

# ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ & ΕΚΒΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Αθήνα 2018



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «Κλινική Παιδιατρική & Νοσηλευτική Έρευνα»**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΈΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ»**

### **ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ**

**ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ ΠΕΤΡΟΥΛΑ , ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΑΜ: 20150170

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:** Σιαχανίδου Σουλτάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας, Παν/μίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 2018

## **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- Σουλτάνα Σιαχανίδου (Επιβλέπων)
- Χρυσάνθη Τζουμάκα- Μπακούλα
- Χριστίνα Κανακά- Gantenbein

**Αφιερώνω αυτή την εργασία στην οικογένειά μου  
στο σύζυγό μου  
Αθανάσιο και στην κορούλα μας**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

▪ Ευχαριστίες.....	6
▪ Περίληψη.....	7
▪ Abstract.....	8
▪ <b><u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
▪ Εισαγωγή.....	9
▪ <b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Ιστορική αναδρομή</b>	
▪ 1.1 Η ιστορία της εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	11
▪ 1.2 Αίτια ανάπτυξης της τεχνητής γονιμοποίησης.....	13
▪ 1.2.1 Υπογονιμότητα.....	13
▪ <b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Εξωσωματική Γονιμοποίηση</b>	
▪ 2.1 Στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	14
❖ Προετοιμασία.....	14
❖ Διέγερση της ωοθήκης με φαρμακευτική αγωγή.....	14
❖ Πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας.....	15
❖ Ωοληψία.....	15
❖ Γονιμοποίηση.....	15
❖ Εμβρυομεταφορά.....	15
❖ Τεστ κύησης.....	16
▪ 2.2 Τεχνικές Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.....	16
2.2.1 Η κλασική μέθοδος εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) .....	16
2.2.2 Κλινικές μορφές στην εξωσωματική γονιμοποίηση.....	17
2.2.3 Μικρογονιμοποίηση(ICSI) .....	18
2.2.4 Βιοψία όρχεως.....	19
2.2.5 Υποβοηθούμενη εκκόλαψη(Assisted hatching) .....	19
2.2.6 Κρυοσυντήρηση ωαρίων/εμβρύων.....	19
2.2.7 Κατάψυξη εμβρύων.....	20
2.2.8 Δωρεά ωαρίων/εμβρύων.....	20
2.2.9 Δανεική μήτρα (παρένθετη μητρότητα) με ή χωρίς δωρεά ωαρίων ή εμβρύων.....	21
2.2.10 In vitro ωρίμανση ωαρίων (IVM) .....	21
2.2.11 Μέτρηση της διαφανούς ζώνης.....	22
2.2.12 Καλλιέργεια βλαστοκύστης (Stem Cells) .....	22
2.2.13 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση(PGD/PGS) .....	23
2.2.14 Χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος (Τυποποίηση HLA) .....	24
2.2.15 Μεταβολομική (Metabolomics) .....	24
▪ 2.3 Επιπλοκές της εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	25
2.3.1 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.....	25
2.3.2 Πολύδυμες κύσεις.....	25
2.3.3 Καρκίνος των ωοθηκών.....	25
2.3.4 Επιπλοκές κατά τη διαδικασία ανάκτησης ωαρίου.....	25
2.3.5 Αιμορραγία του πρώτου τριμήνου.....	25
2.3.6 Αποβολή.....	25
2.3.7 Γενετικές ανωμαλίες.....	25
2.3.8 Άγχος.....	26
▪ <b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> : Μαιευτικοί κίνδυνοι-Νοσηρότητα &amp; Έκβαση νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση</b>	

▪ 3.1	Συνήθειες μαιευτικές επιπλοκές .....	27
❖	Υπέρταση κύησης.....	27
❖	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης.....	27
❖	Πρόωρος τοκετός.....	28
▪ 3.2	<b>Νοσηρότητα &amp; έκβαση νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση</b>	
▲	Χαμηλό βάρος γέννησης.....	28
▲	Προωρότητα.....	29
▲	Πολύδυμες κυήσεις.....	29
▲	Συγγενείς ανωμαλίες και διαταραχές αποτύπωσης.....	31
▲	Διαφέρει η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών ανάλογα με την τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής? .....	32
▲	Γιατί υπάρχει αυτή η συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και των συγγενών ανωμαλιών? .....	33
▲	Η άλλη όψη του νομίσματος.....	33
▲	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....	34
▲	Νευροαναπτυξιακές διαταραχές.....	36
▲	Αυτισμός.....	36
▲	Απώτερες ενδοκρινικές διαταραχές.....	37
▲	Απώτερες διαταραχές καρδιακής λειτουργίας και μεταβολικού προφίλ παιδιών IVF-ICSI.....	39
▲	Δείκτης μάζας σώματος και σωματικό λίπος αύξηση των παιδιών από τεχνικές ART.....	40
▲	Αρτηριακή πίεση σε παιδιά από ART.....	40
▲	Λιπίδια ορού σε παιδιά από ART.....	41
▲	Γλυκόζη ορού σε παιδιά από ART.....	41
▲	Εφηβεία παιδιών από ART.....	41
▲	Καρκίνος σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες από ART.....	42
▲	Ψυχοσυναισθηματική και κοινωνική συμπεριφορά παιδιών από ART.....	43
▲	Τελικά τα παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση καταλήγουν σε υγιείς ενήλικες?- Φυσική κατάσταση ενηλίκων από ART.....	45
▪	<b><u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
▪	<b>Κεφάλαιο 4ο: Αποτελέσματα- Στατιστική ανάλυση μελέτης</b>	
▪	4.1 Υλικό και Μέθοδοι.....	46
▪	4.2 Ηθικά ζητήματα.....	48
▪	4.3 Στατιστική ανάλυση.....	48
▪	4.4 Αποτελέσματα.....	48
▪	<b>Συμπεράσματα- Συζήτηση</b> .....	64
▪	<b>Βιβλιογραφία</b> .....	68
▪	<b>Παράρτημα</b> .....	75

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία με θέμα: «Έκβαση και Νοσηρότητα Νεογνών τα οποία προέρχονται από Εξωσωματική Γονιμοποίηση», πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών με θέμα: «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική Έρευνα, του Παν/μίου Αθηνών». Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Και πρώτα απ' όλα, στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Σιαχανίδου Σουλτάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Παν/μίου Αθηνών, για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς και τη συμπαράσταση και ενθάρρυνση, που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική και υλική συμπαράσταση, που μου έδειξε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου και να της αφιερώσω αυτή την εργασία καθώς και στον σύζυγο μου, Αθανάσιο και στην κορούλα μας.

## Περίληψη

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι η πιο συνηθισμένη μέθοδος ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ωστόσο, υπάρχει προβληματισμός εάν η εξωσωματική γονιμοποίηση συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα των μητέρων κατά την κύηση και των νεογνών τους ή με αύξηση του κινδύνου για νεογνικές περιγεννητικές επιπλοκές, συγγενείς, χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες ή απώτερα προβλήματα στην ψυχοκινητική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση και καταγραφή της νοσηρότητας και έκβασης νεογνών τα οποία προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Στο πόνημα που ακολουθεί γίνεται σύγκριση της συχνότητας συγγενών, χρωμοσωμικών και άλλων ανωμαλιών, της νοσηρότητας, θυρεοειδικής, ηπατικής, νεφρικής και οστικής λειτουργίας μεταξύ νεογνών τα οποία προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και νεογνών που προήλθαν από φυσική σύλληψη. Επιπλέον παρακολούθηθηκε ο ρυθμός αύξησης και η ψυχοκινητική/νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών.

Μελετήθηκαν συνολικά 324 νεογνά (108 από IVF και 216 από φυσιολογική σύλληψη) τα οποία χρειάστηκαν νοσηλεία στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Παν/μίου Αθηνών και στην Α΄ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία”. Πραγματοποιήθηκε αναδρομικά η καταγραφή πληροφοριών από το ιατρικό ιστορικό των παιδιών κατά τη νοσηλεία τους και κατά την παρακολούθησή τους στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών των δύο Μονάδων. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι t-test ή Mann-Whitney,  $\chi^2$  και εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Για την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 22.0.

Δεν διέφερε το φύλο των νεογνών μεταξύ των δύο ομάδων. Στην IVF ομάδα ήταν υψηλότερο το ποσοστό των πρόωρων νεογνών ( $p=0.001$ ), πολύδυμων κύσεων ( $p<0.001$ ), SGA νεογνών ( $p=0.001$ ), συγγενών ανωμαλιών ( $p<0.001$ ), και χρωμοσωμικών ανωμαλιών ( $p=0.036$ ) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, μεγαλύτερη ήταν η νοσηρότητα στην IVF ομάδα (ΣΑΔ, ανοιχτός βοτάλειος πόρος, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, άπνοιες, ROP, λοιμώξεις, NEK, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υπόταση, μεταγγίσεις και χειρουργεία) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη, ωστόσο η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η νοσηρότητα σχετίζεται με την προωρότητα. Στα IVF νεογνά διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα TSH κάρτας Guthrie συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη ( $p=0.02$ ). Επίσης, εμφάνιζαν συχνότερα υποθυρεοειδισμό ή υποθυροξιναιμία προωρότητας ( $p<0.001$ ), και υπερθυροτροπιναιμία ή υποκλινικό Υποθυρεοειδισμό ( $p<0.001$ ) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη ( $p<0.001$ ).

Δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τη σωματική αύξηση και ψυχοκινητική/νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των παιδιών μεταξύ των ομάδων της μελέτης.

Συμπερασματικά, νεογνά από IVF εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικών επιπλοκών, γενετικών-χρωμοσωμικών ανωμαλιών και συγγενών καρδιοπαθειών, με συχνότερο τον ανοιχτό βοτάλειο πόρο, καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας, με συχνότερη την υπερθυροτροπιναιμία/υποκλινικό υποθυρεοειδισμό συγκριτικά με νεογνά από φυσική σύλληψη. Η παρακολούθησή τους είναι απαραίτητη με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών και την κατάλληλη αντιμετώπιση.



## Abstract

IVF is the most common method of medically assisted reproduction. However, there is concern whether IVF is associated with increased maternal morbidity in pregnancy and their newborns, or an increased risk of neonatal perinatal complications, congenital, chromosomal or other abnormalities, or consequent problems in psychomotor and neurodevelopmental development later in life.

The aim of the present study is to investigate the morbidity outcome of neonates conceived by assisted reproductive technologies.

In the following paper, the frequency of congenital, chromosomal and other abnormalities, morbidity, thyroid function and renal, liver and bone function, as well as growth and neurodevelopment were compared between neonates conceived by assisted reproductive technologies and neonates naturally conceived.

A total of 324 neonates (108 conceived by assisted reproductive technologies and 216 naturally conceived) who were hospitalized at the Nursing Unit of the First Pediatric Clinic of the University of Athens at the 'I Agia Sophia' Childrens' Hospital, were studied. Information on the medical history of the children was recorded retrospectively, during their hospitalization and during their monitoring in the unit's infant monitoring unit. For the statistical analyses, t-test or Mann-Whitney,  $\chi^2$  controls and multivariate regression analyses were used.

There was no difference in gender between the two groups. In the IVF group, higher percentage of preterm infants ( $p = 0.001$ ), multiple births ( $p < 0.001$ ), SGA neonates ( $p = 0.001$ ), congenital abnormalities ( $p < 0.001$ ), and chromosomal abnormalities ( $p = 0.036$ ) were observed in comparison with the control group. In addition, rates of neonatal morbidity (Respiratory distress syndrome, Patent Ductus Arteriosus, Bronchopulmonary dysplasia, apnea, ROP, infections, NEC, intra-ventricular hemorrhage, hypotension, blood-transfusions or surgery) were higher in the IVF group in comparison with the naturally conceived one. However, morbidity was related to prematurity according to the results of multiple regression analysis. IVF neonates were found to have higher TSH levels in Guthrie test compared to naturally conceived neonates ( $p = 0.02$ ). Furthermore, IVF neonates presented more frequently, in comparison with naturally conceived infants, thyroid dysfunction including hypothyroidism or hypothyroxinemia of prematurity ( $p < 0.001$ ), and hyperthyrotropinemia or subclinical hypothyroidism ( $p < 0.001$ ).

No difference in growth rate or neurodevelopment during the first year of life was observed between groups.

In conclusion, IVF neonates present higher rates of congenital and chromosomal abnormalities neonatal morbidity and thyroid dysfunction in comparison with naturally conceived infants. Follow-up of IVF infants is required for early recognition of abnormalities/dysfunction and appropriate management.

## Εισαγωγή

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και ειδικότερα η εξωσωματική γονιμοποίηση έρχεται να δώσει αποτελεσματική λύση στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Μέχρι σήμερα έχουν γεννηθεί περισσότερα από 1.500.000 παιδιά σε όλο τον κόσμο με αυτή τη μέθοδο.<sup>[1]</sup> Όπως το λέει και η λέξη, είναι η γονιμοποίηση έξω από το σώμα, όπου αντί η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο να γίνει στη σάλπιγγα της γυναίκας, γίνεται στο ειδικό εμβρυολογικό εργαστήριο. Τα βασικά στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι τα εξής: α) Πρόκληση και παρακολούθηση ωοθηκικής διέγερσης, β) Ωοληψία, γ) Λήψη σπέρματος, δ) Γονιμοποίηση, ε) Εμβρυομεταφορά και εμφύτευση. Οι νέες τεχνικές γονιμοποίησης και ανάπτυξης εμβρύων έχουν εξελιχθεί σε σημαντικό βαθμό, ώστε να δίνεται η δυνατότητα στους ειδικούς επιστήμονες, γυναικολόγους και εμβρυολόγους, να αντιμετωπίζουν με επιτυχία και τις πλέον δύσκολες περιπτώσεις. Η χρήση επομένως της τεχνητής γονιμοποίησης αποτελεί σαφώς μια ουσιαστική μέθοδο τεκνοποίησης, ωστόσο όπως προκύπτει από έρευνες, τα παιδιά που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζουν διάφορα προβλήματα υγείας κατά τη νεογνική περίοδο αλλά και αργότερα.<sup>[1,2]</sup> Ως ομάδα, χρειάζονται αναμφίβολα μελέτη, καθώς αρκετά θέματα δεν έχουν αποσαφηνιστεί, ενώ άλλα, περισσότερο γνωστά, ενδεχομένως αλλάζουν με την πάροδο των χρόνων, καθώς τροποποιούνται οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και βελτιώνεται η περιγεννητική φροντίδα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Για αιώνες οι επιστήμονες πίστευαν ότι το σπερματοζώαριο περιείχε έναν “μικρό άνθρωπο” (homunculus) που τοποθετούνταν μέσα στη γυναίκα για να ωριμάσει και να γίνει παιδί. Αυτή ήταν η εύκολη και απλή εξήγηση για τα μυστήρια της σύλληψης. Βεβαίως αυτή η ιδέα είναι λανθασμένη για πολλούς λόγους. Μια σωστή κατανόηση των μηχανισμών της κληρονομικότητας άρχισε με την έρευνα του Αυστριακού μοναχού και βοτανολόγου Gregor Mendel το 1865, του “πατέρα της γενετικής”. Τα πειράματά του με μωσχομπίζελα καθιέρωσαν την ύπαρξη ζευγαριών κληρονομήσιμων μονάδων που ονόμασε “παράγοντες”. Τα ευρήματά του ίσχυαν τόσο για φυτά όσο και για ζώα και τον άνθρωπο. Η δουλειά του Mendel, μαζί με της θεωρίες του Charles Darwin αποτέλεσαν τη βάση για την γενετική έρευνα του 20ου αιώνα. Οι νόμοι του Mendel δεν παρατηρήθηκαν δυστυχώς μέχρι το 1901.

Μια από τις πρώτες μεθόδους της ανθρώπινης παρέμβασης στη ζωική αναπαραγωγή ήταν η τεχνητή γονιμοποίηση. Οι Άραβες την εφάρμοζαν από το 1320. Το 1420 ο Γάλλος μοναχός Dom Pinchon επιχείρησε την τεχνητή γονιμοποίηση αυγών ψαριών και το 1780 ο Ιταλός φυσιολόγος Lazzaro Spallanzani πειραματίστηκε με την τεχνητή γονιμοποίηση σε σκύλους. Ο Άγγλος βιολόγος Robert Bakewell, ο ιδρυτής της επιστήμης της ελεγχόμενης ζωικής αναπαραγωγής, δημιούργησε αρκετές νέες ράτσες κτηνοτροφικών ζώων στα τέλη του 18ου αιώνα. Η ανακάλυψη το 1953 του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) από τον Αμερικάνο βιολόγο James D Watson και τον Άγγλο βιολόγο Francis Crick οδήγησε στη νέα επιστήμη της γενετικής μηχανικής. Το DNA “το μόριο της ζωής” είναι μια δομή διπλής έλικας που βρίσκεται εντός κάθε ζωντανού κυττάρου και καθορίζει τη γονιδιακή κατάσταση του κάθε ατόμου.

Η ιστορία της εργαστηριακής γονιμοποίησης (IVF) και της μεταφοράς εμβρύων(ET) χρονολογείται από το 1890 όταν ο Walter Heape ένας καθηγητής ιατρικής στο πανεπιστήμιο του Καίμπριτζ στην Αγγλία, που πραγματοποιούσε έρευνα για την αναπαραγωγή σε διάφορα ζωικά είδη, ανέφερε την πρώτη γνωστή περίπτωση της μετεμφύτευσης εμβρύων στα κουνέλια, πολύ πριν προταθούν ακόμη οι εφαρμογές της στην ανθρώπινη αναπαραγωγή.

## 1.1 Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ 1961-2010

**1961:** Ο Palmer από τη Γαλλία περιέγραψε την πρώτη ανάκτηση ωαρίων με λαπαροσκοπία.

**1965:** Ο Robert Edwards στις ΗΠΑ προσπάθησε να γονιμοποιήσει ανθρώπινα ωοκύτταρα in vitro.

**1973:** Η πρώτη εγκυμοσύνη IVF πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία. Δυστυχώς οδηγήθηκε σε πρόωρη αποβολή.

**1976:** Ο Y. Menezo ανέπτυξε το πρώτο B2 καλλιεργητικό υλικό. Αυτό το συγκεκριμένο καλλιεργητικό μέσο αντανακλούσε το θυλακοειδή, σαλπγγικό και το μητρικό περιβάλλον των προβάτων, των κουνελιών και των ανθρώπων.

**1976:** Οι Steptoe και Edwards αναφέρθηκαν σε έκτοπη κύηση μετά από τη μεταφορά ενός ανθρώπινου εμβρύου στο στάδιο του μοριδίου και στο στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης.

**1978:** Η πρώτη γέννηση από IVF συνέβη στο Ολντάμ της Αγγλίας στις 25 Ιουλίου 1978 από τους Patrick Steptoe και Robert Edwards.

**1979:** Οι Pez και συνεργάτες του, παρακολουθούσαν την ανάπτυξη των θυλακίων με υπερηχογράφημα.

**1980:** Η πρώτη γέννηση IVF στην Αυστραλία.

**1981:** Οι Howard και Georgianna Seegar Jones ανήγγειλαν τη γέννηση του πρώτου μωρού IVF στις ΗΠΑ. Αυτή η πρώτη γέννηση IVF στις ΗΠΑ επιτεύχθηκε με τη χρήση ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG) μιας ορμόνης που προκαλεί τεχνητή διέγερση πολλών ωαρίων.

**1983:** Πρώτη εγκυμοσύνη μετά τη δωρεά ωαρίων. Πρώτη επιτυχής γέννηση μετά τη δωρεά ωαρίων. Ο Gleicher και η ομάδα του ανέφεραν την πρώτη κολπική ανάκτηση ωαρίων χρησιμοποιώντας κοιλιακό υπερηχογράφημα.

**1984:** Πρώτος νόμος για IVF: Η κυβέρνηση της Victoria καθιέρωσε το νόμο της στειρότητας το 1984. Η πρώτη νομοθεσία για τη ρύθμιση της IVF και τη σχετική με αυτήν έρευνα των ανθρώπινων εμβρύων είναι γεγονός. Ακολουθεί η πρώτη αναφορά εγκυμοσύνης μετά από δια-λαπαροσκοπική διαδικασία GIFT (ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών) και η εισαγωγή των GnRH αγωνιστών στο πρωτόκολλο θεραπείας IVF για τον καλύτερο έλεγχο της διέγερσης ωαρίων. Γίνεται μια αναφορά εγκυμοσύνης μετά από τη μεταφορά κατεψυγμένων-αποψυγμένων εμβρύων καθώς και η πρώτη γέννηση μωρού στην Ελλάδα από Έλληνες επιστήμονες.

**1985:** Ανθρώπινη εγκυμοσύνη μετά από in vitro γονιμοποίηση (IVF) με σπερματοζώαρια που ανακτήθηκαν από την επιδιδυμίδα. Πρώτη αναφορά της χρήσης κοιλιακού υπερηχογραφήματος για την καθοδήγηση της μεταφοράς εμβρύων. Η πρώτη αναφορά γέννησης με εμβρυομεταφορά μετά από κρυοσυντήρηση εκκολαπτόμενης βλαστοκύστης. Η Quinn δημοσίευσε μια φόρμουλα που ονομάστηκε ανθρώπινο σαλπγγικό υγρό που μιμείται το in vivo περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται το έμβρυο.

**1986:** Η αναφορά του Monash για την IVF σχετικά με την παγκόσμια πρώτη εγκυμοσύνη και γέννηση μωρού μετά από χειρουργική ανάκτηση σπέρματος από ασθενή με αποφρακτικό σπερματικό αγωγό. Η πρώτη περιγραφή διακολπικής υπερηχογραφίας για την καθοδήγηση της βελόνας και για την ωοληψία. Πρώτη αναφορά εγκυμοσύνης μετά από ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτη.

**1988:** Η τεχνική βιοψίας εμβρύων τριών ημερών για προεμφυτευτική διάγνωση, αναπτύχθηκε στα ποντίκια από τους καθηγητές Alan Trounson και Leeanda Wilton. Η πρώτη γέννηση μωρού πραγματοποιήθηκε στο εθνικό πανεπιστήμιο Σιγκαπούρης.

**1989:** Πρώτη αναφορά σε βιοψία ανθρωπίνων προεμφυτευτικών εμβρύων και επιλογή φύλου μετά από ανάλυση DNA. Πρώτη αναφορά σε χρήση τεχνικών λέιζερ στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την εφαρμογή τους σε γαμέτες ή έμβρυα.

**1990:** Η πρώτη επιτυχής κρυοσυντήρηση ανθρωπίνων εμβρύων με την μέθοδο της υαλοποίησης και γέννηση μωρού. Εγκυμοσύνες μετά από βιοψία προεμφυτευτικών εμβρύων στις οποίες έγινε επιλογή φύλου με ενίσχυση του Y γονιδίου. Πρώτη αναφορά της υποβοηθούμενης εκκόλαψης στα ανθρώπινα έμβρυα.

**1991:** Η in vitro ωρίμανση ωαρίων (IVM) σε μη διεγερμένο κύκλο, οδήγησε σε εγκυμοσύνη σε ένα πρόγραμμα δωρεάς ωαρίων.

**1992:** Επιτυχής in-vitro γονιμοποίηση και μεταφορά εμβρύων μετά από θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη r-FSH. Αναφορά της πρώτης εγκυμοσύνης μετά από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) από μια ομάδα στις Βρυξέλλες.

**1993:** Πρώτη αναφορά σχετικά με τη χρήση TESE, ορχική εξαγωγή σπέρματος και μικρογονιμοποίηση ICSI.

**1994:** Η πρώτη αναφερόμενη γέννηση μετά από κατάψυξη-απόψυξη ωαρίου και μικρογονιμοποίηση ICSI.

**1995:** Εγκυμοσύνες μετά από ορχική εξαγωγή σπέρματος (TESE) και μικρογονιμοποίηση ICSI σε μη-αποφρακτική αζωοσπερμία.

**1996:** Ανακάλυψη ότι μερικά άτομα με μεγάλο βαθμού oligospermia παρουσιάζουν μικροελλείψεις στο Y-χρωμόσωμα. Πρώτη αναφορά σχετικά με την κυτταροπλασματική μεταφορά.

