–521.

21. Gkourogianni, A., Kosteria, I., Konsta, M., Giannakopoulos, G., Loutradis, D., Mastorakos, G., Papassotiriou, I., Kolaitiw, G., Kanaka-Gantenbein, C. & Chrousos, G.P. (2011). Comparison of the emotional-behavioral problems between children born after Intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived controls. *Acta Paediatrica*, 100, 44.
22. Goldbeck, L., Gagsteiger, F., Mindermann, I., Strobele, S. & Izat, Y. (2009). Cognitive Development of Singletons Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection or In vitro Fertilization at Age 5 and 10 years. *Journal of Pediatric Psychology*, 34 (7), 774-781.
23. Sandin S, Nygren K, Iliadou A, et al. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *J Am Med Assoc*. 2013;310(1):75-84
24. Golombok, S., Brewaeys, A., Cook, R., Giavazzi, M.T., Guerra, D., Mantovani, A., van Hall, E., Crosignani, P.G. & Dexeus, S. (1996). The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development. *Human Reproduction*, 11 (10), 2324-2331.
25. Golombok, S. (2001). Parenting and the psychological development of the child in ART families. In Vayena, E., Rowe, P. & Griffin, P.D. (Eds.). *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction* (pp.287-302). Geneva: World Health Organization.
26. Hart, R. & Norman, R. (2013). The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II- Mental health and development outcomes. *Human Reproduction Update*, 19 (3), 244-250.
27. Helland, W.A., Lundervold, A.J., Heimann, M. & Posserud, M.J. (2014). Stable associations between behavioral problems and language impairments across childhood – The importance of pragmatic language problems. *Research in Developmental Disabilities*, 35, 943–951.
28. Jenkins, J., Vadasy, P., Firebaugh, M. & Profilet, C. (2000). Tutoring First-Grade Struggling Readers in Phonological Reading Skills. *Learning Disabilities Research & Practice*, 15 (2), 75-84.
29. Knoester, M., Helmerhorst F., Vandenbroucke, J., Van der Westerlaken, L., Walther, F. & Veen, S. (2007). Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertility and Sterility*, 90 (2), 289-296.

30. Knoester, M., Helmerhorst, F.M., Van der Westerlaken, L.A., Walther, F.J. & Veen, S. (2007). Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life. *Human Reproduction*, 22, 3098-3107.
31. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2008 Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 23(4):756-71
32. Schultz RM, Williams CJ. 2002 The science of ART. *Science* 296:2188-90
33. Van der Lende T, de Loos FAM, Jorna Tj 2000 Postnatal health and welfare of offspring conceived in vitro: a case for epidemiological studies. *Theriogenology* 53:549-554
34. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, Leiberman B, Thornton S 2003 A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 79(3):512-6
35. van Steirteghem A 2001 Twenty years of in vitro fertilization: realization and questions for the future. *Verh K Acad Geneesk Belg* 63(3):193-240
36. Tarlatzis BC, Bili H 2003 Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15(3):259-64
37. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA 2007 Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 90(5):1662-73
38. Nudell DM, Lipshultz LI 2001 Is intracytoplasmic sperm injection safe? Current status and future concerns. *Curr Urol Rep* 2(6):423-31
39. Simpson JL, Lamb DJ 2001 Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection. *Semin Reprod Med* 19(3):239-49
40. Wennerholm UB, Bergh C 2000 Obstetric outcome and follow-up of children born after in vitro fertilization (IVF). *Hum Fertil* 3(1):52-64

41. Chou HC, Tsao PN, Yang YS, Tang JR, Tsou KI 2002 Neonatal outcome of infants born after in vitro fertilization at National Taiwan University Hospital. *J Formos Med Assoc* 101(3):203-5
42. Koudstaal J, Van Dop PA, Hogerzeil HV, Kremer JA, Naaktgeboren N, Van Os HC, Tiemessen CH, Visser GH 1999 Pregnancy course and outcome in 2956 pregnancies after in-vitro fertilization in Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd* 143(47):2375-80
43. Boerjan ML, den Daas JH, Dieleman SJ 2000 Embryonic origins of health: long-term effects of IVF in human and livestock. *Theriogenology* 53(2):537-47
44. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1480-1487
45. Tuck SM, Yudkin PL, Turnbull AC 1988 Pregnancy outcome in elderly primigravidae with and without a history of infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 95:230-7
46. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk J 2005 Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. *Hum Reprod* 20(2):328-338
47. Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B 2005 The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *Eur J Med Gen* 48:511
48. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG 2005 A multi-centre cohort study of the physical health of 5year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 20(2):413-419
49. Tarlatzis BC, Bili H 2000 Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Ann NY Acad Sci* 900:336-44
50. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Andersen AN 2004 Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2-7 years of age: a controlled Danish national cohort study. *Hum Reprod* 19(11):2529-36

51. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M 2008 Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update* 14(3):219-31
52. Knoester M, Vanderbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S on behalf of the Reproductive Techniques Follow-up Project (L-art-FUP) 2007 Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod* 22(12):3098-107
53. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis BC, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG 2005 International collaborative study of intracytoplasmic sperm injectionconceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally-conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 115(3):283-289
54. Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, Arvaniti K, Sarafidou J 2004 *Hum Reprod* 19(6):1488-1493
55. Place I, Englert Y 2003 A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 80(6):1388-97
56. Wagenaar K, Ceelen M, van Weissenbruch MM, Knol DL, Delemarre-van de Waal HA, Huisman J 2008 School functioning in 8- to 18-year-old children born after in vitro fertilization. *Eur J Pediatr* 167(11):1289-95
57. Stromberg B, Dahquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K 2002 Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population-based study. *Lancet* 359:461-465
58. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN 2004 Neonatal outcome in a national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 19(2):435-441
59. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN 2005 Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod* 20(4):950-954

60. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M 2006 Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127:3-25
61. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten vanMeeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE 2003 Incidence of retinoblastoma in children born after invitro fertilization. *Lancet* 361:309-10.
62. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG 2006 Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 148:176-182
63. Körner A, Kratzsch J, Gaushe R, Schaab M, Erbs S, Kiess W 2007 New predictors of the metabolic syndrome in children- role of adipocytokines. *Pediatr Res* 61(6):640-5
64. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E 2006 The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 64:355-365
65. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB 2005 Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436:356-362
66. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB 2006 Retinolbinding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N Engl J Med* 354(24):2552-2563
67. Choi SH, Lee YJ, Park YJ, Kim KW, Lee EJ, Lim S, Park DJ, Kim SE, Park KS, Jang HC, Cho BY 2008 Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid stimulating hormone level independently of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance. *JCEM* 93(6):2313-8.
68. Raven, J., Raven, J.C. & Court, J.H. (2003, updated 2004) Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
69. Ribaupierre, A. (2015). Piaget's Theory of Cognitive Development. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 18, 120-124.

70. Rice, F., Harold, G.T., Boivin, J., Van de Bree, M., Hay, D.F. & Thapar, A. (2010). The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychological Medicine*, 40, 335-345.
71. Kanani, H.H. and M.I. Klapa, Data correction strategy for metabolomics analysis using gas chromatography-mass spectrometry. *Metab Eng*, 2007. 9(1): p. 39-51.
72. Spagou, K., et al., A GC-MS metabolic profiling study of plasma samples from mice on low- and high-fat diets. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011. 879(17-18): p. 1467-75.
73. Landau, B.R., et al., Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest*, 1996. 98(2): p. 378-85.
74. Chandramouli, V., et al., Quantifying gluconeogenesis during fasting. *Am J Physiol*, 1997. 273(6 Pt 1): p. E1209-15.
75. Lewis S, Kennedy J, Burgner D, et al. Clinical review of 24-35 year olds conceived with and without in vitro fertilization: study protocol. *Reproductive Health*.2017;14:117
76. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2017;8(4)388-402
77. Stich, V. and M. Berlan, Physiological regulation of NEFA availability: lipolysis pathway. *Proc Nutr Soc*, 2004. 63(2): p. 369-74.
78. Nancy A. Melvill Adolescents Conceived by ART Show Increased Vascular Aging, *Journal of the American College of Cardiology*, September 13, 2018
79. Patsouris, D., et al., PPARalpha governs glycerol metabolism. *J Clin Invest*, 2004. 114(1): p. 94-103.
80. Kuiper DB, Seggers J, Schendelaar P, et al. Asthma and asthma medication use among 4-year-old offspring of subfertile couples-association with IVF? *Reprod BioMed Online*. 2015;31(5):711-4
81. Knight, J., et al., Metabolism of fructose to oxalate and glycolate. *Horm Metab Res*, 2010. 42(12): p. 868-73.
82. Estonius, M., et al., Distribution of alcohol and sorbitol dehydrogenases. Assessment of mRNA species in mammalian tissues. *Eur J Biochem*, 1993. 215(2): p. 497-503.

83. Ping-Ping L, Meng Y, Min L, et al. Altered thyroid hormone profile in offspring after exposure to high estradiol environment during the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2014;12:240
84. Booth, M.P., et al., Structural basis of substrate specificity in human glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase. *J Mol Biol*, 2006. 360(1): p. 178-89.
85. Cynober, L.A., Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition*, 2002. 18(9): p. 761-6.
86. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL 2008 Retinol-binding protein 4 and its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss. *JCEM* 93(6):2287-93.
87. Lee JW, Im JA, Shim JY, Youn BS, Lee DC 2007 Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity* 15(9):2225-2232.
88. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP 2009 Visceral Obesity: The link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 53:577-584.
89. Ohman MK, Wright AP, Wickenheiser KJ, Luo W, Eitzman DT 2009 Visceral adipose tissue and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 7(2):169-79.
90. Niemitz EL, Feinberg AP 2004 Epigenetics and assisted reproductive technology: A call for investigation. *Am J Hum Genet* 74:599-609
91. Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Pervanidou P, Sakka S, Mastorakos G, Chrousos GP, Papassotiriou I 2008 Retinol binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just “small adults”. *Clin Chem* 54(7):1176-82.
92. Alves, G.M., et al., L-Arginine effects on blood pressure and renal function of intrauterine restricted rats. *Pediatr Nephrol*, 2002. 17(10): p. 856-62.
93. Williams, S.J., et al., Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J Physiol*, 2005. 565(Pt 1): p. 125-35.
94. Schulz, E., E. Anter, and J.F. Keaney, Jr., Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Curr Med Chem*, 2004. 11(9): p. 1093-104.