**1998:** Πρώτη απόδειξη εγκυμοσύνης χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένη r-FSH και GnRH ανταγωνιστή.

**1999:** Πρώτη εγκυμοσύνη χρησιμοποιώντας προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Γέννηση μετά από κρυοσυντήρηση με τη μέθοδο της υαλοποίησης ανθρωπίνου ωοκυττάρου. Γέννηση του πρώτου μωρού στην Ελλάδα μετά από προεμφυτευτική διάγνωση για μεσογειακή αναιμία.

**2000:** Οι Oktay και Karlikaya ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την ωθηκική μεταμόσχευση ιστού μετά από κατάψυξη.

**2002:** Πρώτη γέννηση ζωντανού βρέφους μετά από βιοψία βλαστοκύστης και προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD). Ψηφίστηκε ο πρώτος νόμος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.

**2004:** Ο Jaques Donnez ανέφερε την πρώτη γέννηση ζωντανού μωρού μετά από μεταμόσχευση ωθηκικού ιστού.

**2005:** Ψηφίστηκε ο δεύτερος νόμος στην Ελλάδα, ο οποίος ορίζει τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρονται στην μήτρα.

**2007:** Εισαγωγή της έννοιας της ήπιας θεραπευτικής αγωγής για IVF.

**2010:** Νόμπελ Ιατρικής-φυσιολογίας για τον πρωτοπόρο της εξωσωματικής γονιμοποίησης τον Bob Edwards. [3,4

## 1.1 ΑΙΤΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Τα κυριότερα αίτια για τις γυναίκες είναι περισσότερο κοινωνικά αφού αφιερώνουν τα γόνιμα χρόνια τους για να σπουδάσουν και να εξελιχθούν επαγγελματικά, με αποτέλεσμα να αναβάλλουν τη δημιουργία οικογένειας. Για τους άνδρες, η μείωση της γονιμότητας έχει συσχετιστεί με την αποδυνάμωση του σπέρματος που προκαλείται από τον καθιστικό τρόπο ζωής, την επαφή με διάφορες χημικές ουσίες, το νέφος και άλλους παράγοντες. Η αλλαγή του τρόπου ζωής επηρεάζει το συνολικό αριθμό σεξουαλικών επαφών του ζευγαριού μειώνοντας τις πιθανότητες σύλληψης, καθώς η χρονική στιγμή της επαφής σε σχέση με την ωορρηξία, παίζει σημαντικότερο ρόλο. Το άγχος αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που συμβάλλει στις δυσκολίες της γονιμότητας.[5]

### 1.1.1 Η Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα, τα τελευταία χρόνια, εμφανίζεται σε έναν μεγάλο και διαρκώς αυξανόμενο αριθμό ζευγαριών, παίρνοντας διαστάσεις σοβαρού κοινωνικού προβλήματος. Ένα ζευγάρι χαρακτηρίζεται υπογόνιμο όταν προσπαθεί συστηματικά πάνω από ένα έτος να επιτύχει εγκυμοσύνη και δεν το καταφέρνει, ενώ βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία. Η τεχνητή γονιμοποίηση αποτελεί μια αποτελεσματική λύση που έδωσε και δίνει τη χαρά σε χιλιάδες υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν το δικό τους παιδί. Εφαρμόστηκε αρχικά για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας σαλπινγικού παράγοντα, σε περιπτώσεις δηλαδή όπου οι σάλπιγγες της γυναίκας έχουν υποστεί σοβαρή βλάβη που δεν επιδέχεται χειρουργική αντιμετώπιση, ή όταν οι σάλπιγγες έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά. Σήμερα, η εφαρμογή της μεθόδου έχει επεκταθεί στην αντιμετώπιση και άλλων περιπτώσεων, όπως στην υπογονιμότητα ανδρικού παράγοντα, καθώς επίσης και στην αντιμετώπιση της ανεξήγητης υπογονιμότητας.[6] Η εξωσωματική γονιμοποίηση, όπως το λέει η λέξη, είναι η γονιμοποίηση έξω από το σώμα. Αντί η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο να γίνει στο φυσικό περιβάλλον, δηλαδή στη σάλπιγγα της γυναίκας, γίνεται στο εργαστήριο. Είναι μια μικρή «παράκαμψη» μιας συγκεκριμένης λειτουργίας του οργανισμού που για διάφορους λόγους δεν μπορεί να γίνει στο σώμα. Τα ωάρια όμως είναι της γυναίκας, τα σπερματοζωάρια του άνδρα και τα έμβρυα που προκύπτουν είναι δικά τους. Η γονιμοποίηση γίνεται στο εμβρυολογικό εργαστήριο τεχνητά και τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα από τον εξειδικευμένο γυναικολόγο. Αν προκύψει εγκυμοσύνη, η πορεία της είναι η ίδια με αυτήν από φυσική σύλληψη. Η εφαρμογή της ICSI (ένεσης σπερματοζωαρίου στο ωάριο) επιλύει το πρόβλημα της ανδρικής υπογονιμότητας σχεδόν στο σύνολό του. Χάρη στην τεχνική αυτή, γνωστή ως μικρογονιμοποίηση, μπορούν να γίνουν πατέρες άνδρες με σοβαρά προβλήματα στον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, άνδρες που πριν από λίγα χρόνια δεν είχαν καμία ελπίδα τεκνοποίησης. Για τη γονιμοποίηση των ωαρίων χρειάζονται μόνο μερικά κινούμενα σπερματοζωάρια. Σε άνδρες με παθήσεις ή κακώσεις της σπονδυλικής στήλης (π.χ. παραπληγικοί), εάν υπάρχει απουσία εκσπερμάτισης, η λήψη σπέρματος μπορεί να γίνει με χρήση ειδικής συσκευής ηλεκτροδιέγερσης. Σε απουσία σπερματοζωαρίων στο λαμβανόμενο σπέρμα (αζωοσπερμία) ή σε απουσία εκσπερμάτισης, η λήψη σπερματοζωαρίων μπορεί ακόμη να γίνει χειρουργικά απ' ευθείας από την επιδιδυμίδα ή από τον όρχι. Παράλληλα η laser λαπαροσκοπική και υστεροσκοπική χειρουργική αποτελεί μέθοδο εκλογής για τις παθήσεις που συνδέονται με υπογονιμότητα αλλά και μια σύγχρονη, ασφαλή και

αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης του συνόλου σχεδόν των καλοήθων γυναικολογικών παθήσεων.

Τα άτομα που αντιμετωπίζουν προβλήματα υπογονιμότητας διαφέρουν ως προς τις συναισθηματικές τους αντιδράσεις και ως προς την ικανότητά τους να τις αντιμετωπίσουν. Αυτή η στρεσογόνος διαδικασία έχει συναισθηματικές επιπτώσεις σε προσωπικό επίπεδο, σε επίπεδο ζεύγους καθώς επίσης και στην οικογένεια. Η υπογονιμότητα θεωρείται 'κρίση στη ζωή' και προκαλεί ψυχικό πόνο διότι δίνει την αίσθηση του αποκλεισμού του ζεύγους από την κοινωνία η οποία δίνει έμφαση στην οικογένεια. Ακόμη η πίεση από το οικογενειακό περιβάλλον, προκαλεί έντονο άγχος. Αναδύονται ποικίλα συναισθήματα όπως θυμός, αίσθημα αδικίας, ζήλιας, θλίψης και φόβου στην προοπτική μιας άτεκνης ζωής. [5,6,7,8]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ**

#### **2.1 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ**

Για την εξωσωματική γονιμοποίηση απαιτούνται τα εξής βασικά στάδια: [10,11]

#### **ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ**

- Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας χορηγούνται φάρμακα που έχουν σκοπό τη λήψη περισσότερων ωαρίων από το ένα που παράγει η γυναίκα στο φυσικό της κύκλο. Η παρακολούθηση γίνεται με υπερηχογραφικό έλεγχο και αιμοληψία, συνήθως ανά 2-3 ημέρες και οι δόσεις των φαρμάκων εξατομικεύονται. Με το υπερηχογράφημα, που γίνεται διακολπικά, παρακολουθείται η αύξηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσα στα οποία βρίσκονται τα ωάρια. Σκοπός είναι η ανάπτυξη πολλών ωοθυλακίων μεγέθους πάνω από 18 mm, οπότε θεωρείται ότι τα ωάρια μέσα σε αυτά έχουν ωριμάσει και είναι έτοιμα για ωοληψία. Παράλληλα μετράται η αύξηση του πάχους του ενδομητρίου. Το ενδομήτριο καλύπτει την ενδομητρική κοιλότητα, στην οποία αργότερα θα μεταφερθούν τα έμβρυα. Με την αιμοληψία ελέγχεται η οιστραδιόλη, που παράγεται από τα ωοθυλάκια και είναι επίσης δείκτης της ωρίμανσης των ωαρίων. Όταν προκύψει ικανοποιητικός αριθμός ωοθυλακίων μεγαλύτερων των 18mm , ικανοποιητικό πάχος ενδομητρίου και καλά επίπεδα οιστραδιόλης, επιτυγχάνεται η τελική ωρίμανση των ωαρίων με τη χορήγηση β- χοριακής γοναδοτροπίνης και 32-36 ώρες μετά γίνεται η ωοληψία.

#### **ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΗΣ ΩΟΘΗΚΗΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

- Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωοθήκης είναι φάρμακα που είναι ανάλογα της ορμόνης GnRH, και έχουν σκοπό να αναστείλουν την αύξηση της ορμόνης LH που προκαλεί την ωοθυλακιόρρηξη. Έτσι, αποτρέπεται η ανεπιθύμητη ρήξη των ωοθυλακίων πριν την ωοληψία. Στο παρελθόν, όταν δεν υπήρχαν ανάλογα φάρμακα της ορμόνης GnRH, οι προσπάθειες αποτύγχαναν σε ποσοστό περίπου 20-30%, λόγω αύξησης της LH και της πρόωρης ωοθυλακιόρρηξης. Όταν γίνεται η διέγερση των ωοθηκών ελέγχεται παράλληλα η ανάπτυξη των ωοθυλακίων και το αυξανόμενο πάχος

του ενδομήτριου (με διακολλικά κολπικά υπερηχογραφήματα), αλλά και τα επίπεδα ορμονών, όπως E2, LH, σπανιότερα PRG (με αιμοληψίες).

## **ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ**

- Το επόμενο στάδιο μετά από τη φαρμακευτική θεραπεία είναι η ωοθυλακιορρηξία. Όταν τα ωοθυλάκια έχουν ωριμάσει αρκετά χορηγείται φαρμακευτική αγωγή [περιλαμβάνει 3 τύπους φαρμάκων: α. για την καταστολή της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH), β. ανάλογο ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), γ. ανάλογο χοριακής γοναδοτροφίνης (HCG)] με υποδόρια ένεση, με στόχο τη διέγερση της ωοθυλακιορρηξίας. Η χορήγηση αυτής της αγωγής γίνεται αργά το βράδυ ή μετά τα μεσάνυκτα. Η ωοθυλακιορρηξία αναμένεται περίπου 36 ώρες αργότερα. Η επόμενη ημέρα είναι ημέρα ξεκούρασης και προετοιμασίας για την ωοληψία. Εάν η ένεση δε γίνει καθόλου, η ωοληψία θα πρέπει να ακυρωθεί, ή να αναβληθεί, καθώς τα ωάρια δεν θα έχουν ωριμάσει και θα είναι αδύνατη η λήψη τους από την ωοθήκη.

## **ΩΟΛΗΨΙΑ**

- Η ωοληψία διαρκεί 15 λεπτά και γίνεται υπό ελαφρά μέθη. Ο γυναικολόγος αναρροφά διακολλικά με μία βελόνα το ωοθυλακικό υγρό από τις ωοθήκες υπό υπερηχογραφικό έλεγχο. Το ωοθυλακικό υγρό δίνεται στον εμβρυολόγο για την ανεύρεση των ωαρίων με τη βοήθεια του μικροσκοπίου.

## **ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ**

- Τα ωάρια μετά την ωοληψία τοποθετούνται μέσα σε καλλιεργητικό υλικό. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η γονιμοποίηση με το σπέρμα του συζύγου που έχει ήδη επεξεργαστεί με ειδικές τεχνικές. Το επόμενο πρωί ελέγχεται η γονιμοποίηση των ωαρίων και στις ημέρες που ακολουθούν παρακολουθείται η εξέλιξή τους.

## **ΕΜΒΡΥΟΜΕΤΑΦΟΡΑ**

- Είναι μια απλή διαδικασία που δεν απαιτεί αναλγησία. Γίνεται 2-3 μέρες μετά τη ωοληψία. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει σε στάδιο βλαστοκύστης, δηλαδή 5-6 μέρες μετά τη συλλογή των ωαρίων. Τα έμβρυα τοποθετούνται στην ενδομητρική κοιλότητα με τη βοήθεια ενός λεπτού πλαστικού καθετήρα που περνά μέσα από τον τράχηλο. Ο αριθμός των εμβρύων που θα μεταφερθούν συναποφασίζεται με το ζευγάρι και βάσει της νομοθεσίας που ισχύει από 01/01/2005. Εάν υπάρχει μεγάλος αριθμός εμβρύων, μπορούν κάποια από αυτά να καταψυχθούν ώστε να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντική προσπάθεια.



## ΤΕΣΤ ΚΥΗΣΗΣ

- Γίνεται 12 μέρες μετά την εμβρυομεταφορά. Περιλαμβάνει τη λήψη αίματος για τον προσδιορισμό της χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hcg). Εάν το τεστ είναι θετικό, δύο εβδομάδες αργότερα γίνεται ο πρώτος υπερηχογραφικός έλεγχος κατά τον οποίο φαίνεται ο ενδομητρικός σάκος του/των εμβρύου/ων μέσα στη μήτρα. Αν το τεστ είναι αρνητικό, η φαρμακευτική αγωγή διακόπτεται και γίνεται προσπάθεια για ανάλυση των πιθανών αιτιών αποτυχίας και λαμβάνονται περαιτέρω αποφάσεις.

## 2.2 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η εξωσωματική γονιμοποίηση εφαρμόστηκε για την αντιμετώπιση προβλημάτων αναπαραγωγής, όπως φραγμένες σάλπιγγες ή απουσία τους μετά από χειρουργική επέμβαση. Σήμερα η σύγχρονη τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF, ICSI, υποβοηθούμενη εκκόλαψη, κρυσυντήρηση ωαρίων/εμβρύων κλπ.), εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση και άλλων προβλημάτων αναπαραγωγής.

### 2.2.1 Η κλασική μέθοδος εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF)

Τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια τοποθετούνται μαζί σε καλλιεργητικό υλικό και αφήνονται στον κλίβανο για να πραγματοποιηθεί η εξωσωματική γονιμοποίηση, και μετά από 14 έως 20 ώρες ελέγχεται η γονιμοποίηση των ωαρίων. Μόνο ένα σπερματοζωάριο θα καταφέρει να εισχωρήσει στο ωάριο και να ξεκινήσει η διαδικασία ανάπτυξης του εμβρύου. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση, η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης, είναι η απλούστερη μέθοδος. Συνιστάται σε περιπτώσεις αποφραγμένων ή κατεστραμμένων σαλπίγγων και πιθανώς σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης. Ωστόσο, πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το ποσοστό γονιμοποίησης με αυτή τη μέθοδο. Μερικοί από αυτούς είναι η ποιότητα των ωαρίων και οι παράμετροι του σπέρματος που δεν ανιχνεύονται με το απλό σπερμοδιάγραμμα. Συγκεκριμένα, η διαδικασία της κλασικής μεθόδου εξωσωματικής γονιμοποίησης περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Παραγωγή και συλλογή ώριμων ωαρίων
2. Συλλογή σπερματοζωαρίων κατάλληλων για γονιμοποίηση
3. Γονιμοποίηση στον δοκιμαστικό σωλήνα
4. Κατάψυξη των υπεράριθμων εμβρύων
5. Απόψυξη των ήδη καταψυχθέντων εμβρύων από προηγούμενη προσπάθεια
6. Μεταφορά και εμφύτευση των εμβρύων στο φυσικό μητρικό περιβάλλον

Για την παραγωγή και συλλογή ώριμων ωαρίων όταν δύο ωοθυλάκια φτάσουν σε μέγεθος μεγαλύτερο των 15mm και η τιμή της οιστραδιόλης σε 300pg/ml ανά ωοθυλάκιο, χορηγείται χοριακή γοναδοτροπίνη και σε 34-35 ώρες γίνεται η ωοληψία υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Τα ωάρια που συλλέγονται διακρίνονται αναλόγως της μορφολογίας τους σε ανώριμα, ώριμα, υπερώριμα και ατρητικά. Μετά την ωοληψία και την τοποθέτηση των ωοκυττάρων μέσα στο καλλιεργητικό υλικό γίνεται η συλλογή

του σπερματικού υγρού. Ακολουθεί η έκπλυσή τους ως εξής: αραιώνεται το θρεπτικό υλικό και φυγοκεντρείται διπλά ώστε να ληφθούν τα πλέον ευκίνητα σπερματοζώαρια. Παρ' όλα αυτά η γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος εξαρτάται όχι μόνο από τα χαρακτηριστικά του σπερμοδιαγράμματος, αλλά και από άλλους λειτουργικούς παράγοντες. Η αναγκαία ποσότητα σπέρματος που πρέπει να τοποθετηθεί στο σωλήνα που επωάζονται τα ωάρια είναι ακριβής. Η επώαση συνεχίζεται για ακόμη 17-18 ώρες. Η γονιμοποίηση επιβεβαιώνεται με την παρουσία δύο προπυρήνων. Η ύπαρξη περισσότερων ή λιγότερων προπυρήνων καθιστά τα έμβρυα ακατάλληλα για μεταφορά και εμφύτευση στο μητρικό περιβάλλον. Επιπλέον, υπάρχει περίπτωση να μην εμφανιστούν προπυρήνες και τότε υπάρχει η δυνατότητα επαναγονιμοποίησης του ωαρίου με καινούριο σπέρμα. Τα γονιμοποιηθέντα ωάρια-έμβρυα καλλιεργούνται επιπλέον για 24-48 ώρες. Τέλος όταν οι διαιρέσεις του ζυγώτη είναι στα 2-4 κύτταρα, τότε 2-3 έμβρυα εμφυτεύονται στη μήτρα. Εάν υπάρχει περίσσεια εμβρύων μπορούν να καταψυχθούν για πιθανή χρήση σε επόμενο κύκλο. Η μεταφορά των εμβρύων στο ενδομήτριο περιβάλλον γίνεται μέσω ειδικού καθετήρα. Παράλληλα χορηγείται προγεστερόνη ώστε να υποστηριχθεί η λειτουργία του ενδομητρίου. Επίσης, η εμφύτευση των εμβρύων γίνεται τη 2-3<sup>η</sup> μέρα, ενώ στη φυσική σύλληψη καταφθάνουν στη μήτρα μετά την 5<sup>η</sup> μέρα.

### **2.2.2 Κλινικές μορφές στην εξωσωματική γονιμοποίηση**

Οι δύο πρώτες κλινικές μορφές στην εξωσωματική γονιμοποίηση είναι η ομόλογη και η ετερόλογη.

#### **A. Ομόλογη γονιμοποίηση**

Ως ομόλογη γονιμοποίηση χαρακτηρίζεται η γονιμοποίηση που επιτυγχάνεται από το σπερματοζώαριο και το ωάριο των δυο συζύγων. Με αυτή την κλινική μορφή είναι δυνατόν να ξεπεραστούν διάφορα προβλήματα όπως:

##### 1) Προβλήματα υπογονιμότητας

Για παράδειγμα εάν υπάρχει πρόβλημα με το σπέρμα (μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης), υπάρχει η δυνατότητα βελτίωσης είτε εργαστηριακά (in vitro) με φαρμακευτικές ουσίες και τεχνικές είτε με διάφορες μικροχειρουργικές μεθόδους.

##### 2) Προβλήματα δευτερογενούς στειρότητας

Για παράδειγμα σε απόφραξη των σαλπίγγων. Σε αυτή την περίπτωση τα σπερματοζώαρια αδυνατούν να συναντήσουν τα ωάρια για την επίτευξη εγκυμοσύνης.

#### **B. Ετερόλογη γονιμοποίηση**

Ως ετερόλογη χαρακτηρίζεται η γονιμοποίηση η οποία επιτυγχάνεται με τη συγχώνευση των γαμετών, εκ των οποίων ο ένας μόνο ανήκει σε συζυγικό πρόσωπο (άνδρα ή γυναίκα), ενώ ο άλλος προέρχεται από τρίτο πρόσωπο. Έτσι χρησιμοποιείται ή ξένο σπέρμα ή ξένο ωάριο. Συνήθως χρησιμοποιείται νωπό σπέρμα ή συνδυασμός νωπού και κατεψυγμένου. Η ετερόλογη γονιμοποίηση χρησιμοποιείται: σε περίπτωση αξεπέραστης ανδρικής υπογονιμότητας, σε περίπτωση γυναικών με ωθηκική ανεπάρκεια, πρόωμη εμμηνόπαυση, προηγηθείσα χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή

σε κληρονομικά νοσήματα. Τα ωάρια που χρησιμοποιούνται σε αυτή την περίπτωση εξωσωματικής γονιμοποίησης προέρχονται από μια άλλη γυναίκα και από προσφορά ωαρίων από τρίτα πρόσωπα, κυρίως συγγενών ή φίλων με το ανδρόγυνο που επιθυμεί να τεκνοποιήσει.

### **2.2.2 Μικρογονιμοποίηση (ICSI)**

Η μικρογονιμοποίηση είναι μια μικροεπεμβατική μέθοδος στο ωάριο, κάτω από ένα ισχυρό μικροσκόπιο. Αρχικά, ανοίγεται μια οπή στη διάφανη ζώνη του ωαρίου και με τη βοήθεια μιας μικροπιπέτας, ένα μόνο σπερματοζωάριο εισέρχεται στο ωάριο. Με την τεχνική αυτή η οποία θεωρείται ως η πλέον επιτυχής από τις εφαρμοζόμενες τεχνικές, γίνεται ένεση σπερματοζωαρίων στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου. Το σπέρμα νωπό ή κατεψυγμένο μπορεί να ληφθεί από τον όρχι ή την επιδιδυμίδα, εφόσον υπάρχουν μηχανικά κωλύματα, όπως η απόφραξη του σπερματικού πόρου ή της επιδιδυμίδας. Η τεχνική αυτή έχει δώσει λύση σε ζευγάρια που υπάρχει έντονος ο ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας. Χρειάζεται ένα μόνο σπερματοζωάριο ακόμα και χαμηλής κινητικότητας, προκειμένου να επιτευχθεί η γονιμοποίηση του ωαρίου. Η μικρογονιμοποίηση χρησιμοποιείται όταν: α) ο διαθέσιμος αριθμός σπερματοζωαρίων είναι μικρός, β) η εξωσωματική γονιμοποίηση δεν αποδίδει ή δίνει μικρό ποσοστό γονιμοποίησης, γ) σε περιπτώσεις γενετικού ελέγχου του γονιμοποιημένου ωαρίου όπου δεν πρέπει να υπάρξει πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης από πιθανή μόλυνση του δείγματος από κοκκιώδη κύτταρα ή προσκολλημένα σπερματοζωάρια στη διάφανη ζώνη του ωαρίου. Τέσσερις διαφορετικές τεχνικές εφαρμόζονται για τη συλλογή σπέρματος. Κάθε διαδικασία έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και δεν είναι όλες κατάλληλες για κάθε περίπτωση. Οι τεχνικές είναι οι ακόλουθες:

- **MESA (Microsurgical epididymal aspiration)**

Μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα.

Ενδείκνυται στις περιπτώσεις ανδρών που παρουσιάζουν απόφραξη των εκφορητικών πόρων(σωληναρίων) που οδηγούν το σπέρμα από τον όρχι στο πέος. Η επιδιδυμίδα απομονώνεται με μια μικρή τομή ενός εκατοστού από τον όρχι. Χρησιμοποιείται ένα χειρουργικό μικροσκόπιο που εξετάζονται τα πολύ μικρά σωληνάκια της επιδιδυμίδας. Ανοίγεται ένα μικρό σωληνάριο και το περιεχόμενο συλλέγεται και ελέγχεται ως προς την ποιότητα σπέρματος στο μικροσκόπιο. Το υλικό μεταφέρεται στο εργαστήριο, επεξεργάζεται και αν υπάρχει αρκετό υλικό, καταψύχεται. Είναι σημαντικό να καταψυχθεί το επιπλέον σπέρμα γιατί συχνά επιχειρείται και δεύτερη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης.

- **PESA (Percutaneous epididymal sperm aspiration)**

Η χωρίς μικροχειρουργική αλλά με διαδερμική βελόνα αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα. Μια βελόνα τοποθετείται μέσα στην επιδιδυμίδα με σκοπό να βρεθεί σπέρμα και να αναρροφηθεί. Με αυτή την τεχνική λίγο σπέρμα συλλέγεται και σπάνια αρκεί και για κατάψυξη.

- **TESE (Testicular sperm extraction)**

Η συλλογή ορχικού ιστού είναι μια ανοιχτή διαδικασία. Απομονώνεται ένα μικρό τεμάχιο ορχικού ιστού μέσω μιας μικρής τομής του δέρματος. Ο ιστός τοποθετείται σε

ειδικό καλλιεργητικό υλικό και τεμαχίζεται σε μικρότερα κομμάτια. Σπερματοζώαρια απελευθερώνονται από τα σπερματικά σωληνάκια και έπειτα απομονώνονται από τον ορχικό ιστό. Πρόκειται για μία τεχνική που δίνει αρκετά καλή ποιότητα και ποσότητα σπέρματος, μπορεί να καταψυχθεί και να φυλαχθεί για μελλοντική χρήση. Χρησιμοποιείται σε άνδρες με αζωοσπερμία αποφρακτική (ΟΑ) ή μη (ΝΟΑ).

- **TESA (Testicular sperm aspiration)**

Η αρχική αναρρόφηση σπέρματος πραγματοποιείται με μια λεπτή βελόνα βιοψίας με την οποία τρυπιέται ο όρχις και αναρροφάται το σπέρμα. Η τεχνική αυτή είναι πιθανόν να δώσει σπέρμα αλλά η ποσότητα τις περισσότερες φορές είναι μικρή και δεν αρκεί για κατάψυξη.

#### **2.2.4 Βιοψία όρχεως**

Στις περιπτώσεις ασπερμίας ή αζωοσπερμίας (καθόλου ή ακίνητα σπερματοζώαρια) στην εκσπερμάτωση, υπάρχει η δυνατότητα της λήψης σπερματοζωαρίων απευθείας από τον ορχικό ιστό με τη διαδικασία της βιοψίας όρχεως. Από τη στιγμή που τα σπερματοζώαρια προέρχονται από τον ορχικό ιστό το ζευγάρι πρέπει να μπει στη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε συνδυασμό με την τεχνική της μικρογονιμοποίησης (ICSI). Ο λόγος για αυτό είναι η αδυναμία των σπερματοζωαρίων που προέρχονται από βιοψία όρχεως να γονιμοποιήσουν τα ωάρια χωρίς καμιά βοήθεια. Η τεχνική της βιοψίας όρχεως εφαρμόζεται από ειδικό ουρολόγο υπό γενική αναισθησία. Μπορεί όμως να γίνει και με τοπική νάρκωση και παρακέντηση (MESA). Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται σπερματοζώαρια τα οποία λαμβάνονται από την κεφαλή της επιδιδυμίδας. Η βιοψία όρχεως μπορεί να γίνει την ίδια μέρα με την ωοληψία ή σε άλλο χρόνο πριν από αυτή. Ο ασθενής είναι δυνατόν να επιστρέψει σπίτι του λίγες ώρες μετά το τέλος της βιοψίας. Αν η ποιότητα του ορχικού ιστού το επιτρέπει και αν βρεθούν ώριμα σπερματοζώαρια κατάλληλα για χρήση σε έναν κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης υπάρχει η δυνατότητα κατάψυξης του ιστού αυτού για μελλοντική χρήση. Παρόλα αυτά είναι προτιμότερη η χρήση φρέσκου αντί κατεψυγμένου δείγματος, επειδή το σπέρμα που προέρχεται από βιοψία είναι πολύ ευαίσθητο στην όλη διαδικασία της κατάψυξης και μπορεί να μην επιβιώσει μετά από την απόψυξή του.

#### **2.2.5 Υποβοηθούμενη εκκόλαψη (Assisted hatching)**

Με την υποβοηθούμενη εκκόλαψη αυξάνονται οι πιθανότητες εμφύτευσης των εμβρύων στη μήτρα. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη δημιουργία μιας μικρής οπής της διαφανούς ζώνης που περιβάλλει το έμβρυο με ειδικούς μικροχειρισμούς και εφαρμόζεται κυρίως σε έμβρυα γυναικών προχωρημένης ηλικίας τα οποία έχουν συνήθως πιο παχιά και πιο σκληρή ζώνη που εμποδίζει την εμφύτευσή τους στο ενδομήτριο.

#### **2.2.6 Κρυοσυντήρηση ωαρίων**

Οι πρώτοι που πέτυχαν εγκυμοσύνη από μεταφορά κατεψυγμένου-αποψυγμένου εμβρύου ήταν οι Trounson και Mohr (1983) και οι Zeilmaker και συν. (1984). Σήμερα όμως η κατάψυξη ωαρίων σχεδόν δεν χρησιμοποιείται διότι τα ποσοστά κηύσεων ήταν απογοητευτικά λόγω των χαμηλών ποσοστών επιβίωσης των ωαρίων. Ωστόσο, επιχειρείται σε ακραίες περιπτώσεις όπως: σε γυναίκες που πρόκειται να γίνει

ωοθηκεκτομή ή σε μη αναστρέψιμη αναστολή της ωοθηκικής λειτουργίας (χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία), σε γυναίκες που επιλέγουν να τεκνοποιήσουν σε μεγαλύτερη ηλικία, σε ζευγάρια τα οποία για διάφορους ηθικούς ή θρησκευτικούς λόγους δεν επιθυμούν την κρυοσυντήρηση εμβρύων και σε γυναίκες οι οποίες δεν έχουν βρει τον κατάλληλο άνθρωπο για γάμο ενώ παρέρχεται η ηλικία τους.

Διαφυλάττεται λοιπόν το γενετικό τους υλικό για να το αξιοποιήσουν σε μεταγενέστερο χρόνο. Αρχικά γίνεται η συλλογή των ωαρίων μετά από κατάλληλη διέγερση των ωοθηκών. Στη συνέχεια τα ωάρια καταψύχονται σε πολύ χαμηλή θερμοκρασία αποφεύγοντας το σχηματισμό κρυστάλλων στο εσωτερικό τους. Για να επιτευχθεί αυτό χρησιμοποιείται μεγάλη ποσότητα ειδικού υγρού κρυοσυντήρησης, το οποίο προστατεύει την πλασματική μεμβράνη των ωαρίων.

Αργότερα όταν επιθυμείται εγκυμοσύνη τα ωάρια αποψύχονται και γονιμοποιούνται. Η εμβρυομεταφορά γίνεται 2-3 ημέρες αργότερα χωρίς να είναι απαραίτητη η ορμονική θεραπεία.

### **2.2.7 Κατάψυξη εμβρύων**

Για να καταψυχθεί το έμβρυο πρέπει πρώτα να αφυδατωθεί και να χρησιμοποιηθούν κρυοπροστατευτικές ουσίες, ώστε να μη σχηματιστούν κρύσταλλοι πάγου στα εμβρυϊκά κύτταρα. Η διαδικασία της κρυοσυντήρησης εμβρύων γίνεται κυρίως με σταδιακή κατάψυξη του εμβρύου. Γίνεται όμως και με ταχεία και με υπερταχεία μέθοδο. Η κρυοσυντήρηση επιχειρείται για τους ακόλουθους λόγους:

1. Για να χρησιμοποιηθούν τα κατεψυχθέντα έμβρυα σε μεταγενέστερο χρόνο, στην περίπτωση που αποτύχει η πρώτη προσπάθεια.
2. Για να γίνει εμφύτευση σε άλλο κύκλο, ώστε να υπάρξει δυνατότητα ακριβέστερου συγχρονισμού της ανάπτυξης του ενδομήτριου σε σχέση με την εμβρυομεταφορά, δεδομένου ότι η υπερδιέγερση που γίνεται με σκοπό την ωρίμανση πολλών ωαρίων, επηρεάζει αρνητικά το ενδομήτριο στον συγκεκριμένο κύκλο.
3. Για να γίνει γενετικός-προεμφυτευτικός έλεγχος.
4. Για να γίνει δωρεά εμβρύων σε άτεκνα ζευγάρια σύμφωνα πάντα με την ισχύουσα νομοθεσία.

### **2.2.8 Δωρεά ωαρίων/εμβρύων**

Η δωρεά ωαρίων/εμβρύων μπορεί να εφαρμοστεί στην εξωσωματική γονιμοποίηση ή στην ενδοσαλπγγική μεταφορά των γαμετών και των εμβρύων. Σε αυτή την περίπτωση, το γεννητικό υλικό δεν προέρχεται από τους δύο συζύγους. Δηλαδή το έμβρυο προέρχεται από σπερματοζωάρια και ωάρια άλλων ατόμων, εκτός των συζύγων, μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και στη συνέχεια εμφυτεύεται και αναπτύσσεται στη μήτρα της συζύγου.

Η μέθοδος επιχειρείται όταν και οι δυο σύζυγοι έχουν προβλήματα στειρότητας.

### **2.2.9 Δανεική μήτρα (παρένθετη μητρότητα) με ή χωρίς δωρεά ωαρίων ή εμβρύων**

Στο δανεισμό μήτρας καταφεύγουν τα ζευγάρια όταν υπάρχουν προβλήματα όπως:

1. Όταν η σύζυγος αδυνατεί να κυοφορήσει λόγω σοβαρών παθήσεων (απουσία μήτρας)

Στην περίπτωση αυτή το γενετικό υλικό προέρχεται από τους γαμέτες των συζύγων.

2. Όταν η σύζυγος αδυνατεί να κυοφορήσει αλλά υπάρχει επιπλέον απουσία ωαρίων. Τότε χρησιμοποιείται το σπέρμα του συζύγου και τα ωάρια από τρίτο πρόσωπο για τη γονιμοποίηση και δανεική μήτρα.

3. Όταν αδυνατεί να κυοφορήσει η γυναίκα αλλά ταυτόχρονα υπάρχει και πρόβλημα στειρότητας του συζύγου. Σε αυτή την περίπτωση το ωάριο λαμβάνεται από τη σύζυγο και γονιμοποιείται με ξένο σπέρμα. Έτσι το έμβρυο εμφυτεύεται στη μήτρα του τρίτου προσώπου. Εδώ βιολογική σχέση δεν υπάρχει μεταξύ συζύγου-πατέρα και παιδιού, αλλά μεταξύ συζύγου-μητέρας και παιδιού.

4. Όταν παράλληλα υπάρχουν ανυπέρβλητα προβλήματα στειρότητας και των δύο συζύγων και ταυτόχρονα υπάρχει και αδυναμία κυοφορίας της συζύγου. Σε αυτή την περίπτωση συνίσταται ως δανεική μήτρα, η μήτρα συγγενικού προσώπου του ζεύγους.

### **2.2.10 In vitro ωρίμανση ωαρίων**

Η ωρίμανση των ωαρίων είναι μια μακρά και σύνθετη διαδικασία στην οποία συμβαίνουν πολλές διεργασίες τόσο στον πυρήνα όσο και στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, τα ωάρια περνούν από το στάδιο του βλαστικού κυστιδίου (GV, ωάρια πρόφασης I), στη μετάφαση II.

Οι πυρηνικές αλλαγές που συμβαίνουν οδηγούν στην εμφάνιση του πρώτου πολικού σωματίου. Στην ωρίμανση του ωαρίου οι γοναδοτροπίνες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, όμως δεν είναι ικανές από μόνες τους να αρχίσουν και να ολοκληρώσουν τη διαδικασία της ωρίμανσης. Ορμόνες όπως η αυξητική ορμόνη (GH), η προλακτίνη (PRL) και η θυροειδοτρόπος ορμόνη (TSH) επηρεάζουν την ανάπτυξη και την ωρίμανση των ωαρίων. Κατά τη διαδικασία της in vitro ωρίμανσης των ωαρίων, ωάρια που βρίσκονται στο στάδιο του βλαστικού κυστιδίου, συλλέγονται από ωοθυλάκια με διάμετρο 2-10mm, καλλιεργούνται, ολοκληρώνουν την πρώτη μειωτική διαίρεση (εμφάνιση του πρώτου πολικού σωματίου) και φτάνουν στη μετάφαση II σε 24-48 ώρες. Σήμερα δυο τεχνικές ωρίμανσης ωαρίων χρησιμοποιούνται στις εξής περιπτώσεις:

- Σε νέες γυναίκες κάτω των 40 ετών που έχουν πολλά ωοθυλάκια στις ωοθήκες τους.
- Σε γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες/σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σε γυναίκες οι οποίες έχουν παράγει επανειλημμένα έμβρυα χαμηλής ποιότητας ή δεν έχουν αντιδράσει στην ορμονική θεραπεία.
- Σε γυναίκες που έχουν ξεκινήσει συμβατικό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης με ορμονική διέγερση παρουσιάζοντας σημάδια ωοθηκικής υπερδιέγερσης και πολύ υψηλά επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα τους.

- Σε δότριες ωαρίων ώστε να μειωθεί η ποσότητα των φαρμάκων που πρέπει να πάρουν και θεωρητικά να μειωθεί και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.
- Σε γυναίκες που βρίσκονται σε πρόγραμμα χημειοθεραπείας προκειμένου να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους.

Η διαδικασία έχει ως εξής: καταρχήν, η *in vitro* ωρίμανση ωαρίων είναι πολύ εύκολη θεραπευτική μέθοδος και απαιτεί πολύ λιγότερο χρόνο σε σχέση με τη συμβατική εξωσωματική. Όλη η διαδικασία περιλαμβάνει 2-3 υπερηχογραφικούς ελέγχους. Ο πρώτος πραγματοποιείται τη δεύτερη με τρίτη ημέρα του κύκλου και ο δεύτερος μεταξύ έκτης και ένατης ημέρας προκειμένου να ελεγχθεί η κατάσταση του ενδομήτριου και να μετρηθεί το μέγεθος και ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων. Η συλλογή των ωαρίων πραγματοποιείται συνήθως μεταξύ ένατης και δέκατης τέταρτης ημέρας του κύκλου. 36 ώρες πριν την ωοληψία γίνεται μια ένεση human chorionic gonadotropin (HhG) (Pregnyl), για την επίτευξη ωορρηξίας και την τελική ωρίμανση των ωαρίων. Τα ωάρια συλλέγονται ανώριμα και αφού ωριμάσουν στο εργαστήριο για 24-48 ώρες, γονιμοποιούνται και στη συνέχεια τα έμβρυα μεταφέρονται πίσω στη μήτρα της γυναίκας όπως ακριβώς συμβαίνει και στον συμβατικό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης.

### 2.2.11 Μέτρηση της διαφανούς ζώνης

Έχει αποδειχθεί ότι η διαφανής ζώνη (που περιβάλλει ωάρια και έμβρυα), υφίσταται σημαντικές αλλαγές *in vitro* κατά τη διάρκεια ανάπτυξης ωαρίων και εμβρύων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η σκλήρυνση της διαφανούς ζώνης παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία φυσιολογικής εκκόλαψης.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ήδη τεχνικές υποβοηθούμενης εκκόλαψης οι μέθοδοι ακριβούς υπολογισμού των δομικών αλλαγών που υφίσταται η διαφανής ζώνη χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη. Η μέτρηση της διαφανούς ζώνης που γίνεται πριν και μετά τη γονιμοποίηση, παρέχει σημαντική γνώση και πληροφορία που βοηθά στην κατανόηση της διαδικασίας της εκκόλαψης και της φυσιολογικής ανάπτυξης των εμβρύων.

### 2.2.12 Καλλιέργεια βλαστοκύστης

Τα έμβρυα αναπτύσσονται στο στάδιο της βλαστοκύστης την 4η και 5η ημέρα. Το 30% των εμβρύων φτάνει στο στάδιο της βλαστοκύστης και σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης το έμβρυο θα πρέπει να μεταφερθεί ή να καταψυχθεί καθώς δεν είναι δυνατή η περαιτέρω καλλιέργειά του *in vitro*. Μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστης τα έμβρυα δεν αλλάζουν μέγεθος και έχουν την ίδια ποσότητα υγρού. Σε κάθε διαίρεση το κυτταρόπλασμα μοιράζεται σε δυο ίσα μέρη. Η διαίρεση είναι συμμετρική αλλά δεν είναι συγχρονισμένη και κάθε βλαστομερίδιο διαιρείται ανεξάρτητα από το άλλο. Από το στάδιο της βλαστοκύστης και μετά, το έμβρυο αυξάνει το υγρό περιεχόμενό του και αρχίζει να μεγαλώνει. Η τεχνική των βλαστοκύστεων διαφέρει ως προς την κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση μόνο ως προς την ημέρα που γίνεται η εμβρυομεταφορά που είναι η 5<sup>η</sup> ή 6<sup>η</sup> ημέρα. Μέχρι αυτό το διάστημα τα έμβρυα καλλιεργούνται και αναπτύσσονται

στο εργαστήριο. Η τεχνική της ενδομήτριας εμβρυομεταφοράς στο στάδιο των βλαστοκύστεων αποσκοπεί σε τρεις σκοπούς:

1. Την παρακολούθηση των εμβρύων στο εργαστήριο και την επιλογή των πλέον υγιών εμβρύων για την εμβρυομεταφορά.
2. Η παρακολούθηση των εμβρύων στο εργαστήριο δίνει πληροφορίες για τη δυνητική τους ικανότητα και για το αν μπορούν να φτάσουν σε αυτό το στάδιο.
3. Η εμβρυομεταφορά στο επίπεδο της βλαστοκύστης προσφέρει καλύτερο συγχρονισμό εμβρύων/ενδομήτριου.

Και αυτό γιατί αφού η εμφύτευση συμβαίνει κατά την 6<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, η εμβρυομεταφορά στο στάδιο της βλαστοκύστης μιμείται περισσότερο τη φυσική αναπαραγωγή. Η τεχνική αυτή μπορεί να φαίνεται πιο απλή από την απλή τεχνική της εξωσωματικής γονιμοποίησης, υπάρχουν όμως μερικά σημεία που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής όπως η μικρή ηλικία της γυναίκας που είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Επίσης το ποσοστό των εμβρύων που φτάνουν στο στάδιο της βλαστοκύστης είναι 30-40% και τούτο σημαίνει ότι υπάρχει κίνδυνος ένα ποσοστό περιστατικών να μη φτάσει σε εμβρυομεταφορά λόγω αδυναμίας των εμβρύων να εξελιχθούν μέχρι αυτό το στάδιο.

### **2.2.13 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση(PGD/PGS)**

#### **Preimplantation Genetic Diagnosis/ Screening**

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση είναι ένα σύνολο τεχνικών οι οποίες εισήχθησαν σχετικά πρόσφατα στο χώρο των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πρόκειται για διαδικασία εντοπισμού γενετικών ασθενειών η οποία γίνεται με αμνιοπαρακέντηση ή δειγματοληψία χοριακών λαχνών. Ο έλεγχος αυτός γίνεται μόνο στη διάρκεια της κύησης. Εάν διαπιστωθεί ότι το έμβryo φέρει κάποια γονιδιακή ή χρωμοσωμική ανωμαλία που δεν είναι συμβατή με τη ζωή διακόπτεται η κύηση. Στόχος της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης είναι η διάγνωση γενετικών ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών που είναι υπεύθυνες για την αποτυχία εμφύτευσης του εμβρύου, για την αποτυχία ολοκλήρωσης της κύησης και για τη γέννηση ενός παιδιού με διανοητική ή σωματική ασθένεια. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται στην προεμφυτευτική γενετική διάγνωση εξαρτώνται από την κατηγορία της πιθανής ασθένειας που πρόκειται να μελετηθεί. Τρεις κατηγορίες μελετώνται με προεμφυτευτική διάγνωση:

- 1) Φυλοσύνδετες ασθένειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ασθένεια συνδέεται με το φυλετικό χρωμόσωμα X αλλά δεν οφείλεται σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο X. Παράδειγμα τέτοιων ασθενειών είναι η αιμορροφιλία, το σύνδρομο εύθραυστου X, νευρομυϊκές δυστροφίες και πολλές άλλες.
- 2) Γνωστές μονογονιδιακές ανωμαλίες. Παράδειγμα τέτοιων ασθενειών είναι η κυστική ίνωση, η β-μεσογειακή αναιμία.
- 3) Χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις το έμβryo είναι χρωμοσωμικά ασταθές και για αυτό είτε δεν θα εμφυτευτεί ή θα οδηγηθεί σε αποβολή.



#### **2.2.14 Χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος (Τυποποίηση HLA)**

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος άρχισε το 1990. Τα μέχρι σήμερα αναμενόμενα οφέλη αφορούν στη γενετική διάγνωση και στις νέες θεραπευτικές μεθόδους. Η γενετική διάγνωση εφαρμόζεται για την πρόληψη(προγεννητική/προεμφυτευτική διάγνωση) και την προκλινική διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων.

Πιο συγκεκριμένα τα οφέλη από την χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι: η ανίχνευση και μελέτη των γονιδίων που συνδέονται με συγκεκριμένα νοσήματα, η πρόληψη γενετικών νοσημάτων, ο καθορισμός κινδύνου για εμφάνιση γενετικού νοσήματος, και η εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων (φαρμακογενετική, γονιδιακή θεραπεία). Η φαρμακογενετική αποτελεί ένα νέο κλάδο των βιολογικών επιστημών που στοχεύει στο σχεδιασμό και στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων που θα βασίζονται σε συγκεκριμένο γενετικό χαρακτηριστικό του ασθενούς, με σκοπό να περιοριστούν στο ελάχιστο οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και ταυτόχρονα να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά του σε θεραπευτικό επίπεδο.

**Η διαδικασία της χαρτογράφησης έχει ως εξής:** Δημιουργούνται έμβρυα με τεχνητή γονιμοποίηση. Όταν τα έμβρυα αποκτήσουν 8 κύτταρα τότε ένα από αυτά αφαιρείται για γενετική ανάλυση. Ο γενετικός χάρτης που συγκροτείται, μπορεί να προσδιορίσει αν το έμβρυο έχει κληρονομήσει χρωμοσώματα τα οποία περιέχουν κάποιο ελαττωματικό γονίδιο.

Οι επιστήμονες μπορούν να ελέγξουν για συνδυασμούς που επιφέρουν υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη, καρδιοπάθειες, καρκίνο ή Alzheimer, μεταλλάξεις που προκαλούν σοβαρές ασθένειες όπως η κυστική ίνωση, η μυϊκή δυστροφία και η νόσος Huntington. Μπορούν επίσης να εντοπίσουν ανωμαλίες οι οποίες προκαλούν συχνά θάνατο του εμβρύου και να εμφυτεύσουν επομένως τα έμβρυα που έχουν τις μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης. Ακόμη, θεωρητικά η χαρτογράφηση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και για την επιλογή ενός εμβρύου συγκεκριμένου φύλου ή με συγκεκριμένο χρώμα ματιών ή με τα γονίδια εκείνα που θα το κάνουν αργότερα ψηλό ή θα περιορίσουν τον κίνδυνο να γίνει υπέρβαρο.

Οι ηθικές, νομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, μελετώνται με σκοπό να θεσπιστεί η ανάλογη νομοθεσία και να διαμορφωθούν κώδικες κοινωνικής συμπεριφοράς που θα διασφαλίζουν το απόρρητο της ατομικότητας και την ιδιοκτησία της γενετικής πληροφορίας και θα προστατεύουν τα ανθρώπινα δικαιώματα.[10,11,12,13]

#### **2.2.15 Μεταβολομική (Metabolomics)**

Πρόκειται για τη νεότερη μέθοδο, που εφαρμόζεται στην εξωσωματική γονιμοποίηση και στοχεύει στην ποιότητα των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα. Περιλαμβάνει τη μεταβολική ανάλυση του καλλιεργητικού υλικού στο οποίο αναπτύσσονται τα έμβρυα και γίνεται με τη χρήση ειδικού φασματογράφου (NIR) και βιοδεικτών οξειδωτικού ενεργειακού μεταβολισμού. Έτσι παρέχονται πληροφορίες που βοηθούν στον προσδιορισμό της αναπτυξιακής δυνατότητας των εμβρύων χωρίς βέβαια αυτά να επηρεάζονται και να καταστρέφονται. Σε αυτή τη μέθοδο, δεν έχουν βασικό ρόλο τα μορφολογικά γνωρίσματα για την επιλογή των εμβρύων πριν την εμβρυομεταφορά αλλά, η αναπτυξιακή δυνατότητα και ικανότητα να αναπτυχθούν. Έτσι μειώνεται ο

αριθμός των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα και ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης.[10,11,12,13]

### 2.3 Επιπλοκές της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Παρά το γεγονός ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μια επιλογή για τα υπογόνιμα ζευγάρια για την απόκτηση παιδιού, η εφαρμογή της διαδικασίας αυτής εγκυμονεί δυνητικούς κινδύνους όπως είναι οι εξής:

#### A. Για τη μητέρα:

##### 2.3.1 Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση χορηγούνται ενέσιμα φάρμακα γονιμότητας, όπως η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (HC G) η οποία μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, με αποτέλεσμα οι ωοθήκες να αυξάνονται αρκετά σε μέγεθος. Τα συμπτώματα που συνήθως διαρκούν μια εβδομάδα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό, ναυτία, έμετο και διάρροια. Στην περίπτωση που επιτευχθεί εγκυμοσύνη τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν μερικές εβδομάδες. [14,15]

##### 2.3.2 Πολύδυμες κύσεις.

Κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση εάν περισσότερα από ένα έμβρυα εμφυτευτούν στη μήτρα της γυναίκας αυξάνεται ο κίνδυνος πολλαπλών κύσεων. Στις πολύδυμες κύσεις υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους του μωρού κατά τη γέννηση.

##### 2.3.3 Καρκίνος των ωοθηκών.

Ο καρκίνος των ωοθηκών μπορεί να προκληθεί λόγω των μεγάλων ποσοτήτων φαρμάκων γονιμότητας.

##### 2.3.4 Επιπλοκές κατά τη διαδικασία ανάκτησης ωαρίου.

Σπάνια από τη χρήση μιας βελόνας αναρρόφησης για την ανάκτηση ωαρίων μπορεί να προκληθεί αιμορραγία, μόλυνση ή τραυματισμός του εντέρου, της ουροδόχου κύστης ή ενός αγγείου.

##### 2.3.5 Αιμορραγία του πρώτου τριμήνου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση συχνά παρουσιάζουν αιμορραγία κατά το πρώτο τρίμηνο.

##### 2.3.6 Αποβολή

Για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση με φρέσκα έμβρυα το ποσοστό αποβολών είναι σχεδόν ίσο με τις γυναίκες που συλλαμβάνουν φυσιολογικά. Όμως τον κίνδυνο αποβολής μπορεί να αυξήσει ελαφρώς η χρήση κατεψυγμένων εμβρύων κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης. [16,17]

#### B. Για τα παιδιά:

##### 2.3.7 Γενετικές ανωμαλίες.

Τα παιδιά που θα γεννηθούν από εξωσωματική γονιμοποίηση ενδέχεται να είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση ορισμένων γενετικών ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών, νεοπλασιών καθώς και προβλημάτων στην μετέπειτα νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη.

Ως ομάδα, χρειάζονται μελέτη, καθώς αρκετά θέματα δεν έχουν αποσαφηνιστεί, ενώ άλλα, περισσότερο γνωστά, ενδεχομένως αλλάζουν με την πάροδο των χρόνων, καθώς τροποποιούνται οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και βελτιώνεται η περιγεννητική φροντίδα. [18]

### **Γ. Για το ζευγάρι:**

#### **2.3.8 Άγχος**

Η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορεί να φθείρει σωματικά, συναισθηματικά και οικονομικά το ζευγάρι. Σε αυτή την περίπτωση η υποστήριξη από τους ειδικούς, τους νοσηλευτές, την οικογένεια και τους φίλους μπορεί να βοηθήσει σημαντικά.[19,20]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΝΕΟΓΝΩΝ ΑΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ**

Η υπογονιμότητα επηρεάζει 7,5 εκατομμύρια γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Αυστραλία, και περίπου 1 στα 8 ζευγάρια δυσκολεύονται να συλλάβουν ή να ολοκληρώσουν μια εγκυμοσύνη. Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) αναμφίβολα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε όλο τον κόσμο από τη στιγμή που το πρώτο βρέφος γεννήθηκε πριν από 35 χρόνια. Έκτοτε υπολογίζεται ότι περισσότερα από 5 εκατομμύρια παιδιά έχουν συλληφθεί μέσω τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και τα παιδιά αυτά πλέον αντιπροσωπεύουν περίπου το 1,6% των γεννήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες. Λαμβάνοντας υπόψιν τη σημαντική αύξηση στην εφαρμογή των Τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) παγκοσμίως, είναι εξαιρετικά σημαντικό να εκτιμηθούν όχι μόνο οι δυνητικοί μαιευτικοί κίνδυνοι, αλλά και η περιγεννητική και νεογνική νοσηρότητα καθώς και η μακροπρόθεσμη έκβαση των παιδιών αυτών.[21,22]

Αν και τα παιδιά που προέρχονται από IVF είναι στην πλειοψηφία υγιή, η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών και περιγεννητικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων υπερτασικών διαταραχών (τοξιναιμίας- προεκλαμψίας), σακχαρώδη διαβήτη κύησης, αιμορραγίας κατά την κύηση, προδρομικού πλακούντα ή αποκόλλησης πλακούντα, χοριοαμνιονίτιδας, πρόωρης ρήξης υμένων, πρόωρου τοκετού, πολυδυμίας και χαμηλού βάρους γέννησης καθώς και άλλων μαιευτικών επιπλοκών. Επιπλέον οι τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής έχουν συσχετιστεί με συγγενείς και χρωμοσωμικές διαταραχές, επιγενετικές αλλαγές και διαταραχές αποτύπωσης, διάφορες μορφές καρκίνου, παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. εγκεφαλική παράλυση) καθώς και με απώτερα προβλήματα στη σωματική αύξηση και ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών αυτών. Επίσης, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, τα παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση πιθανόν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και άλλων ενδοκρινικών διαταραχών (διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς αδένα/ υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, διαταραχές στο προφίλ των λιπιδίων ορού, σακχαρώδης διαβήτης και διαταραχές άλλων ορμονών όπως DHEAS, LH κατά την εφηβεία κ.ά.) για τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί τόσο οι μαιευτικές και περιγεννητικές

επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα στις κύσεις από ART, όσο και οι ίδιες οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης σε συνδυασμό με το ορμονικό περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται το έμβρυο. [23]

### 3.1. Συνήθεις Μαιευτικές Επιπλοκές

#### ❖ Υπέρταση κύησης

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης περιλαμβάνουν την υπέρταση κύησης, την προεκλαμψία και εκλαμψία. Μια μετα-ανάλυση 15 μελετών με 12.923 IVF / ICSI μονήρεις κύσεις συγκριτικά με μονήρεις κύσεις από φυσική σύλληψη καθώς και μια επακόλουθη αναδρομική μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε 2641 IVF / ICSI κύσεις και 5282 μη υποβοηθούμενες συλλήψεις, μεταξύ 2006 και 2014, έδειξαν ότι η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης κύησης ήταν σημαντικά αυξημένη στις κύσεις από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και επιπλέον ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας στις κύσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση ήταν μεγαλύτερος, χωρίς ωστόσο να φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. [24] Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών της κύησης μεταξύ δίδυμων κύσεων από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και δίδυμων κύσεων από φυσική σύλληψη [24,25]. Η ομοιότητα αυτή μεταξύ των δύο ομάδων, είναι πιθανό να προκύπτει από το γεγονός ότι οι δίδυμες κύσεις διατρέχουν, ούτως ή άλλως, μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερτασικές διαταραχές της εγκύου. Επίσης συχνά οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση είναι μεγαλύτερης ηλικίας και μπορεί να έχουν και άλλα συνοδά νοσήματα όπως σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), και ως εκ τούτου η μητρική ηλικία και τα τυχόν συνοδά νοσήματα αποτελούν παράγοντες συγχυτικούς. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα εξαλείφουν τους ανωτέρω παράγοντες και θα μπορούν να καταλήξουν σε πιο σαφή συμπεράσματα. [24,25]

#### ❖ Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Ο διαβήτης κύησης (GDM) έχει επίσης μελετηθεί σε κύσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση. Προδιαθέτει σε υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μακροσωμία του εμβρύου και κατά συνέπεια σε διενέργεια τοκετού με καισαρική τομή. [26] Μια συγχρονική μελέτη που περιελάμβανε 215 κύσεις φυσικής σύλληψης και 145 κύσεις από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) και έλαβε υπόψιν τη μητρική ηλικία (40 ετών και άνω), το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη σε έναν πρώτου βαθμού συγγενή, την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη, αλλά και το ιστορικό προηγούμενου διαβήτη κύησης και γέννησης μακροσωμικού νεογνού, έδειξε ότι η επίπτωση του διαβήτη κύησης στις κύσεις από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν 43% υψηλότερη σε σύγκριση με κύσεις από φυσική σύλληψη. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης αλλά και μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε έξι μελέτες κοόρτης και 13.399 γυναίκες που κατέφυγαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης φάνηκε ότι ο κίνδυνος διαβήτη κύησης ήταν αυξημένος σε έγκυες με εξωσωματική γονιμοποίηση συγκριτικά με έγκυες με φυσική σύλληψη. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες τείνουν να είναι μεγαλύτερες όταν αναζητούν θεραπείες υπογονιμότητας και ως εκ τούτου διατρέχουν και μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη κύησης λόγω της προχωρημένης ηλικίας αλλά και η ίδια η διάγνωση της στειρότητας καθώς και οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι πιθανό να συμβάλλουν σε μεταβολές

σε μοριακό επίπεδο, προδιαθέτοντας έτσι στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη κύησης. [26,27]

#### ❖ Πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις που προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με κυήσεις από φυσική σύλληψη.[28] Μία μετα-ανάλυση 22 μελετών, στις οποίες συμπεριελήφθησαν 27.819 κυήσεις από IVF / ICSI τεχνικές, έδειξε υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) σε σύγκριση με κυήσεις από φυσική σύλληψη ( RR 1,54-95% CI: 1,47-1,62).[28] Ομοίως, μια προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία συγκρίθηκαν οι μαιευτικές επιπλοκές και η περιγεννητική έκβαση μεταξύ 1260 γυναικών που συνέλαβαν μετά από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, 1899 γυναικών με προβλήματα γονιμότητας, και 2480 γόνιμων γυναικών [29], κατέληξε ότι ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν μεγαλύτερος στις κυήσεις μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (OR 2.19-95% CI: 1,59 - 3,02). Ωστόσο δε διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την προωρότητα ανάμεσα στις πολύδυμες κυήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση και αυτές από φυσική σύλληψη, πιθανόν διότι οι πολύδυμες κυήσεις αποτελούν από μόνες τους παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό.[28] Τέλος παράγοντες όπως το κάπνισμα μητέρων μεγάλης ηλικίας που καταφεύγουν στην εξωσωματική γονιμοποίηση, έχει βρεθεί πως αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ενώ αντίθετα μελέτες έχουν δείξει πως είναι πιθανό η τεχνική μεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων να μειώνει τον κίνδυνο προωρότητας καθώς μιμείται τα επίπεδα ορμονών μιας εγκυμοσύνης από φυσική σύλληψη.[29]

### 3.2. Νοσηρότητα και έκβαση νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση

#### ▲ Χαμηλό βάρος γέννησης (<2500gr)

Αποκλίσεις στο βάρος του νεογνού κατά τη γέννηση, και ιδιαίτερα το χαμηλό βάρος γέννησης, έχουν συσχετιστεί με τις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε μία μετα-ανάλυση 19 μελετών σε 28.352 μονήρεις κυήσεις, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος χαμηλού βάρους γέννησης παιδιών τα οποία προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε σύγκριση με εκείνα που προήλθαν από φυσική σύλληψη (RR 1,65-95%-CI:1,56-1,75).[30] Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος για χαμηλό βάρος γέννησης (<2500gr) είναι πιθανό να οφείλεται στο ορμονικό περιβάλλον που αναπτύσσεται κατά τον κύκλο μιας εξωσωματικής γονιμοποίησης. Επιπλέον μια μελέτη των Kalra και συν[31] (περιελάμβανε περίπου 96000 κυήσεις από εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων και 16500 κατεψυγμένων), η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο γέννησης παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης, προερχόμενα από μονήρεις κυήσεις, ανάμεσα σε 2 τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων και τη μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων, κατέληξε στο συμπέρασμα πως η επίπτωση χαμηλού βάρους γέννησης ήταν μικρότερη στην τεχνική μεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων (RR 0,73-95%,CI:1,20-1,51).[31] Ωστόσο υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι ο κίνδυνος γέννησης παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης ανάμεσα σε μονήρεις κυήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση και εκείνες από φυσική σύλληψη, είναι στατιστικά μη σημαντικός, ενώ επισημαίνεται πως η ίδια η στειρότητα και τα προβλήματα υπογονιμότητας της μητέρας πιθανόν σχετίζονται ουσιαστικά με τον αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος.[32,33]

## ▲ Προωρότητα

Ο πρόωρος τοκετός (τοκετός πριν από 37 εβδομάδες κύησης) είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες νεογνικής και βρεφικής νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας. Παρά τις προσπάθειες για τη μείωση του ποσοστού των πρόωρων κυήσεων, το ποσοστό έχει αυξηθεί σταθερά από το 1990-2006 (10,6 έως 12,8% συνολικά και από 9.7 έως 11.1% μεταξύ μονήρων γεννήσεων) στις Η.Π.Α. Σημαντικό ποσοστό αυτής της αύξησης οφείλεται στην αύξηση των γεννήσεων των όψιμων πρόωρων νεογνών (μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων κύησης), τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 75% όλων των πρόωρων γεννήσεων. Τα όψιμα πρόωρα νεογνά έχει βρεθεί πως έχουν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και θανάτου συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις που προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με εκείνες από φυσική σύλληψη, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.[34] Ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό είναι πιθανό να έχει πολλαπλές αιτίες. Μεταξύ των γεννήσεων από φυσική σύλληψη, ο αυξημένος κίνδυνος για πρόωρο τοκετό έχει σχέση με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και, ειδικότερα, είναι αυξημένος σε γυναίκες ακραίων ηλικιών, μη λευκής φυλής και χαμηλού μορφωτικού επιπέδου. Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζεται σαφώς με υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων κυήσεων οι οποίες συσχετίζονται με πρόωρο τοκετό. Ωστόσο, οι ανωτέρω παράγοντες φάνηκε να σχετίζονται σε μικρότερο βαθμό με την προωρότητα, σε κυήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση, πιθανόν διότι στην πλειοψηφία πρόκειται για γυναίκες υψηλότερου κοινωνικοοικονομικού και μορφωτικού επιπέδου οι οποίες επιθυμούν την κύηση. Επιπλέον προηγούμενες μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε κυήσεις από φυσική σύλληψη με αναφερόμενη όμως χρήση φαρμάκων γονιμότητας όπως είναι οι θεραπείες υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Επίσης παθήσεις όπως ο διαβήτης και η υπέρταση κύησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ανεξάρτητα από τη μέθοδο σύλληψης. Ωστόσο δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την προωρότητα ανάμεσα στις πολύδυμες κυήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση και αυτές από φυσική σύλληψη, πιθανόν διότι οι πολύδυμες κυήσεις αποτελούν από μόνες τους παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό.[34, 35]

## ▲ Πολύδυμες κυήσεις

Πολλά ζευγάρια που καταφεύγουν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καταλήγουν σε δίδυμη και πολύδυμη κύηση. Ο κίνδυνος πολύδυμων κυήσεων μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι αυξημένος και μάλιστα εκείνος των δίδυμων γεννήσεων ανέρχεται στο 25% ενώ η επίπτωση κυήσεων με 3 ή περισσότερα έμβρυα ανέρχεται στο 3%.[35] Σε μια κανονική, από φυσική σύλληψη εγκυμοσύνη οι πιθανότητες για δίδυμη κύηση είναι περίπου 6% και αυτό σχετίζεται κυρίως με κληρονομικούς παράγοντες ενώ η πιθανότητα εγκυμοσύνης με τρίδυμα ή περισσότερα έμβρυα χωρίς τεχνικές υποβοήθησης είναι κάτω από 1%. Σημαντικός λόγος για πολύδυμες κυήσεις είναι η μεταφορά περισσότερων του ενός εμβρύων κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και ο λόγος πίσω από αυτό δεν είναι άλλος από την ελπίδα ότι τουλάχιστον ένα έμβρυο θα προσκολληθεί με επιτυχία στη μήτρα και θα εξελιχθεί η κύηση. Αν το περιβάλλον στη μήτρα είναι ευνοϊκό τότε η πιθανότητα εμφύτευσης ακόμα και όλων των εμβρύων είναι αρκετά υψηλή. Ωστόσο οι δίδυμες και οι πολύδυμες κυήσεις έχουν συσχετιστεί τόσο με μαιευτικές επιπλοκές

(σακχαρώδης διαβήτης κύησης, προεκλαμψία/ εκλαμψία) όσο και με πρόωρο τοκετό και κατά επέκταση με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών αυτών,[35-37] όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1. Perinatal risk associated with the use of ART [38]**

<b>Complications</b>	<b>Fold changes with CI</b>	<b>References</b>
Multiple pregnancy	32.4% versus 1.25% in <35-year-old <sup>a</sup>	2010 SART data
		Martin <i>et al.</i> (2012)
Monozygotic twinning	RR 2.25	Vitthala <i>et al.</i> (2009)
Preterm delivery singleton	OR 1.95 (1.73–2.20)	Jackson <i>et al.</i> (2004)
	RR 2.04 (1.80–2.32)	Helmerhorst <i>et al.</i> (2004)
Preterm delivery twins	RR 1.07 (1.02–1.13)	Helmerhorst <i>et al.</i> (2004)
	RR 1.23 (1.09–1.41)	McDonald <i>et al.</i> (2010)
LBW singleton	OR 1.77 (1.40–2.22)	Jackson <i>et al.</i> (2004)
	SRR 1.8 (1.7–1.9)	Schieve <i>et al.</i> (2002)
	RR 1.70 (1.50–1.92)	Helmerhorst <i>et al.</i> (2004)
LBW twins	RR 1.03 (0.99–1.08)	Helmerhorst <i>et al.</i> (2004)
	RR 1.14 (1.06–1.22)	McDonald <i>et al.</i> (2010)

### ▲ Συγγενείς ανωμαλίες και διαταραχές αποτύπωσης

Πολλές είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν προκαλέσει ανησυχία για έναν δυνητικά αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών αλλά και διαταραχών αποτύπωσης μετά από εφαρμογή τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ωστόσο δεδομένης της σπανιότητας των ανωμαλιών αυτών, απαιτούνται επιπλέον μελέτες ώστε να προσδιοριστεί ο κίνδυνος αυτός. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του κινδύνου συγγενών ανωμαλιών μετά από ART είναι μικρή (OR:1,3). Για παράδειγμα ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 2-3%, ενώ στα παιδιά που προήλθαν από κάποια τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης ανήλθε στο 3-4%. [39] Επίσης μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Αυστραλία, συνέκρινε γενετικές ανωμαλίες του καρδιαγγειακού, του μυοσκελετικού και του ουροποιογεννητικού συστήματος και συμπεριέλαβε 301 βρέφη από ICSI τεχνική, 837 βρέφη από την κλασική τεχνική IVF και 4000 βρέφη από φυσική σύλληψη (ομάδα control) [39-41]. Το ποσοστό γενετικών ανωμαλιών στις δύο πρώτες ομάδες ανήλθε σε 8,6% και 9% αντίστοιχα, ενώ στα βρέφη από φυσική σύλληψη ήταν 4,2%. Μάλιστα αξίζει να σημειωθεί η ισχυρή συσχέτιση ανωμαλιών του ουροποιογεννητικού συστήματος και ειδικά του υποσπαδία με την ICSI μέθοδο. [39-41] Ωστόσο σε μεταγενέστερη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 309.000 γεννήσεις εκ των οποίων οι 6.200 προήλθαν από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, έδειξε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών είναι πολυπαραγοντικός και σχετίζεται περισσότερο με παράγοντες όπως είναι η ηλικία της μητέρας, τα συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, και όχι τόσο με το αν η σύλληψη είναι ή όχι υποβοηθούμενη, παρόλο που ο κίνδυνος εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών παρέμεινε υψηλός στη σύλληψη με τεχνική ICSI. [42] Σε μία μεγάλη μελέτη κοορτής [43] παιδιών που γεννήθηκαν μετά από κλασική μέθοδο IVF και μέθοδο ICSI (n=2840 και n=2955 αντίστοιχα) το ποσοστό των μείζονων συγγενών ανωμαλιών στην ICSI ανήλθε στο 4%, ενώ μία άλλη προοπτική μελέτη που συνέκρινε παιδιά από ICSI και από φυσική σύλληψη έδειξε έναν σχετικό κίνδυνο 1,24 (95% CI: 1,20-1,50) [44]. Τέλος μια σουηδική μελέτη το 2005 που συμπεριέλαβε 16.280 παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση, αλλά και μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία για μία περίοδο 10 ετών (2001-2011) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κυήσεις από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν υψηλότερη συχνότητα μείζονων συγγενών ανωμαλιών συγκριτικά με τις κυήσεις χωρίς κάποια ιατρική βοήθεια (OR 2,0 {95% CI:1-3,8}). [45] Μία πρόσφατη μελέτη ελέγχου ασθενών-μαρτύρων, η οποία συνέκρινε 13.586 παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση με εκείνα από φυσική σύλληψη, βρήκε αυξημένη συχνότητα, στην ομάδα των παιδιών που προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καρδιακών ανωμαλιών (OR 2,1, 95% CI:1,1-4,0), λαγώχειλου με ή χωρίς λυκόστομα (OR 2,4, 95% CI:1,2-5,1), ατρησίας οισοφάγου (OR 4,5, 95% CI:1,9-10,5) και ατρησίας ορθού (OR 3,7, 95% CI: 1,5-9,1) [45], όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Το ιστορικό ωστόσο, των προβλημάτων υπογονιμότητας και στειρότητας, αποτελεί από μόνο του παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, και οι απόψεις είναι ακόμα αντικρουόμενες για το αν οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ευθύνονται από μόνες τους ή σε συνδυασμό με την υπογονιμότητα του ζευγαριού, για τη γέννηση παιδιού με συγγενείς ανωμαλίες.

Οι διαταραχές αποτύπωσης από την άλλη πλευρά, είναι μία κατηγορία ανωμαλιών που επηρεάζουν την ανάπτυξη και το μεταβολισμό του παιδιού. Πρόκειται για αποτυπωμένα γονίδια τα οποία κληρονομούνται είτε από τη μητέρα ή από τον πατέρα (ο επιγενετικός αυτός μηχανισμός επιβάλλει ουσιαστικά τη σιωπή στο ένα γονικό αλληλόμορφο γονίδιο, επιτρέποντας συγχρόνως τη γονιδιακή έκφραση του άλλου



γονικού αλληλομόρφου) και η έκφρασή τους προσδιορίζεται από τη μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση ιστονών και το μη κωδικοποιημένο RNA. Περιλαμβάνουν σύνδρομα όπως είναι το Beckwith-Wiedemann (BWS) με ποσοστό εμφάνισης στις γεννήσεις παγκοσμίως που κυμαίνεται από 1:287.000 έως και 1:13.700, το σύνδρομο Angelman (AS) με ποσοστά από 1:134.000 έως και 1:12.000 και το Prader Willi σύνδρομο (PWS) με συχνότητα που κυμαίνεται από 1:30.000 έως 1:10.000 γεννήσεις, αλλά και σπανιότερα σύνδρομα όπως το σύνδρομο Russell-Silver, ο ψευδοϋποπαραθυροειδισμός 1b ή ο παροδικός νεογνικός διαβήτης. Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και των διαταραχών αποτύπωσης [46-50]. Επιπλέον αρκετές μελέτες έδειξαν μία κατά προσέγγιση τριπλάσια έως και εξαπλάσια αύξηση στην εμφάνιση του συνδρόμου Beckwith-Wiedemann σε παιδιά τα οποία προήλθαν από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [46-50]. Ωστόσο η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια στα παιδιά που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση, και δε θα μπορούσε επιπρόσθετα να αποδειχθεί η επίδραση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) ανεξάρτητα από τον παράγοντα της στειρότητας και υπογονιμότητας του ζευγαριού. Επί του παρόντος η κατανόηση της επίπτωσης των τεχνικών εξωσωματικής γονιμοποίησης, στη γονιδιωματική αποτύπωση και κατά επέκταση στην εμφάνιση διαταραχών αποτύπωσης, είναι περιορισμένη, και καθώς τα σύνδρομα αυτά είναι αρκετά σπάνια, καθιστούν μελέτες κοορτής αλλά και τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες εξαιρετικά δύσκολο έως και αδύνατο να πραγματοποιηθούν. Επομένως, χρειάζεται μία συνδυασμένη προσπάθεια κλινικο-εργαστηριακών ερευνών, προκειμένου να προσδιοριστεί η πραγματική επίπτωση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις διαταραχές αποτύπωσης αλλά και να αποσαφηνιστεί το πώς οι διάφορες τεχνικές γονιμοποίησης μπορεί να επηρεάζουν τη γονιδιωματική αποτύπωση.

### **Διαφέρει η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών ανάλογα με την τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής?**

Σύμφωνα με μελέτες, τα παιδιά τα οποία γεννήθηκαν με τη μέθοδο ICSI έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, γεγονός το οποίο οφείλεται τόσο στα ανώμαλα σπερματοζώαρια που προδιαθέτουν σε γενετικές ανωμαλίες, όσο και στην ίδια την τεχνική της μεθόδου καθώς οι τυχόν τραυματισμοί των εσωτερικών δομών του ωαρίου από την έγχυση του σπερματοζωαρίου, είναι πιθανό να έχουν επιβλαβείς συνέπειες, όπως η ανευπλοειδία και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες.[45] Επίσης αυξημένα ποσοστά συγγενών αλλά και χρωμοσωμικών ανωμαλιών παρατηρήθηκαν σε παιδιά που προήλθαν από τη μεταφορά κρυοσυντηρημένων εμβρύων.[45] Ωστόσο, τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και ως αποτέλεσμα απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση των επιμέρους τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με τις διάφορες συγγενείς και χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες.

## **Γιατί υπάρχει αυτή η συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και των συγγενών ανωμαλιών?**

Παράγοντες που είναι πιθανό να αυξάνουν τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών, περιλαμβάνουν τη σχετικά προχωρημένη ηλικία των γονέων, τη στειρότητα και την υποκείμενη αιτία της υπογονιμότητας του ζευγαριού, τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ωορρηξίας ή για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης στα πρώτα στάδια καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τις ίδιες τις διαδικασίες της τεχνικής εξωσωματικής γονιμοποίησης όπως είναι η κατάψυξη και απόψυξη των εμβρύων, η καθυστερημένη γονιμοποίηση του ωοκυττάρου κ.ά.

### **Η άλλη όψη του νομίσματος**

Έχουν αναγνωριστοί διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες που δίνουν την εντύπωση ότι οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συνδέονται με υψηλή συχνότητα συγγενών ανωμαλιών και είναι οι εξής: [45]

- Οι εγκυμοσύνες από ART αντιμετωπίζονται ως κήσεις υψηλού κινδύνου και έχουν αυξημένη παρακολούθηση και ως εκ τούτου, συγκριτικά με τις κήσεις από φυσική σύλληψη υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες οι διάφορες γενετικές ανωμαλίες να διαγιγνώσκονται συχνότερα.
- Επειδή οι εγκυμοσύνες από κάποια τεχνική ART χαρακτηρίζονται από την έντονη επιθυμία απόκτησης παιδιού, αλλά και από υψηλά επίπεδα οικονομικής επιβάρυνσης, μπορεί να είναι δύσκολο για τα υπογόνιμα ζευγάρια να διακόψουν μία κύηση, ακόμα και μετά τη διάγνωση κάποιας συγγενούς ανωμαλίας.
- Παρά το γεγονός ότι ολοένα και περισσότερες νέες γυναίκες υποβάλλονται σε τεχνικές ART, ο μέσος όρος ηλικίας παραμένει υψηλότερος σε σύγκριση με τις γυναίκες που συλλαμβάνουν αυτόματα, και αυτό από μόνο του αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών στο έμβryo.
- Αίτια υπογονιμότητας σε μία γυναίκα όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II, ανοσολογικά αίτια, αντιεπιληπτικά φάρμακα κλπ., αυξάνουν αναμφίβολα την προδιάθεση για συγγενείς ανωμαλίες και ως εκ τούτου σε αυτές τις περιπτώσεις δεν δύναται να θεωρηθεί η εξωσωματική γονιμοποίηση αποκλειστικά υπεύθυνη για τυχόν γενετικές ανωμαλίες.
- Οι πολύδυμες κήσεις είναι όπως ειπώθηκε παραπάνω, συχνότερες μετά από τεχνικές ART. Χαρακτηριστικά τα δίδυμα έχουν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών (μονοχοριακά- μονοαμνιακά > διχοριακά) από ότι τα παιδιά που προέρχονται από μονήρεις κήσεις.
- Διαδικασίες όπως η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) και η επιλεκτική μείωση των εμβρύων στις πολύδυμες κήσεις προτείνονται όταν οι ενδείξεις γενετικής ανωμαλίας είναι πολύ ισχυρές, ωστόσο τα δεδομένα επί τούτου παραμένουν ανεπαρκή.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω χρειάζονται επιπλέον μεγάλες μελέτες οι οποίες να αποδεικνύουν ισχυρότερα τη συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών ART και της εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών στο έμβryo.

### ▲ Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Οι εγκυμοσύνες μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αντιπροσωπεύουν αναμφίβολα μία ομάδα κήσεων υψηλού κινδύνου με μεγαλύτερη ψυχολογική και οικονομική επιβάρυνση σε σύγκριση με τις αυτόματες κήσεις. Το ποσοστό των γυναικών ηλικίας άνω των 35 ετών, οι πολύδυμες κήσεις, οι μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές είναι υψηλότερα στις κήσεις από εξωσωματική γονιμοποίηση και ιδιαίτερα από τη μέθοδο ICSI και ως εκ τούτου ο κίνδυνος γέννησης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία είναι αυξημένος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Επίσης οι γυναίκες που καταφεύγουν σε κάποια τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης, πιστεύεται ότι πιο δύσκολα θα επιλέξουν τη διενέργεια αμνιοπαρακέντησης ή βιοψίας χοριακής λάχνης για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης, λόγω του αυξημένου κινδύνου αποβολής, με αποτέλεσμα μικρότερος αριθμός κήσεων με κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία να διακόπτεται. Επιπλέον σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση 61 άρθρων[51] που αφορούσαν στην παρακολούθηση α΄ τριμήνου, κήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση, βρέθηκε ότι οι βιοδείκτες (υψηλότερη β-hCG, χαμηλότερη PAPP-A) μεταβάλλονται περισσότερο συγκριτικά με τις κήσεις από φυσική σύλληψη. Επομένως είναι απαραίτητο ο προγεννητικός έλεγχος πρώτου τριμήνου να συνυπολογίζει την ηλικία της μητέρας αλλά και το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας ώστε να λαμβάνεται η σωστή μετέπειτα καθοδήγηση για την πορεία της κύησης. [51] Ακόμη μια άλλη μελέτη η οποία συνέκρινε 285 κήσεις από φυσική σύλληψη και 71 από τεχνικές ART, [52] κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και οι ορμόνες του δευτέρου τριμήνου όπως η α- φετοπρωτεΐνη (AFP), η intact HCG ορμόνη και η μη συζευγμένη οιστριόλη (uE3) επηρεάζονται ψευδώς, με αποτέλεσμα η ομάδα IVF να έχει ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων για χρωμοσωμική ανωμαλία (10 έναντι 5% της άλλης ομάδας, Pearson chi<sup>2</sup>, p=0,029) και κατά επέκταση μεγαλύτερα ποσοστά διενέργειας αμνιοπαρακέντησης.[52] Οι λόγοι στους οποίους οφείλονται οι διαταραχές των επιπέδων των ορμονών στην ομάδα από ART δεν είναι σαφείς. Θεωρείται πιθανό, παράγοντες όπως είναι η εξωγενής θεραπευτική χορήγηση ορμονών στις μητέρες, η ανάπτυξη του πλακούντα και ο υψηλότερος κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών να σχετίζονται με τις αλλαγές στη συγκέντρωση των βιοδεικτών αυτών στον ορό. Επίσης είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ανευπλοειδίας αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της μητέρας, ενώ και ο κίνδυνος εμφάνισης γενικά χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ειδικά αμοιβαίων μεταθέσεων στα χρωμοσώματα, είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με πολλαπλές αποβολές μετά από τεχνικές ART. Για το λόγο αυτό συστήνεται τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες με σοβαρά προβλήματα υπογονιμότητας η ανάλυση καρυοτύπου πριν την έναρξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης και ιδιαίτερα της ICSI μεθόδου.[52] Παρ'όλα αυτά, χρειάζονται κλινικο-εργαστηριακές μελέτες, προκειμένου να προσδιοριστεί η πραγματική επίπτωση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εμφάνιση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

**Πίνακας 2. Pediatric risks associated with ART [38]**

Complications	Fold changes	References
Malformation singleton	OR 1.35 (1.20–1.51)	Hansen <i>et al.</i> (2005)
	OR 1.30 (1.16–1.45)	Davies <i>et al.</i> (2012)
Malformation multiple birth	OR 1.16 (0.91–1.49)	Davies <i>et al.</i> (2012)
Chromosomal anomalies singleton	OR 0.87 (0.57–1.33)	Davies <i>et al.</i> (2012)
Chromosomal anomalies multiple birth	OR 1.34 (0.42–4.33)	Davies <i>et al.</i> (2012)
Chromosomal anomalies (post-ICSI):		Bonduelle <i>et al.</i> (1998)
<i>De novo</i> chromosomal aberrations	1.66% (1.0–2.7%) vs 0.44%	
Sex–chromosomal	0.83% (0.3–1.6%) vs 0.19%	
AS	2–3-fold increased risk <sup>a</sup>	Manipalviratn <i>et al.</i> (2009)
Beckwith–Widemann syndrome		
Septal heart defects singleton	OR 2.1 (1.1–4.0)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)
Septal heart defects twins	OR 1.3 (0.6–2.8)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)
Esophageal atresia singleton	OR 4.5 (1.9–10.5)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)
Esophageal atresia twins	OR 2.2 (0.7–7.3)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)
Hypospadias singleton	OR 2.1 (0.9–5.2)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)
Hypospadias twins	OR 2.1 (0.7–6.4)	Reefhuis <i>et al.</i> (2009)

### ▲ Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί από το ορμονικό και φυσικό περιβάλλον του εμβρύου. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει τόσο η μακροπρόθεσμη, όσο και η βραχυπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη παιδιών τα οποία έχουν συλληφθεί μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ωστόσο, είναι αντικρουόμενες οι απόψεις σχετικά με την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην εξωσωματική γονιμοποίηση και τη μετέπειτα εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά αυτά. Μία πρόσφατη μελέτη η οποία συνέκρινε την ψυχοκινητική και τη γλωσσική εξέλιξη μεταξύ παιδιών προερχόμενων από τεχνικές ART και παιδιών από φυσική σύλληψη, ηλικίας δύο ετών, δεν βρήκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων μετά και από την απαραίτητη προσαρμογή των συγχυτικών παραγόντων. Έχουν επίσης δημοσιευτεί και άλλες μελέτες οι οποίες έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα.[53-55] Η εγκεφαλική παράλυση η οποία αποτελεί σημαντική νευροαναπτυξιακή διαταραχή, έχει συσχετιστεί με τις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης σύμφωνα με τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών συμπεριλαμβανομένης μιας μεγάλης μελέτης κοορτής,[56] η οποία συμπεριέλαβε 5680 παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση και 11360 παιδιά από φυσική σύλληψη. Ωστόσο τα υψηλότερα ποσοστά πολύδυμων κήσεων, προωρότητας, ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης, χαμηλού βάρους γέννησης και περιγεννητικών επιπλοκών που παρατηρούνται συνήθως στις κήσεις από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, θα μπορούσαν ενδεχομένως να ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης στα παιδιά.[55,56] Σε άλλη μελέτη, η οποία εξέτασε πρόωρα βρέφη πολύδυμων κήσεων από εξωσωματική γονιμοποίηση και πρόωρα βρέφη πολύδυμης κήσης από φυσική σύλληψη, βρέθηκε η ίδια επίπτωση εγκεφαλικής παράλυσης ανάμεσα στις δύο ομάδες ενώ και μία αναδρομική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε παιδιά ηλικίας έως 15 μηνών από ICSI συγκριτικά με παιδιά από φυσική σύλληψη, δεν κατέληξε στην ύπαρξη αυξημένου κινδύνου νευροαναπτυξιακών διαταραχών των παιδιών από ICSI [56]. Παρά το γεγονός ότι η συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της ψυχοκινητικής εξέλιξης των παιδιών έχει δειχθεί σε αρκετές μελέτες ακόμα και μετά την εξάλειψη συγχυτικών παραγόντων, όπως είναι η πολύδυμη κήση και ο πρόωρος τοκετός, οι απόψεις παραμένουν αντικρουόμενες και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

### ▲ Αυτισμός

Ο αυτισμός και οι διαταραχές που ανήκουν στο φάσμα του, έχουν αποτελέσει το επίκεντρο πολλών ερευνών, σύμφωνα με τις οποίες η συχνότητά του έχει αυξηθεί από 4-5 παιδιά στα 10.000 (το 1970) σε 16,8. Στην Ελλάδα η επίπτωση αυτισμού είναι 1 προς 166 παιδιά.[57] Ενώ η εξωσωματική γονιμοποίηση από μόνη της δεν έχει βρεθεί να συνδέεται με τον αυτισμό, υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες συσχετίζουν τη μέθοδο ICSI (μικρογονιμοποίηση) με τον αυτισμό.[58] Μελέτη που διενεργήθηκε στην Ολλανδία,[59-61] σύγκρινε τρεις ομάδες παιδιών ηλικίας 5-8 ετών, από κλασική μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης, από μέθοδο ICSI και από φυσική σύλληψη. Διαπιστώθηκε συχνότητα εμφάνισης αυτισμού 3,4% στην ομάδα ICSI η οποία ήταν υψηλότερη από εκείνη στο γενικό πληθυσμό κατά 0,3-0,4%. Μία επόμενη μεγάλη αναδρομική μελέτη στην Καλιφόρνια [59] η οποία συμπεριέλαβε βρέφη (N=42383) από εξωσωματική γονιμοποίηση, ICSI και από φυσική σύλληψη, που γεννήθηκαν το διάστημα 1997-2006 και παρακολούθηθηκαν στη συνέχεια για 5 έτη, βρήκε συχνότητα εμφάνισης αυτισμού 0,8% στις μονήρεις κήσεις και περίπου 1,2% στις πολύδυμες.

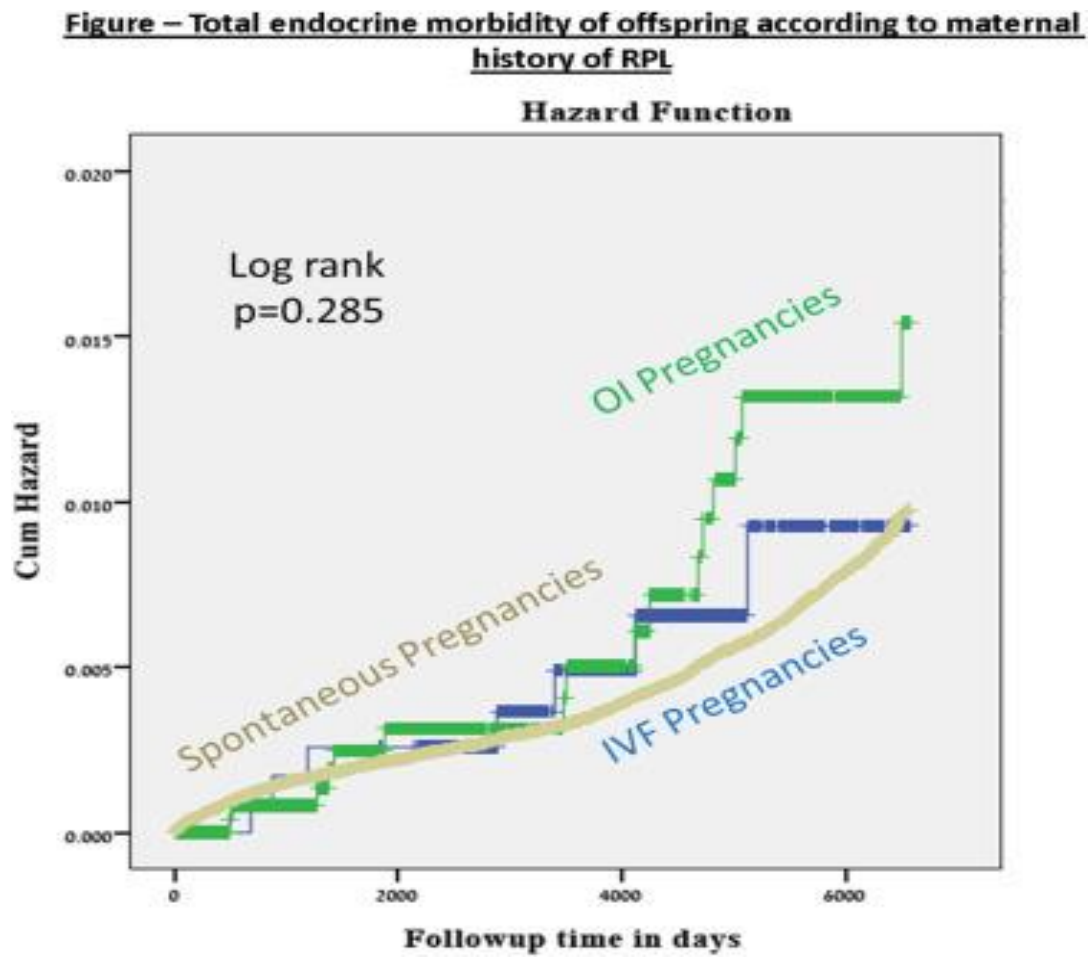
Επιπλέον η επίπτωση αυτισμού βρέθηκε αυξημένη στα παιδιά από μέθοδο μικρογονιμοποίησης (ICSI) συγκριτικά με τα παιδιά που προήλθαν από κλασική μέθοδο IVF. Αν και είναι γνωστό ότι η μεγάλη ηλικία του πατέρα έχει συσχετιστεί με διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές στα παιδιά, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η στειρότητα και τα προβλήματα υπογονιμότητας των μεγάλων σε ηλικία γονέων και των υπολοίπων ζευγαριών που καταφεύγουν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ή οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται πριν την εφαρμογή των τεχνικών ART, δε βρέθηκε να αυξάνουν την επίπτωση του αυτισμού σε άλλες μελέτες.[61-63] Σε μεγάλη μελέτη 2760 παιδιών με αυτισμό (ή διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού) στην οποία έγινε σύγκριση του γονότυπου μεταξύ αυτών από ART και παιδιών από φυσική σύλληψη, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα γονίδια τα οποία σχετίζονται με αυτισμό ανάμεσα στις δύο ομάδες επιβεβαιώνοντας με τον τρόπο αυτό ότι οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού.[64] Επιπρόσθετα στην ομάδα παιδιών από ART δε βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά διαταραχών ελλειμματικής προσοχής ή υπερκινητικότητας.[65]

#### ▲ Απώτερες ενδοκρινικές διαταραχές

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. Είναι γνωστό ότι η πρόωμη 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. 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.[66,67] 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.[68,69] Επιπλέον μία μεγάλη μελέτη κοορτής 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 κνήσεις. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με συγγενείς ανωμαλίες. Οι ενδοκρινικές διαταραχές οι οποίες αξιολογήθηκαν συμπεριέλαβαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, ινσουλινοεξαρτώμενο και μη-ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, υπογλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία,

παχυσαρκία, διαταραχές των παραθυρεοειδών αδένων, των επινεφριδίων καθώς και των ορμονών του φύλου.[70]

Από τη μελέτη προέκυψε, όπως φαίνεται και παρακάτω, ότι παιδιά από μονήρεις κνήσεις μετά από τεχνικές ART δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για απώτερες διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος σε σύγκριση με τους μάρτυρες (παιδιά από φυσική σύλληψη):



**Πίνακας 3. Pediatric Endocrine Morbidity in Children according to the conception method**

Offspring pediatric morbidity	IVF N=1160	Ovulation induction N=2853	No fertility treatment N=238174	p-value
Thyroid disorders (n=106)	0.1%	0.1%	0.0%	0.654
Diabetes mellitus (n=216)	0.2%	0.1%	0.1%	0.601
Obesity (n=437)	0.2%	0.3%	0.2%	0.232
Hypoglycemia (n=290)	0.2%	0.1%	0.1%	0.702
<b>Total hospitalization involving endocrine morbidity (n=1150)</b>	0.6%	0.6%	0.5%	0.649

Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα ανωτέρω ευρήματα και να καθοριστεί αν η IVF αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκρινικών διαταραχών.

▲ **Απώτερες διαταραχές καρδιακής λειτουργίας και μεταβολικό προφίλ παιδιών IVF- ICSI**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα παιδιά που γεννιούνται από εξωσωματική γονιμοποίηση, έχουν περισσότερες πιθανότητες να γεννηθούν με χαμηλό βάρος σε σύγκριση με τα παιδιά που προέρχονται από φυσική σύλληψη. Είναι γνωστό ότι το χαμηλό βάρος γέννησης αυξάνει τον κίνδυνο απώτερων μεταβολικών διαταραχών στη ζωή του παιδιού. Ωστόσο ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα παιδιά που προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιομεταβολικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένων της αντίστασης στην ινσουλίνη, υψηλότερης αρτηριακής πίεσης και υψηλότερου ποσοστού σωματικού λίπους συγκριτικά με παιδιά από φυσική σύλληψη. Μετα-ανάλυση 19 μελετών η οποία συμπεριέλαβε 2.112 παιδιά από IVF-ICSI και 4.096 παιδιά από φυσική σύλληψη, έδειξε πως η ομάδα παιδιών από IVF-ICSI εμφανίζει μειωμένη καρδιακή διαστολική λειτουργία, αυξημένο πάχος αγγείων, υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και αυξημένα τριγλυκερίδια ορού, ενώ άλλοι δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η LDL ορού, δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων.[66,69,71,72]



### ▲ Δείκτης μάζας σώματος και σωματικό λίπος-ρυθμός αύξησης παιδιών από ART

Μελέτες έχουν δείξει ότι παιδιά τα οποία προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, παρουσιάζουν υψηλότερη ταχύτητα στην αναπληρωματική αύξηση ('catch up') του βάρους τους κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία σε σύγκριση με παιδιά που προήλθαν από κυήσεις από φυσική σύλληψη, παρ'όλο που το ύψος, το βάρος, η περίμετρος κεφαλής και τα επίπεδα του IGF-1 παράγοντα δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.[73] Η ταχεία αύξηση ('catch up'), έχει συσχετιστεί με αυξημένη κεντρική κατανομή λίπους σε παιδιά από IVF σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού λίπους και του πάχους των δερματικών πτυχών σε παιδιά από τεχνικές ART συγκριτικά με παιδιά από φυσική σύλληψη.[73,74] Επίσης σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται μεγαλύτερο ύψος των παιδιών της IVF ομάδας στην ηλικία των 5-6 ετών, καθώς και υψηλότερα επίπεδα IGF-1 και IGF-2.[75] Τέλος μελέτες έδειξαν ότι πρόωρα νεογνά με ΒΓ <1500gr, από ART, τείνουν να είναι ψηλότερα στην ηλικία των 6-10 χρόνων συγκριτικά με την ομάδα παιδιών από φυσική σύλληψη. Τεχνικές ART στις οποίες το έμβρυο καταψύχεται σχετίζονται με μεγαλύτερο βάρος γέννησης των παιδιών.[76]

### ▲ Αρτηριακή πίεση σε παιδιά από ART

Τα δεδομένα σχετικά με την αρτηριακή πίεση παιδιών που έχουν συλληφθεί μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση παραμένουν περιορισμένα. Ορισμένες μελέτες ωστόσο έχουν δείξει αύξηση των τιμών αρτηριακής πίεσης σε παιδιά από ART τεχνικές σε σύγκριση με συνομηλικούς τους από κυήσεις με φυσική σύλληψη. Μια μεγάλη μελέτη κοορτής [77] κατέδειξε ότι διπλάσιο ποσοστό παιδιών από εξωσωματική γονιμοποίηση εμφανίζει υψηλή συστολική ή διαστολική πίεση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ακόμη και μετά από εξομοίωση ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Σε μεταγενέστερη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε παιδιά από IVF ηλικίας 4-14 ετών (ομάδα ασθενών) και ίδιο αριθμό συνομηλικών μαρτύρων, δηλαδή παιδιά από φυσική σύλληψη, βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών ( $p=0,001$ ) [78], ενώ στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν μελέτες [79] οι οποίες συνέκριναν την αρτηριακή πίεση ανάμεσα σε παιδιά από μικρογονιμοποίηση ICSI και εκείνα από φυσική σύλληψη. Οι υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης σε παιδιά από IVF- ICSI είναι πιθανό να σχετίζονται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο των IVF- ICSI κυήσεων για χαμηλό βάρος γέννησης που οδηγεί στη συνέχεια σε 'catch-up growth', το οποίο με τη σειρά του συσχετίζεται όπως ειπώθηκε παραπάνω με αύξηση της κεντρικής κατανομής λίπους και κατά επέκταση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η διέγερση του περιβάλλοντος του ωοκυττάρου ή του εμβρύου, καθώς και οι χειρισμοί επί του εμβρύου στο εργαστήριο, μπορεί να προκαλέσουν επιγενετικές μεταβολές στα συστήματα που εμπλέκονται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Τέλος μελέτες έδειξαν ότι ενήλικες που προήλθαν από IVF-ICSI τεχνικές παρουσίασαν συστηματική και πνευμονική αγγειακή δυσλειτουργία σε σύγκριση, τόσο με τους ενήλικες που προήλθαν από μητέρες που έλαβαν μόνο ορμονική θεραπεία όσο και με εκείνους που προήλθαν από γονείς που αντιμετώπιζαν προβλήματα υπογονιμότητας χωρίς ωστόσο να καταφύγουν σε κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.[77-79] Αυτό υποδηλώνει ότι οι διάφορες εργαστηριακές παρεμβάσεις στους γαμέτες κατά τη διάρκεια IVF-ICSI ίσως να ευθύνονται για την αγγειακή αυτή δυσλειτουργία. Στις μελέτες παιδιά τα οποία

προήλθαν από φυσική σύλληψη αλλά από γονείς με προβλήματα υπογονιμότητας, χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου, σε σύγκριση με τα παιδιά από ART, ώστε να μειωθεί η επίδραση του παράγοντα της υπογονιμότητας στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Τα δεδομένα έδειξαν ότι ανεξάρτητα από την ύπαρξη υπογονιμότητας ή στειρότητας, οι χειρισμοί επί των εμβρύων στο εργαστήριο κατά τη διάρκεια των τεχνικών ART αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου αλλά και την επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα αυτά συγκριτικά με εκείνα που προήλθαν από φυσιολογικές εγκυμοσύνες.

#### ▲ **Λιπίδια ορού σε παιδιά από ART**

Τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης τα οποία παράγονται κατά τη διέγερση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια ενός κύκλου IVF είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές στο προφίλ των λιπιδίων σε παιδιά από τεχνικές ART, όπως αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL (χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη) και χαμηλά επίπεδα HDL (υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη), σε σύγκριση με παιδιά από φυσική σύλληψη. Όσον αφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ παιδιών από IVF και εκείνων από φυσική σύλληψη, ενώ άλλες που βρήκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων στα παιδιά από IVF [79,80]. Οι διαφορές αυτές είναι πιθανό να οφείλονται στη μεθοδολογία, π.χ. σε ορισμένες μελέτες λήψη αίματος από τον ομφάλιο λώρο, ενώ σε άλλες αιμοληψία από περιφερική φλέβα, καθώς και στο γεγονός ότι ορισμένες μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο παιδιά από μονήρεις κυήσεις ενώ άλλες παιδιά και από πολύδυμες κυήσεις. Πάντως αξίζει να σημειωθεί πως η οιστραδιόλη έχει βρεθεί ότι διεγείρει την ολική και την LDL χοληστερόλη σε κύτταρα ανθρώπινου ηπατώματος και αυξάνει την έκφραση ενός ενζύμου στα κύτταρα αυτά, της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-CoA αναγωγάσης (HMGCR) η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της ολικής χοληστερόλης. Τα ανωτέρω υποδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες.

#### ▲ **Γλυκόζη ορού σε παιδιά από ART**

Τα δεδομένα μας γύρω από τη γλυκόζη νηστείας και τα επίπεδα ινσουλίνης στα παιδιά που προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, παραμένουν ακόμη περιορισμένα αλλά και αντικρουόμενα, καθώς υπάρχουν μελέτες οι οποίες βρήκαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στην ομάδα των παιδιών από IVF συγκριτικά με εκείνα από φυσική σύλληψη, αλλά και αντιστρόφως υπάρχουν μελέτες οι οποίες δε βρήκαν καμία διαφορά στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας μεταξύ των ομάδων [80]. Αυτά τα ανόμοια ευρήματα καθιστούν αναγκαία την πραγματοποίηση περαιτέρω ερευνών για πιο σαφή συμπεράσματα.

#### ▲ **Εφηβεία παιδιών από ART**

Μέχρι σήμερα, οι πληροφορίες για την απώτερη έκβαση εφήβων οι οποίοι προήλθαν από κάποια τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι περιορισμένες. Σε μία μελέτη (OMEGA study) που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία από το 2003 έως το 2006 και συμπεριέλαβε παιδιά και εφήβους (n=233) ηλικίας 8-18 ετών από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και αντίστοιχη ομάδα παιδιών και εφήβων από φυσιολογικές κυήσεις, διαπιστώθηκε αυξημένη οστική ηλικία στα κορίτσια από IVF κύηση, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ύψος των κοριτσιών μεταξύ των δύο ομάδων [81]. Επιπλέον έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα

DHEAS και LH σε κορίτσια από ART, χωρίς όμως να διαπιστωθούν κλινικές επιπτώσεις. Ανάμεσα στα αγόρια των δύο ομάδων δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τις ανωτέρω παραμέτρους. Επίσης δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων DHEAS και LH και χαμηλού βάρους γέννησης, το οποίο ως γνωστόν παρατηρείται κυρίως σε κήσεις από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.<sup>[81]</sup> Σε μία άλλη μελέτη κοορτής στην οποία συγκρίθηκαν έφηβοι ηλικίας 14 ετών που είχαν συλληφθεί με ICSI μέθοδο και ομάδα εφήβων που προήλθαν από κήσεις με φυσική σύλληψη, διαπιστώθηκε καθυστέρηση της αύξησης των μαστών, προχωρημένη οστική ηλικία και αυξημένα επίπεδα DHEAS και LH στα ICSI κορίτσια εφήβους, ενώ επιπρόσθετα στα ICSI αγόρια εφήβους βρέθηκαν μειωμένη τεστοστερόνη, διαταραχή του λόγου LH/τεστοστερόνη καθώς και υψηλή συχνότητα υποσπαδία <sup>[82]</sup>. Αναμφίβολα απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης των παιδιών από ART μέχρι την ενηλικίωσή τους, προκειμένου όχι μόνο να επιβεβαιωθούν τα ανωτέρω ευρήματα, αλλά και να αποκτηθούν επιπλέον γνώσεις για την εξέλιξη των παιδιών αυτών κατά τα στάδια της εφηβείας.

### ▲ Καρκίνος σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες από ART

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε παιδιά τα οποία προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένει ως έναν βαθμό άγνωστος, ενώ ομολογουμένως είναι αξιοσημείωτες οι προσπάθειες να διερευνηθεί αυτός ο κίνδυνος μέσα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Έτσι σε μελέτη που διενεργήθηκε στη Σουηδία και συμπεριέλαβε πληροφορίες για 26.692 παιδιά από IVF που γεννήθηκαν κατά τα έτη 1982-2006 (Swedish Cancer Register), βρέθηκαν 53 περιπτώσεις καρκίνου αντί των 38 που αναμενόταν βάσει της συχνότητας στο γενικό πληθυσμό. Οι περιπτώσεις καρκίνου ήταν οι εξής: 18 περιπτώσεις λευχαιμίας, 17 όγκοι ματιών και ΚΝΣ, 12 συμπαγείς όγκοι και 6 περιπτώσεις ιστιοκυττάρωσης Langerhans αντί της μιας που αναμενόταν. Ο συνολικός κίνδυνος (OR) εμφάνισης καρκίνου εκτιμήθηκε στο 1,42 (95% confidence interval:1,09-1,87).<sup>[83]</sup> Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, παράγοντες που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση καρκίνου σε παιδιά που προέρχονται από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, είναι η μεγάλη ηλικία της μητέρας, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος αυτής (BMI), και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, ενώ σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας τα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα. Επιπλέον παράγοντες που αφορούν στο ίδιο το νεογνό φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ορισμένων μορφών καρκίνου στη μετέπειτα ζωή σύμφωνα με τη βιβλιογραφία <sup>[83]</sup>. Έχουν ενοχοποιηθεί η προωρότητα, η περιγεννητική ασφυξία, το χαμηλό Apgar score, οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, το μεγάλο για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (LGA), καθώς και χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η τρισωμία 21 η οποία έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά παιδικής λευχαιμίας. Οι πολύδυμες κήσεις, οι οποίες είναι συχνές στις τεχνικές ART, δε φάνηκε, από την άλλη πλευρά, να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου. Τέλος, ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ιστιοκυττάρωσης Langerhans, έχουν ενοχοποιηθεί λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος της μητέρας κατά την κύηση, μεταγίσεις παραγώγων αίματος, λοιμώξεις κατά τη βρεφική ηλικία καθώς και το οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου.<sup>[83]</sup> Δύο άλλες μελέτες ασθενών- μαρτύρων (ομάδα IVF και ομάδα παιδιών από φυσική σύλληψη αντίστοιχα) οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σχεδόν παράλληλα στην Ελλάδα (1996-2008) και τη Σουηδία (1995-2007) και συμπεριέλαβαν 814 και 520 περιπτώσεις λευχαιμίας καθώς και 277 και 71 περιπτώσεις λεμφώματος αντίστοιχα, βρήκαν ότι το ποσοστό εμφάνισης

λευχαιμίας σε παιδιά από IVF στην Ελλάδα ανέρχεται στο 3% και στη Σουηδία στο 2,7%, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και στην εμφάνιση λεμφώματος στις δύο χώρες. Ο κίνδυνος (OR), για την εμφάνιση λευχαιμίας (όλων των τύπων) σε παιδιά από IVF ηλικίας < 3,8 ετών ήταν 2,58 (95% CI: 1,37-4,84), ενώ ο OR εμφάνισης λευχαιμίας σε παιδιά < 2 ετών ανήλθε στο 4,29 (95% CI: 1,49-12,37).<sup>[84]</sup> Αντίθετα, σε μελέτη που διενεργήθηκε στη Μ. Βρετανία και περιελήφθησαν 106.013 παιδιά από ART κατά τα έτη 1992-2008, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην επίπτωση καρκίνου σε παιδιά από ART (108 περιπτώσεις καρκίνου αντί για 109.7 που αναμένονταν) ούτε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της μετέπειτα εμφάνισης λευχαιμίας, νευροβλαστώματος, ρετινοβλαστώματος, όγκων ΚΝΣ ή νεφρών. Εντούτοις η ART συσχετίστηκε με την εμφάνιση ηπατοβλαστώματος (OR=3.64; CI: 1.34-7.93; p=0.02), το οποίο έχει συσχετισθεί με το χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών, καθώς και με την εμφάνιση ραβδομυοσαρκώματος (OR=2.62; CI: 1.26-4.82; p=0.02).<sup>[85]</sup> Πέραν αυτών όμως, και μία μελέτη στη Νορβηγία η οποία συμπεριέλαβε 1.628.658 παιδιά γεννημένα την περίοδο 1984-2011, εκ των οποίων τα 25.782 προήλθαν από ART κατέληξε στα εξής: α) ο σχετικός κίνδυνος OR για κακοήθεια στα παιδιά από ART ήταν 1.21 (95% CI: 0.90-1.63), β) ο σχετικός κίνδυνος OR για λευχαιμία ήταν 1.67 (95% CI: 1.02-2.73) και γ) ο σχετικός κίνδυνος OR για Hodgkin λέμφωμα ανήλθε σε 3.63 (95% CI: 1.12-11.72).<sup>[86]</sup> Ακόμη, μία ανασκόπηση 23 μελετών έως το 2017, έδειξε αύξηση του κινδύνου όσον αφορά στην εμφάνιση κακοήθειας στα παιδιά από ART (RR=1.18, 95% CI: 0.80-1.75) και κυρίως της εμφάνισης ρετινοβλαστώματος (RR=6.18, 95% CI: 1.22-31.2) και όγκων των νεφρών (RR=3.25, 95% CI: 1.67-6.32).<sup>[87]</sup> Τέλος σε μελέτη η οποία διενεργήθηκε στο Ισραήλ και παρακολούθησε 242.187 νεογέννητα που γεννήθηκαν κατά τα έτη 1991-2013 και παρακολούθηθηκαν έως την ηλικία των 18 ετών, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων ανέρχεται στο 1.5% για παιδιά από IVF, στο 1% για εκείνα που προήλθαν από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και σε 0.59% για τα παιδιά από φυσική σύλληψη, και επομένως δείχνοντας 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για τα παιδιά από IVF να αναπτύξουν κάποιο νεόπλασμα.<sup>[88-90]</sup> Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω ευρήματα, είναι αρκετές οι μελέτες οι οποίες απαντούν στο ερώτημα για το αν υπάρχει συσχέτιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με διάφορες μορφές κακοήθειας στην παιδική ηλικία.

#### ▲ Ψυχοσυναισθηματική και κοινωνική συμπεριφορά παιδιών από ART

Έντονο είναι στις μέρες μας το ενδιαφέρον για την κοινωνικο-συναισθηματική ανάπτυξη και τα προβλήματα συμπεριφοράς, την εξέλιξη σε γνωστικό, κινητικό και γλωσσικό επίπεδο, αλλά και τη σχέση με τους γονείς, των παιδιών που προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Γενικά, αναπτυξιακές διαφορές μεταξύ παιδιών από ART και εκείνων από φυσική σύλληψη, δεν υπάρχουν, ειδικά όταν γίνεται εξομοίωση ως προς τις μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές.<sup>[91]</sup> Μία πολυκεντρική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 566 παιδιά από ICSI και από φυσική σύλληψη, ηλικίας 5 ετών, διαπίστωσε ίδια επίπεδα IQ ανάμεσα στις δύο ομάδες, ενώ αργότερα μία μελέτη η οποία παρακολούθησε παιδιά από την ηλικία των 8-10 ετών επιβεβαίωσε την απουσία διαφοράς στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη μεταξύ των ομάδων.<sup>[92]</sup> Επιπρόσθετα, άλλη πολυκεντρική μελέτη, από πέντε χώρες, σε μεγάλο αριθμό παιδιών (N=1423) δεν βρήκε διαφορές σε γνωστικό και οπτικο-κινητικό επίπεδο, αλλά και σε θέματα προσοχής, μεταξύ παιδιών από IVF, ICSI ή φυσική σύλληψη.<sup>[93]</sup>

Όσον αφορά στην ψυχική υγεία και την κοινωνικο-συναισθηματική ανάπτυξη των παιδιών από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα ή ίσως ακόμα καλύτερα συγκριτικά με εκείνα παιδιών από φυσική σύλληψη.[93,94] Κατά τη διάρκεια μιας πενταετούς πολυκεντρικής μελέτης σε δύο Ευρωπαϊκές χώρες, δεν βρέθηκαν διαφορές στην ψυχική υγεία ή την κοινωνικο-συναισθηματική ευεξία μεταξύ των παιδιών από IVF ή ICSI και αυτών από φυσική σύλληψη.[94-98] Επίσης, η ψυχοσυναισθηματική εξέλιξη των παιδιών από ART και εκείνων από φυσική σύλληψη, δε φαίνεται να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα σε αγόρια και κορίτσια σύμφωνα με μελέτες [98,99]. Αναμφίβολα, όμως και στις δύο ομάδες παιδιών (από ART ή από φυσική σύλληψη) τα κορίτσια είναι πιο επιρρεπή σε κατάθλιψη και άγχος, ενώ τα αγόρια σε πιο επιθετική και αντικοινωνική συμπεριφορά.[98-100]

Παρά το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των μελετών[91] τα αποτελέσματα που προέκυψαν δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, σε μία μελέτη βρέθηκε χαμηλότερο IQ score στην ομάδα των παιδιών από ICSI σε σύγκριση με εκείνα από φυσική σύλληψη, ενώ και σε άλλη βρέθηκε χαμηλότερο οπτικο-κινητικό και γλωσσικό επίπεδο στην ομάδα ART συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν συλληφθεί με φυσιολογικό τρόπο. [101,102] Όσον αφορά στην κοινωνικο-συναισθηματική εξέλιξη των παιδιών, τα αποτελέσματα ήταν όμοια μεταξύ των δύο ομάδων και μόνο δύο μελέτες διαπίστωσαν υψηλότερα ποσοστά συμπεριφορικών προβλημάτων στην ομάδα ART. [101,102] Επιπλέον τα παιδιά από ICSI φάνηκε να είναι σε υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση αυτισμού ή διαταραχών που ανήκουν στο φάσμα αυτού, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως.[59-61] Τέλος η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι οι γονείς παιδιών από ART, ειδικά οι μητέρες, τείνουν να είναι περισσότερο προστατευτικοί και συναισθηματικά δοτικοί απέναντι στα παιδιά σε σύγκριση με γονείς παιδιών από φυσική σύλληψη.[101,102] Επιπρόσθετα, έφηβοι από ART βρέθηκε ότι είχαν φυσιολογική ψυχική, συναισθηματική και κοινωνική συμπεριφορά, ενώ η αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης, αγχώδους και εσωστρεφούς συμπεριφοράς καθώς και η επιρρέπεια στον αλκοολισμό που βρέθηκε, σύμφωνα με αναφορές των γονέων και των δασκάλων, δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλη μελέτη.[94]

### ▲ Τελικά τα παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση γίνονται υγιείς ενήλικες?- Έκβαση ενηλίκων από ART

Είναι γεγονός ότι δεν έχουν δημοσιευτεί πολλές μεγάλες μελέτες που να ακολουθούν τα παιδιά που προήλθαν από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην ενήλικη ζωή τους, ώστε να παρακολουθείται η φυσική τους κατάσταση αλλά και η πορεία της υγείας τους γενικότερα, διότι είναι αναμφίβολα δύσκολο να δημιουργηθεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ανθρώπων και αυτό να διατηρηθεί με την πάροδο των χρόνων. Αρκετές παθήσεις των ενηλίκων ιδιαίτερα καρδιαγγειακές, μεταβολικές και αναπνευστικές, είναι πιθανό να έχουν τις ρίζες τους στην πρώιμη παιδική ηλικία, ίσως ακόμη και πριν από τη γέννηση. Τα παιδιά που γεννήθηκαν μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση προβλημάτων υγείας στη μετέπειτα ζωή τους, εν μέρει λόγω των *in vitro* τεχνικών που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία εμβρύων, αλλά και λόγω των συχνότερων περιγεννητικών επιπλοκών, όπως είναι η προωρότητα ή το χαμηλό βάρος γέννησης, τα οποία έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση διαταραχών του μεταβολισμού, ισχαιμικής καρδιοπάθειας και μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας κατά την ενηλικίωση. Μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε στο διεθνές περιοδικό *'Fertility and Sterility'* και συμπεριέλαβε 547 νεαρούς ενήλικες ηλικίας 18-29 ετών από τεχνικές ART και 549 συνομήλικους που είχαν συλληφθεί με φυσιολογικό τρόπο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενήλικες από ART είναι υγιείς, με ποιότητα ζωής, σωματική ανάπτυξη και μορφωτικό επίπεδο συγκρίσιμα με αυτά των συνομήλικων τους, παρά το γεγονός ότι οι μητέρες των ενηλίκων από ART ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα νοσηλείας των παιδιών τους κατά την παιδική ηλικία. [103-105] Σε άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ, στην οποία παρακολουθήθηκε η φυσική κατάσταση ενηλίκων από ART ηλικίας 18-26 ετών συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων (ενήλικες από φυσική σύλληψη), παρατηρήθηκαν τα εξής στην ομάδα από ART: 35% ήταν υπέρβαροι, 10% παχύσαρκοι, 50% καπνιστές, 62% ήταν χρήστες αλκοόλ και >90% είχαν φυσιολογική φυσική δραστηριότητα. Επίσης εμφάνιζαν συχνότερα άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, χωρίς όμως σημαντική στατιστική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων. [103, 107-108]

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **4.1 Υλικό και Μέθοδοι**

#### **Πληθυσμός μελέτης**

Συνολικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 324 νεογνά, 108 εκ των οποίων προήλθαν από Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) και 216 νεογνά από φυσική σύλληψη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε μέσω καταγραφής στοιχείων από το ιστορικό των παιδιών (φάκελος νοσηλείας και κάρτα ασθενούς από το ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης).

#### **Είδος Επιδημιολογικής Έρευνας**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων η οποία πραγματοποιήθηκε κατά το 2017-2018. Καταγράφησαν πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό παιδιών, που γεννήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2001 έως Δεκέμβριος 2017, νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών (ΜΑΦ) της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ και στην Α΄ Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (Α΄ ΜΕΝΝ) του Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία» και παρακολουθήθηκαν στη συνέχεια στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών των αντίστοιχων Μονάδων (ΜΑΦ & Α΄ ΜΕΝΝ).

#### **Νεογνά από ART**

Συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 108 νεογνά τα οποία είχαν συλληφθεί μετά από τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης [62 αγόρια- 46 κορίτσια, 96 πρόωρα (<37 εβδομάδων κύηση)-12 τελειόμηνα νεογνά (>37 εβδομάδες κύηση), 28 από μονήρη κύηση-67 από δίδυμη- 13 από τρίδυμη κύηση] και επελέγησαν τυχαία από το ιατρικό αρχείο, μέσω των νεογνικών ιστορικών της ΜΑΦ Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ και της Α΄ ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου Παιδών “Η Αγία Σοφία”.

#### **Νεογνά από φυσική σύλληψη (Ομάδα μαρτύρων)**

216 νεογνά από φυσική σύλληψη [125 αγόρια-91 κορίτσια, 156 πρόωρα-60 τελειόμηνα νεογνά [180 από μονήρη κύηση-36 από δίδυμη-κανένα από τρίδυμη κύηση] και τα οποία επελέγησαν επίσης κατά τυχαίο τρόπο από το ιατρικό αρχείο, μέσω των νεογνικών ιστορικών των ΜΑΦ Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ και Α΄ ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου Παιδών “Η Αγία Σοφία”, αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων της μελέτης.

#### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση και καταγραφή της νοσηρότητας και της έκβασης νεογνών τα οποία προέρχονται από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

### ✚ *Ερευνητικά Ερωτήματα-Επιμέρους στόχοι:*

- Σύγκριση της συχνότητας συγγενών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών, προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης, ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης και νεογνικών επιπλοκών (RDS, NEK, λοιμώξεις, IVH, ROP, κ.ά.) μεταξύ νεογνών που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση και νεογνών φυσιολογικής σύλληψης.
- Διερεύνηση της ηπατικής, νεφρικής και οστικής λειτουργίας νεογνών και βρεφών που προέρχονται από εξωσωματική γονιμοποίηση
- Διερεύνηση της θυρεοειδικής λειτουργίας των παιδιών αυτών
- Παρακολούθηση της σωματικής τους αύξησης-Σωματομετρικών (βάρος, ύψος, περίμετρος κεφαλής, BMI) και ρυθμού αύξησης
- Παρακολούθηση της νευροαναπτυξιακής τους εξέλιξης-Καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών νευρολογικών διαταραχών π.χ. Εγκεφαλική παράλυση

### ✚ *Υλικό-Καταγραφή δεδομένων*

Πραγματοποιήθηκε αναδρομικά, η καταγραφή πληροφοριών από το ιατρικό ιστορικό των παιδιών, κατά τη νοσηλεία τους και κατά την παρακολούθησή τους στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης των Μονάδων νεογνών. Συμπληρώθηκαν στη φόρμα καταγραφής τα εξής στοιχεία:

#### **Μητέρα:**

- Τεχνική Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ή φυσική σύλληψη
- Ηλικία μητέρας
- Νοσηρότητα μητέρας/επιπλοκές κατά την κύηση (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, θυρεοειδοπάθεια, λοίμωξη, χοριοαμνιονίτιδα, αιμορραγία, θρομβοφιλία, λήψη κορτικοστεροειδών, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, χρήση ναρκωτικών ή άλλων ουσιών)
- Αριθμός κημάτων (απλή, δίδυμη, τρίδυμη/+ κύηση)
- Είδος τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή)

#### **Νεογνό:**

- Φύλο
- Ηλικία κύησης
- Βάρος γέννησης
- Μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA) σύμφωνα με την εκατοστιαία θέση του βάρους γέννησης στις καμπύλες Fenton
- Γενετικές/ χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες
- Νεογνική νοσηρότητα (ΣΑΔ, λοιμώξεις, ROP, IVH κ.ά.)
- Θυρεοειδική λειτουργία. Μετρήθηκαν με ανοσοφθοριομετρική μέθοδο τα επίπεδα TSH κάρτας Guthrie την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής σε όλα τα νεογνά της μελέτης (χρήση συστήματος Autodelfia, Perkin Elmer). Επιπλέον, προσδιορίστηκαν με ηλεκτροχημειοφωταύγεια (αναλυτής Elecsys, Roche) τα επίπεδα TSH και FT4 ορού στα νεογνά με παθολογική κάρτα Guthrie (TSH>8 μIU/mL) ή κλινική υποψία υποθυρεοειδισμού, καθώς και σε όλα τα πρόωρα την 2<sup>η</sup>-4<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής. Συγκρίθηκαν οι ποσοτικές μεταβλητές μεταξύ των



ομάδων με t-test ή Mann-Whitney, οι ποιοτικές με  $\chi^2$  και εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση.

- Ηπατική-νεφρική και οστική λειτουργία (ουρία, κρεατινίνη, U/S NOK, τρανσαμινάσες, ασβέστιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση) κατά την έξοδό τους από τη Μονάδα
- Αύξηση-ρυθμός αύξησης σε ηλικία 3,6,9 και 12 μηνών
- Δείκτης μάζας σώματος (BMI) σε ηλικία 3,6,9 και 12 μηνών
- Νευροαναπτυξιακή και ψυχοκινητική εξέλιξη έως το τέλος του 1<sup>ου</sup> χρόνου ζωής, όπως αυτή κατεγράφη κατά την παρακολούθησή τους στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών της Μονάδας (follow-up)

## 4.2 Ηθικά ζητήματα

Η επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παιδών ‘Η Αγία Σοφία’, ενέκρινε τη μελέτη και την αναδρομική συγκέντρωση πληροφοριών από τους ιατρικούς φακέλους.

## 4.3 Στατιστική Ανάλυση

Αναφορικά με τη στατιστική ανάλυση που ακολουθεί, οι ποσοτικές μεταβλητές αναφέρονται με βάση τη μέση τους τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean $\pm$ sd) ή με τη διάμεση τιμή (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) αν δεν ισχύει η υπόθεση της κανονικότητας, ενώ για τις ποιοτικές παρουσιάζονται οι αντίστοιχες συχνότητες /ποσοστά.

Έγινε χρήση του στατιστικού ελέγχου Shapiro-Wilk για τον έλεγχο της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών. Η ύπαρξη κανονικότητας επιβεβαιώθηκε ή απορρίφθηκε και από την οπτική επισκόπηση των αντίστοιχων ιστογραμμάτων, normal Q-Q plots και box-plots των μεταβλητών. Πραγματοποιήθηκαν επίσης οι κατάλληλοι στατιστικοί έλεγχοι (t-test ή Mann-Whitney,  $\chi^2$ , πολυπαραγοντική ανάλυση) για τη διερεύνηση τυχόν διαφορών μεταξύ IVF και φυσικής σύλληψης αναφορικά με τις υπό εξέταση μεταβλητές, ορίζοντας το επίπεδο σημαντικότητας στο 0.05. Σε όσες περιπτώσεις κρίθηκε αναγκαίο, έγινε χρήση exact tests ή/και monte-carlo simulation.

Για την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS 22.0.

## 4.4 Αποτελέσματα

Στη μελέτη περιλήφθησαν 324 νεογνά, εκ των οποίων 108 (33.3%) από εξωσωματική (IVF) και 216 (66.7%) από φυσική σύλληψη. Από τα νεογνά της μελέτης 252 (77.8%) ήταν πρόωρα/οριακά πρόωρα (<37 εβδομάδων) και 72 (22.2%) τελειόμηνα (37+0/7 έως 41+6/7 εβδομάδες). Η διαφοροποίηση ορισμένων περιγραφικών χαρακτηριστικών, στις δύο ομάδες (φυσιολογική-IVF σύλληψη) παρουσιάζεται παρακάτω.

Δεν διέφερε το φύλο των νεογνών μεταξύ των ομάδων, ωστόσο η ομάδα των IVF περιελάμβανε **υψηλότερο ποσοστό πρόωρων νεογνών**, 88.9% (μέση ΗΚ: 32.79 εβδομάδες) έναντι 72.2% (μέση ΗΚ: 34.93 εβδομάδες) της ομάδας ελέγχου (νεογνά από φυσική σύλληψη,  $p=0.001$ ), **νεογνά με χαμηλότερο βάρος γέννησης** συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p<0.001$ ), καθώς και **υψηλότερο ποσοστό SGA νεογνών** (μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών) 31.5% έναντι 15.3% της ομάδας ελέγχου ( $p=0.001$ ). Επίσης η ομάδα των IVF είχε **περισσότερα νεογνά από πολύδυμες**

κνήσεις -δίδυμες και τρίδυμες- συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p<0.001$ ) καθώς και υψηλότερα ποσοστά καισαρικών τομών έναντι φυσιολογικών τοκετών ( $p<0.001$ ). (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά νεογνών της μελέτης

Χαρακτηριστικά		IVF N (%)	ΦΣ N (%)	p-value
<b>ΦΥΛΟ</b>	<i>Αγόρι</i>	62 (57.4)	125 (57.9)	0.937
	<i>Κορίτσι</i>	46 (42.6)	91 (42.1)	
<b>ΗΚ</b>	<i>Πρόωρο/οριακά Πρόωρο</i>	96 (88.9)	156 (72.2)	0.001
	<i>Τελειόμηνο</i>	12 (11.1)	60 (27.8)	
<b>SGA</b>	<i>Συνολικά</i>	34 (31.5)	33 (15.3)	0.001
<b>ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ</b>	<i>XBΓ 1500-2500γρ</i>	61 (56.5)	118 (54.6)	<0.001
	<i>ΠΧΒΓ 1000-1500γρ</i>	20 (18.5)	14 (6.5)	
	<i>ΕΧΒΓ&lt;1000γρ</i>	12 (11.1)	4 (1.9)	
	<i>&gt;2500γρ</i>	15 (13.9)	80 (37)	
<b>ΚΥΗΣΗ</b>	<i>Μονήρης</i>	28 (25.9)	180 (83.3)	<0.001
	<i>Δίδυμη</i>	67 (62)	36 (16.7)	
	<i>Τρίδυμη</i>	13 (12)	0	
<b>ΤΟΚΕΤΟΣ</b>	<i>Φυσιολογικός</i>	3 (2.8)	55 (25.5)	<0.001
	<i>Καισαρική τομή</i>	105 (97.2)	161 (74.5)	

▲ Οι μητέρες των IVF νεογνών, παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ποσοστά **Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης** ( $p<0.001$ ), **αιμορραγίας** κατά τη διάρκεια της κύησης ( $p=0.018$ ) και **χορήγησης κορτικοστεροειδών προγεννητικά** ( $p<0.001$ ) έναντι της ομάδας των μαρτύρων. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τους παράγοντες Αρτηριακή Υπέρταση/ Προεκλαμψία, Θυρεοειδοπάθεια, Λοιμώξεις/ Χοριοαμνιονίτιδα, Θρομβοφιλία, ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (IUGR), κάπνισμα (υψηλότερο ποσοστό γυναικών στην ομάδα μαρτύρων κάπνιζε αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική), ενώ μηδενικός ήταν ο αριθμός των γυναικών και στις 2 ομάδες που κατανάλωναν αλκοόλ ή έκαναν χρήση ουσιών. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Μαιευτικές επιπλοκές

		IVF N (%)	ΦΣ N (%)	p-value
ΣΔ Ι	Όχι	108 (100)	216 (100)	-
	Ναι	0	0	
ΣΔ ΙΙ	Όχι	108 (100)	216 (100)	-
	Ναι	0	0	
ΣΔ Κύησης	Όχι	88 (81.5)	207 (95.8)	<0.001
	Ναι	<b>20 (18.5)</b>	9 (4.2)	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	86 (79.6)	187 (86.6)	0.145
	Ναι	22 (20.4)	29 (13.4)	
Είδος θυρεοειδ.	Υποθυρεοειδισμός	21 (95.5)	27 (93.1)	0.999
	Υπερθυρεοειδισμός	1 (4.5)	2 (6.9)	
ΑΥ/Προεκλαμψία Εκλαμψία	Όχι	97 (89.8)	205 (94.9)	0.102
	Ναι	11 (10.2)	11 (5.1)	
Λοίμωξη	Όχι	107 (99.1)	211 (97.7)	0.668
	Ναι	1 (0.9)	5 (2.3)	
Χοριοαμνιονίτιδα	Όχι	107 (99.1)	215 (99.5)	0.999
	Ναι	1 (0.9)	1 (0.5)	
Αιμορραγία	Όχι	101 (93.5)	213 (98.6)	0.018
	Ναι	<b>7 (6.5)</b>	3 (1.4)	
Κορτικοειδή	Όχι	17 (15.7)	117 (54.2)	<0.001
	Ναι	<b>87 (80.6)</b>	96 (44.4)	
Θρομβοφιλία/ Αντιπηκτικά	Όχι	103 (95.4)	210 (97.2)	0.516
	Ναι	5 (4.6)	6 (2.8)	
IUGR	Όχι	102 (94.4)	204 (94.4)	0.999
	Ναι	6 (5.6)	12 (5.6)	

### I. Συγγενείς ανωμαλίες νεογνών της μελέτης

Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ήταν τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών στην IVF ομάδα νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά που προήλθαν από φυσική σύλληψη. Πιο συγκεκριμένα συγγενείς ανωμαλίες διαπιστώθηκαν σε 74 IVF νεογνά (68.5%) συγκριτικά με 60 νεογνά (27.8%) της ομάδας των μαρτύρων ( $p < 0.001$ ) και περιελάμβαναν συγγενείς καρδιοπάθειες, υποσπαδία, κρυσορχία, αιμαγγειώματα ήπατος, σχιστίες (χειλο-υπερωϊοσχιστία), μετωπιαία ηθμοειδοκήλη, ατρησία ρινικών χοανών, μικρογναθία και οστικά ελλείμματα κρανίου. (Πίνακας 6 & 7)

### II. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες νεογνών της μελέτης

Στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ήταν επίσης το ποσοστό χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην IVF ομάδα νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες διαπιστώθηκαν σε 3 IVF νεογνά (2.8%) συγκριτικά με μηδενικό αριθμό νεογνών στην ομάδα μαρτύρων ( $p = 0.036$ ) και περιελάμβαναν δύο νεογνά με τρισωμία 21 και ένα με έλλειψη στο Y χρωμόσωμα. (Πίνακας 6)

**Πίνακας 6.** Συγγενείς-Χρωμοσωμικές ανωμαλίες νεογνών της μελέτης

		<b>IVF</b>	<b>ΦΣ</b>	<b>p-value</b>
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Συγγενείς ανωμαλίες</b>	<i>Όχι</i>	34 (31.5)	156 (72.2)	<b>&lt;0.001</b>
	<i>Ναι</i>	<b>74 (68.5)</b>	60 (27.8)	
<b>Χρωμοσωμικές ανωμαλίες</b>	<i>Όχι</i>	105 (97.2)	216 (100)	<b>0.036</b>
	<i>Ναι</i>	<b>3 (2.8)</b>	0 (0)	

- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι συγγενείς και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο σύνολο των νεογνών συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για την ηλικία κύησης και το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA).

Ακολουθούν περιγραφικά στοιχεία όσον αφορά στη συχνότητα των διαφόρων συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά της μελέτης (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7.** Συχνότητα συγγενών ανωμαλιών (%) στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (IVF και ΦΣ)

		<b>ΣΥΛΛΗΨΗ</b>	
		<b>IVF</b>	<b>ΦΥΣΙΚΗ</b>
<b>ΥΠΟΣΠΛΑΙΔΙΑΣ</b>	N	5	2
	%	4.6%	0.9 %
<b>ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ</b>	N	3	1
	%	2.8%	0.5%
<b>ΧΕΙΛΕΟΣΧΙΣΤΙΑ</b>	N	2	1
	%	1.9%	0.5%
<b>ΑΤΡΗΣΙΑ ΡΙΝΙΚΩΝ ΧΟΑΝΩΝ</b>	N	1	0
	%	0.9%	0.0%
<b>ΑΙΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ ΗΠΑΤΟΣ</b>	N	1	0
	%	0.9%	0.0%
<b>ΡΑΙΒΟ ΜΕΤΑΤΑΡΣΙΟ</b>	N	1	0
	%	0.9%	0.0%
<b>ΥΠΕΡΩΪΟΣΧΙΣΤΙΑ</b>	N	2	0
	%	1.9%	0.0%
<b>ΜΕΤΩΠΙΑΙΑ ΗΘΟΜΗΛΟΚΗΛΗ</b>	N	1	0
	%	0.9%	0.0%
<b>ΜΙΚΡΟΓΝΑΘΙΑ</b>	N	0	1
	%	0.0%	0.5%
<b>ΟΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΡΑΝΙΟΥ</b>	N	0	1
	%	0.0%	0.5%
<b>ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ</b>	N	58	54
	%	53.7%	25%

### III. Συγγενείς καρδιοπάθειες νεογνών της μελέτης

Υψηλότερα ήταν τα ποσοστά συγγενούς καρδιοπάθειας στην IVF ομάδα νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά που προήλθαν από φυσική σύλληψη. Συγγενής καρδιοπάθεια διαπιστώθηκε σε 58 IVF νεογνά (53.7%) συγκριτικά με 54 (25%) νεογνά της ομάδας μαρτύρων ( $p=0.01$ ). (Πίνακας 8)

Πίνακας 8. Συγγενείς καρδιοπάθειες νεογνών της μελέτης

	IVF N (%)	ΦΣ N (%)	p-value
Συνολικά	58 (53.7)	54 (25)	0.01
Πρόωρα νεογνά	55 (50.9)	40 (18.5)	0.01
Τελειόμηνα νεογνά	3 (2.8)	14 (6.5)	0.01

Ακολουθούν περιγραφικά στοιχεία όσον αφορά στη συχνότητα των διαφόρων μορφών συγγενούς καρδιοπάθειας στα νεογνά της μελέτης (Πίνακας 9). Παρουσιάζεται η συχνότητα συγγενών των καρδιοπαθειών, ανάλογα με το είδος τους, συνολικά στα IVF νεογνά και στους μάρτυρες, καθώς και ξεχωριστά σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Στην ομάδα IVF παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, ανοιχτού βοτάλειου πόρου, περιφερικής στένωσης πνευμονικών αγγείων, μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, κοινού αρτηριακού κορμού και τετραλογίας Fallot. Ανάλογα με την καρδιοπάθεια και το βαθμό σοβαρότητάς της τα νεογνά ακολούθησαν την απαιτούμενη αγωγή (απλή παρακολούθηση, φαρμακευτική αγωγή, χειρουργείο ή τοποθέτηση βηματοδότη).

**Πίνακας 9.** Συχνότητα καρδιοπάθειας (%) ανάλογα με το είδος στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (IVF και Controls) και ξεχωριστά στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά αναλόγως του τρόπου σύλληψης

	IVF Total (N)	Control Total (N)	Πρόωρα IVF (N)	Πρόωρα Control (N)	Τελειόμηνα IVF (N)	Τελειόμηνα Control (N)
Ανοιχτό ωοειδές τρήμα (PFO)	23.1% (25)	17.1% (37)	20.4% (22)	13% (28)	2.8% (3)	4.2% (9)
Ανοιχτός βοτάλειος (PDA)	25% (27)	4.2% (9)	25% (27)	3.7% (8)	0% (0)	0.5% (1)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	5.5% (6)	0% (0)	4.6% (5)	0% (0)	0.9% (1)	0% (0)
Περιφ. Στένωση πνευμονικής	3.7% (4)	0.5% (1)	2.8% (3)	0% (0)	0.9% (1)	0.5% (1)
Ήπια ανεπάρκεια τριγλώχινας	0.9% (1)	0.9% (2)	0.9% (1)	0% (0)	0% (0)	0.9% (2)
Κοινός αρτηριακός κορμός	1.9% (2)	0% (0)	1.9% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Τετραλογία Fallot	0.9% (1)	0% (0)	0.9% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0% (0)
Στένωση ισθμού αορτής	0% (0)	0.9% (2)	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0.5% (1)
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0% (0)
Μέτρια στένωση αορτικής βαλβίδας	0% (0)	0.5% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0.5% (1)

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε τις συχνότητες των συγγενών καρδιοπαθειών επί του συνόλου των IVF νεογνών και των νεογνών από φυσική σύλληψη καθώς και τις συχνότητες των συγγενών καρδιοπαθειών ξεχωριστά για τα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά των δύο ομάδων. Ορισμένα από τα νεογνά της μελέτης είχαν περισσότερες από μία μορφές συγγενούς καρδιοπάθειας

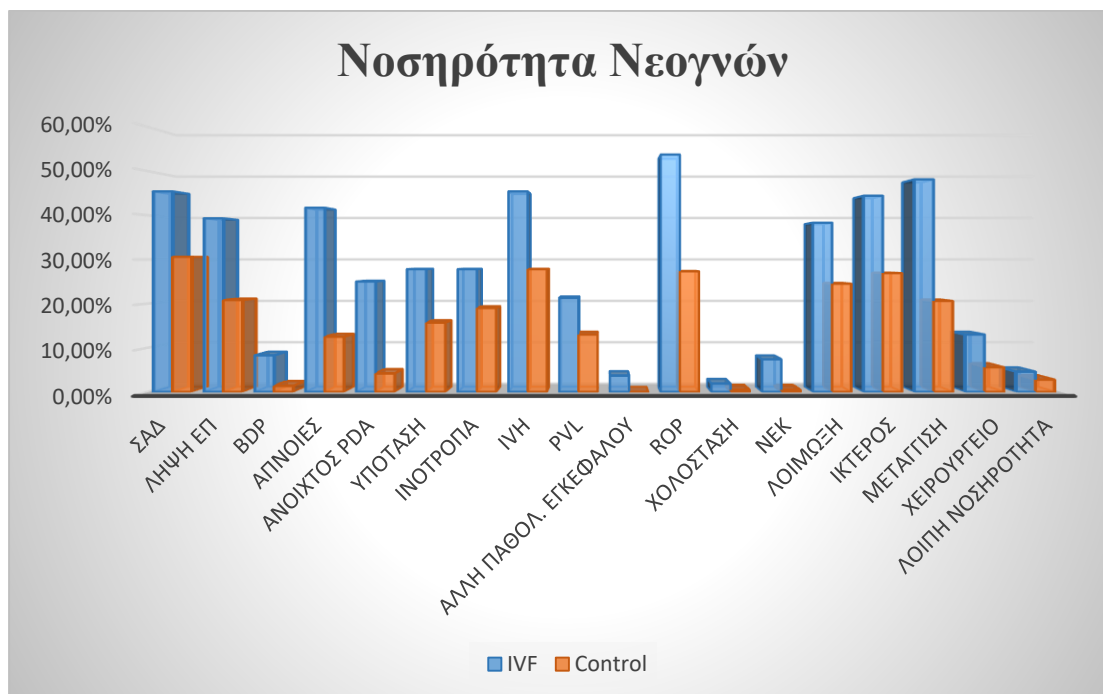
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι συγγενείς καρδιοπάθειες τόσο στο σύνολο των νεογνών όσο και ξεχωριστά στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά της μελέτης, συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για την ηλικία κύησης και το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA).

#### IV. Νοσηρότητα νεογνών της μελέτης

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης ως προς τη νεογνική νοσηρότητα, μεταξύ των IVF νεογνών και των μαρτύρων συνολικά, αλλά και ξεχωριστά για τα πρόωρα/οριακά πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά. Παρατίθενται σχετικά ποσοστά, p-values και OR (95% CI) όπου αυτό είναι δυνατό. Σε όλες τις περιπτώσεις, ως reference category είναι η φυσική σύλληψη (Πίνακες 10 και 11). Η επιμέρους νεογνική νοσηρότητα παρουσιάζεται στα Γραφήματα 1 και 2.

- ❖ **Η νοσηρότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα των IVF** νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, καθώς και ξεχωριστά στην ομάδα των πρόωρων νεογνών. Συγκεκριμένα στην IVF ομάδα νεογνών διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠ), βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, απνοιών, ανοιχτού βοτάλειου πόρου, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, άλλης εγκεφαλικής πάθησης, υπότασης, αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK), λοίμωξης, ίκτερου, μεταγγίσεων και χειρουργείων (λόγω ειλεοστομίας, ρήξης εντέρου, βουβωνοκήλης, εγκεφαλοκήλης κ.ά) συγκριτικά με νεογνά από φυσική σύλληψη.

**Γράφημα 1.** Νοσηρότητα IVF νεογνών και μαρτύρων στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης



**Πίνακας 10.** Νοσηρότητα IVF νεογνών και μαρτύρων στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης

	<b>IVF</b>	<b>Control</b>	<b>p-value</b>	<b>OR (95% CI)</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>		
<b>ΣΑΔ</b>	<b>49 (45.4)</b>	66 (30.6)	<b>0.009</b>	1.888 (1.172-3.041)
<b>ΛΗΨΗ ΕΠ</b>	<b>42 (39.3)</b>	45 (20.8)	<b>&lt;0.001</b>	2.455 (1.477-4.082)
<b>BPD</b>	<b>9 (8.3)</b>	3 (1.4)	<b>0.003</b>	6.455 (1.710-20.361)
<b>ΑΠΝΟΙΕΣ</b>	<b>45 (41.7)</b>	27 (12.5)	<b>&lt;0.01</b>	5.000 (2.868-8.717)
<b>ΑΝΟΙΧΤΟΣ PDA</b>	<b>27 (25)</b>	9 (4.2)	<b>&lt;0.001</b>	7.667 (3.455-17.010)
<b>ΥΠΟΤΑΣΗ</b>	<b>30 (27.8)</b>	34 (15.7)	<b>0.01</b>	2.059 (1.178-3.597)
<b>ΙΝΟΤΡΟΠΑ</b>	<b>30 (27.8)</b>	41 (19)	0.071	1.642 (0.955-2.821)
<b>IVH</b>	<b>49 (45.4)</b>	60 (27.8)	<b>0.002</b>	2.159 (1.334-3.496)
<b>PVL</b>	<b>23 (21.3)</b>	28 (13)	0.074	1.817 (0.989-3.338)
<b>ΑΛΛΗ ΠΑΘΗΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ <sup>1</sup></b>	<b>4 (3.7)</b>	0 (0)	<b>0.012</b>	5.398 (1.240-20.425)
<b>ROP</b>	<b>58 (53.7)</b>	59 (27.3)	<b>&lt;0.001</b>	3.087 (1.906-5.000)
<b>ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ</b>	<b>2 (1.9)</b>	1 (0.5)	0.259	4.057 (0.364-35.243)
<b>NEK</b>	<b>8 (7.4)</b>	1 (0.5)	<b>0.001</b>	17.200 (2.122-139.388)
<b>ΛΟΙΜΩΞΗ</b>	<b>41 (38.3)</b>	53 (24.5)	<b>0.01</b>	1.911 (1.163-3.143)
<b>ΙΚΤΕΡΟΣ</b>	<b>48 (44.4)</b>	58 (26.9)	<b>0.002</b>	2.179 (1.343-3.537)
<b>ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ</b>	<b>52 (48.1)</b>	44 (20.6)	<b>&lt;0.001</b>	3.588 (2.171-5.929)
<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ <sup>2</sup></b>	<b>14 (13)</b>	12 (5.6)	<b>0.029</b>	1.811(1.081-3.034)
<b>ΛΟΙΠΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ <sup>3</sup></b>	<b>4 (3.7)</b>	6 (2.8)	0.516	0.766(0.324-1.812)

1. Καλοήθης διεύρυνση πλάγιων κοιλιών, Μεθαιμορραγικός υδροκέφαλος, Διάχυτη περικοιλιακή οζώδης ετεροτοπία
2. Λόγω ειλεοστομίας, βουβωνοκήλης, ρήξης εντέρου, ατρησίας 12λου/οισοφάγου, δακτυλιοειδούς παγκρέατος, συμφυτικού ειλεού, εγκεφαλοκήλης, NEK, ρήξης σπληνός, διαφραγματοκήλης, πυλωρικής στένωσης, γαστροσχισής, εξώμφαλου, τραχειοοισοφαγικού συριγγίου
3. Νεογνικοί σπασμοί, νεογνική ηπατίτιδα, αλλεργία στο γάλα αγελάδας, σύνδρομο υπερεκπληξίας, επιδερμολυτική ιχθύαση, πνευμονική υπέρταση

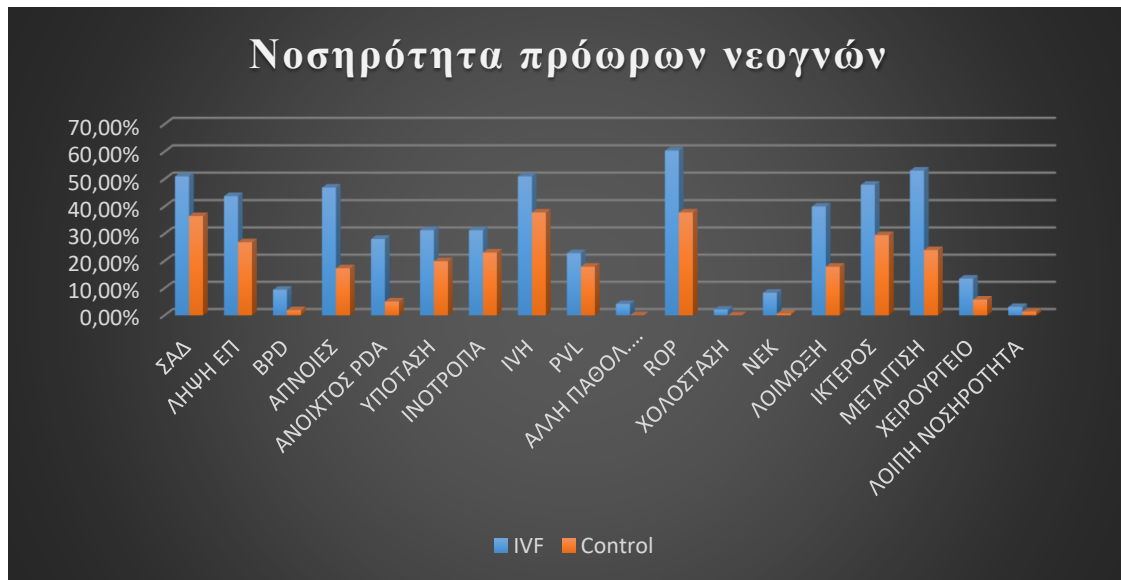


**Πίνακας 11.** Νοσηρότητα IVF νεογνών και μαρτύρων σε πρόωρα & τελειόμηνα νεογνά

	<b>Πρόωρα IVF (N)</b>	<b>Πρόωρα Control (N)</b>	<b>p-value</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>Τελειόμηνα IVF (N)</b>	<b>Τελειόμηνα Control (N)</b>	<b>p-value</b>
ΣΑΔ	<b>45.4%</b> (49)	26.4% (57)	<b>0.024</b>	1.811 (1.081-3.034)	0% (0)	4.2% (9)	0.340
ΛΗΨΗ ΕΠ	<b>38.9%</b> (42)	19.4% (42)	<b>0.006</b>	2.111 (1.235-3.610)	0% (0)	1.4% (3)	0.999
BPD	<b>8.3%</b> (9)	1.4% (3)	<b>0.007</b>	5.276 (1.391-18.006)	0% (0)	0% (0)	-
ΑΠΝΟΙΕΣ	<b>41.7%</b> (45)	12.5% (27)	<b>&lt;0.01</b>	5.000 (2.868-8.717)	0% (0)	0% (0)	-
ΑΝΟΙΧΤΟΣ PDA	<b>25%</b> (27)	3.7% (8)	<b>&lt;0.001</b>	7.239 (3.128-16.753)	0% (0)	0.5% (1)	0.999
ΥΠΟΤΑΣΗ	<b>27.8%</b> (30)	14.4% (31)	<b>0.041</b>	1.833 (1.022-3.286)	0% (0)	1.4% (3)	0.999
ΙΝΟΤΡΟΠΑ	<b>27.8%</b> (30)	16.7% (36)	0.152	1.515 (0.857-2.679)	0% (0)	2.3% (5)	0.582
IVH	<b>45.4%</b> (49)	27.3% (59)	<b>0.039</b>	1.714 (1.025-2.868)	0% (0)	0.5% (1)	0.999
PVL	<b>20.4%</b> (22)	13% (28)	0.337	1.359 (0.726-2.545)	<b>0.9%</b> <b>(1)</b>	0% (0)	0.167
ΑΛΛΗ ΠΑΘΗΣΗ ΕΓΚΕΦ.	<b>3.7%</b> (4)	0% (0)	<b>0.02</b>	5.398 (1.240-20.425)	0% (0)	0% (0)	-
ROP	<b>53.7%</b> (58)	27.3% (59)	<b>&lt;0.001</b>	2.509 (1.490-4.227)	0% (0)	0% (0)	-
ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ	<b>1.9%</b> (2)	0% (0)	0.144	4.057 (0.364-35.243)	0% (0)	0.5% (1)	0.999
NEK	<b>7.4%</b> (8)	0.5% (1)	<b>0.002</b>	14.091 (1.734-114.524)	0% (0)	0% (0)	-
ΛΟΙΜΩΣΗ	<b>35.2%</b> (38)	13% (28)	<b>&lt;0.001</b>	3.048 (1.707-5.440)	2.8% (3)	11.6% (25)	0.346
ΙΚΤΕΡΟΣ	<b>42.6%</b> (46)	21.3% (46)	<b>0.003</b>	2.200 (1.298-3.730)	20.4% (22)	5.6% (12)	0.790
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ	<b>47.2%</b> (51)	17.1% (37)	<b>&lt;0.001</b>	3.584(2.077-6.182)	0.9% (1)	3.2% (7)	0.999
ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ	<b>12%</b> (13)	4.2% (9)	<b>0.029</b>	1.811(1.081-3.034)	0.9% (1)	1.4% (3)	<b>0.029</b>
ΛΟΙΠΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	<b>2.8%</b> (3)	0.9% (2)	0.516	0.766(0.324-1.812)	0.9% (1)	1.9% (4)	0.516

- Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε τις επιμέρους συχνότητες της νοσηρότητας, επί του συνόλου των πρόωρων IVF νεογνών συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά από φυσική σύλληψη και τις συχνότητες νοσηρότητας μεταξύ των τελειόμηνων νεογνών των δύο ομάδων της μελέτης.

**Γράφημα 2.** Νοσηρότητα πρόωρων IVF νεογνών και μαρτύρων



- Η συσχέτιση της νεογνικής νοσηρότητας με την IVF σύλληψη δεν ήταν ανεξάρτητη. Όταν μελετήθηκε με πολυπαραγοντική ανάλυση η επίδραση της ηλικίας κύησης, μόνη της ή σε συνδυασμό με την παράμετρο SGA, στη νεογνική νοσηρότητα, φάνηκε ότι η προωρότητα είναι ο ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νοσηρότητας, ανεξάρτητα από τον τρόπο σύλληψης. Η παράμετρος SGA (μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης) δεν είχε σημαντική επίδραση στη νεογνική νοσηρότητα στον πληθυσμό της μελέτης.

## V. Θυρεοειδική λειτουργία νεογνών της μελέτης

Μετρήθηκαν με ανοσοφθοριομετρική μέθοδο τα επίπεδα TSH κάρτας Guthrie την 1<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής σε όλα τα νεογνά της μελέτης (χρήση συστήματος Autodelphia, Perkin Elmer). Επιπλέον, προσδιορίστηκαν με ηλεκτροχημειοφωταύγεια (αναλυτής Elecsys, Roche) τα επίπεδα TSH και FT4 ορού στα νεογνά με παθολογική κάρτα Guthrie (TSH>8 μIU/mL) ή κλινική υποψία υποθυρεοειδισμού, καθώς και σε όλα τα πρόωρα την 2<sup>η</sup>-4<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής. Συγκρίθηκαν οι ποσοτικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων με t-test ή Mann-Whitney, οι ποιοτικές με  $\chi^2$  και εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Εφαρμόστηκαν μη παραμετρικοί μέθοδοι και επειδή η κατανομή δεν ήταν κανονική έγινε λογαριθμική μετατροπή των θυρεοειδικών παραμέτρων. Για συγκριτικούς λόγους παρατίθενται η διάμεση τιμή (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) ανά περίπτωση.

1. Σύγκριση διάμεσης τιμής των α) TSH κάρτας Guthrie, β) TSH ορού και γ) FT4 ορού μεταξύ των IVF νεογνών και των νεογνών από φυσική σύλληψη στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης:
  - **Η διάμεση τιμή της TSH στην κάρτα Guthrie ήταν υψηλότερη στα IVF νεογνά**, (1.81  $\mu$ IU/ml, IQR:1.94), συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (1.61  $\mu$ IU/ml, IQR: 1.63).
  - **Η διάμεση τιμή της TSH ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη** (4.42  $\mu$ IU/ml, IQR:2.93, ) **στην IVF ομάδα νεογνών** συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (3.33  $\mu$ IU/ml, IQR:2.05) ( $p=0.002$ ) και
  - **Η διάμεση τιμή FT4 ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στα IVF νεογνά** (1,13 ng/dl, IQR:0.78) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (1,29 ng/dl, IQR:0.72) ( $p=0.001$ ).
  
2. Σύγκριση διάμεσης τιμής των α) TSH κάρτας Guthrie, β) TSH ορού και γ) FT4 ορού μεταξύ των IVF νεογνών και μαρτύρων σε α) πρόωρα και β) τελειόμηνα νεογνά:
  - a. Πρόωρα νεογνά
    - **Η διάμεση τιμή της TSH στην κάρτα Guthrie έτεινε να είναι υψηλότερη στα πρόωρα IVF νεογνά** (1.81  $\mu$ IU/ml, IQR: 2.01), συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά από φυσική σύλληψη (1.56  $\mu$ IU/ml, IQR:1.37) ( $p=0.161$ ).
    - **Η διάμεση τιμή της TSH ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στα πρόωρα IVF νεογνά** (4.38  $\mu$ IU/ml, IQR:2.91), συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά από φυσική σύλληψη (3.48  $\mu$ IU/ml, IQR:2.10) ( $p=0.013$ ).
    - **Η διάμεση τιμή FT4 ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στα πρόωρα IVF νεογνά** (1,14 ng/dl, IQR:0.74), συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά από φυσική σύλληψη (1,24 ng/dl, IQR: 0.67) ( $p=0.009$ ).
  
  - b. Τελειόμηνα νεογνά
    - **Δεν διέφερε η διάμεση τιμή της TSH στην κάρτα Guthrie μεταξύ των IVF νεογνών** (1.68  $\mu$ IU/ml, IQR:1.35), και νεογνών από φυσική σύλληψη (1.78  $\mu$ IU/ml, IQR:2.39) ( $p=0.674$ ).
    - **Η διάμεση τιμή της TSH ορού έτεινε να είναι υψηλότερη στα IVF νεογνά** (4.46  $\mu$ IU/ml, IQR:2.86), συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (3.04  $\mu$ IU/ml, IQR: 1.28) ( $p=0.075$ ).
    - **Η διάμεση τιμή της FT4 ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στην IVF ομάδα νεογνών** (1,11 ng/dl, IQR: 0.68), συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (1,36 ng/dl, IQR:0.28) ( $p=0.023$ ).

Συγκρίθηκαν οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας μεταξύ IVF νεογνών και νεογνών από φυσική σύλληψη (Πίνακας 12).

1. Παθολογική κάρτα Guthrie (TSH>8  $\mu$ IU/mL) διαπιστώθηκε σε 2/324 νεογνά.
2. Στα υπόλοιπα 322 νεογνά, τα επίπεδα TSH κάρτας Guthrie ήταν υψηλότερα στην ομάδα IVF συγκριτικά με τα νεογνά από ΦΣ ( $p=0.02$ )
3. Ελαττωμένα επίπεδα FT4 (<0.8 ng/dL), ενδεικτικά **υποθυρεοειδισμού ή υποθυροξιναιμίας προωρότητας**, διαπιστώθηκαν στο 14.8% των IVF νεογνών ενώ σε κανένα νεογνό ΦΣ ( $p<0.001$ ).

4. Αυξημένα επίπεδα TSH ορού (>5  $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ) με φυσιολογική FT4, ενδεικτικά **υπερθυροτροπιναιμίας ή υποκλινικού υποθυρεοειδισμού**, διαπιστώθηκαν στο 39.5% των IVF νεογνών συγκριτικά με 11.3% των νεογνών ΦΣ ( $p<0.001$ ).
5. Θεραπεία υποκατάστασης (T4) χορηγήθηκε σε 12 IVF vs. 2 νεογνά φυσικής σύλληψης ( $p<0.001$ ).

**Πίνακας 12.** Θυρεοειδική λειτουργία IVF νεογνών και νεογνών φυσικής σύλληψης

	IVF νεογνά (N=108)	Φυσιολογικής σύλληψης (N=216)	p-value
<b>↑ TSH κάρτας Guthrie (&gt;8<math>\mu\text{IU}/\text{ml}</math>), N</b>	1	1	n.s.
<b>Επίπεδα TSH κάρτας Guthrie, <math>\mu\text{IU}/\text{ml}</math></b>	2.36 $\pm$ 1.77	1.94 $\pm$ 1.39	0.02
<b>Υποθυρεοειδισμός ή Υποθυροξιναιμία προωρότητας (FT4 ορού &lt;0.8ng/dL), N (%)</b>	12/81 (14.8%)	0/123	< 0.001
<b>Υπερθυροτροπιναιμία ή Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός, N (%) (TSH ορού &gt;5<math>\mu\text{IU}/\text{ml}</math> &amp; FT4 κ.φ.)</b>	32/81 (39.5%)	14/123 (11.3%)	< 0.001
<b>Θεραπεία υποκατάστασης, N</b>	12	2	< 0.001

- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα TSH κάρτας Guthrie στο σύνολο των νεογνών και οι διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας στα πρόωρα συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για την ηλικία κύησης, βάρος γέννησης και το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA).

## VI. Ηπατική-νεφρική-οστική λειτουργία νεογνών της μελέτης

Σε όλα τα νεογνά της μελέτης ελήφθη έλεγχος νεφρικής (ουρία, κρεατινίνη), ηπατικής (τρανσαμινάσες) και οστικής λειτουργίας (Ca, P, ALP) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΑΦ και Α'MENN και συγκρίθηκαν οι τιμές εξόδου από τη Μονάδα των ανωτέρω παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων (νεογνά από IVF και από φυσική σύλληψη), τόσο συνολικά όσο και μεταξύ πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών. Εφαρμόστηκαν μη παραμετρικοί μέθοδοι (ελέγχθηκε η κανονικότητα έπειτα και από log-transformation και δεν επιτεύχθηκε), συνεπώς για συγκριτικούς λόγους παρατίθενται η διάμεση τιμή (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) ανά περίπτωση, όπως προκύπτει από τους επόμενους πίνακες.

**Πίνακας 13.** Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων (Ur, Cr, SGOT, SGPT, Ca, P, ALP) μεταξύ IVF νεογνών και νεογνών φυσικής σύλληψης (ΦΣ) στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά την έξοδο από τη Μονάδα Νεογνών

Νεογνά Total		Median	IQR	p-value
Ur (mg/dl)	IVF	<b>18.00</b>	14.75	<b>0.027</b>
	ΦΣ	12.00	10.00	
Cr (mg/dl)	IVF	0.28	0.34	0.690
	ΦΣ	0.31	0.23	
SGOT (IU/L)	IVF	30.00	18.00	0.056
	ΦΣ	28.00	12.00	
SGPT (IU/L)	IVF	14.00	12.00	0.955
	ΦΣ	15.00	10.00	
Ca (mg/dl)	IVF	9.60	0.60	0.140
	ΦΣ	9.70	0.70	
P (mg/dl)	IVF	6.50	1.40	0.520
	ΦΣ	6.60	1.10	
ALP (IU/L)	IVF	<b>317.00</b>	131.25	<b>&lt;0.001</b>
	ΦΣ	255.00	124.75	

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 12, αρχικά έγινε σύγκριση των διάμεσων τιμών της ουρίας, κρεατινίνης, των τρανσαμινασών, του ασβεστίου, φωσφόρου και της αλκαλικής φωσφατάσης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης συνολικά και προέκυψε στατιστικώς σημαντικά **υψηλότερη διάμεση τιμή ουρίας και αλκαλικής φωσφατάσης στην ομάδα των IVF νεογνών** ( $p=0.027$  και  $p<0.001$ , αντίστοιχα) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη, ενώ για τις υπόλοιπες παραμέτρους δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα ουρίας και αλκαλικής φωσφατάσης συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA), ενώ διαπιστώθηκε μετά από εξομοίωση, πως μόνο η ALP συσχετίζονταν με την ηλικία κύησης των νεογνών, ενώ η ουρία ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία κύησης.

Ακολούθησε η σύγκριση των ανωτέρω βιοχημικών παραμέτρων όπως παρατηρούμε στους πίνακες 14 & 15, ανάμεσα στα **πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά** των δύο ομάδων:

**a. Πρόωρα νεογνά**

- Στατιστικώς σημαντικά **υψηλότερες** βρέθηκαν οι διάμεσες τιμές της **ουρίας** (18.5 mg/dl), **SGOT** (30.5 IU/L) και **αλκαλικής φωσφατάσης** (317 IU/L) των **IVF νεογνών** ( $p=0.021$ ,  $p=0.041$  και  $p<0.001$  αντίστοιχα) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (ουρία: 12 mg/dl, SGOT:28 IU/L, ALP:258.5 IU/L). (Πίνακας 14)
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για το μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (SGA), ενώ διαπιστώθηκε μετά από εξομοίωση, πως μόνο η ALP συσχετίζονταν με την ηλικία κύησης των νεογνών.

b. Τελειόμηνα νεογνά

- Η διάμεση τιμή *φωσφόρου* ήταν **στατιστικώς σημαντικά** ( $p=0.030$ ) **υψηλότερη στα IVF νεογνά** (7.25 mg/dl) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη (6.7 mg/dl). (Πίνακας 15)
- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ο *φώσφορος* συσχετιζόταν ανεξάρτητα με την IVF μετά από προσαρμογή για το μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (SGA), όμως μετά από εξομοίωση, δεν ήταν ανεξάρτητος από την ηλικία κύησης των νεογνών.

Για τις υπόλοιπες βιοχημικές παραμέτρους που ελέγχθησαν δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

**Πίνακας 14.** Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων (Ur, Cr, SGOT, SGPT, Ca, P, ALP) μεταξύ πρόωρων IVF νεογνών και πρόωρων νεογνών φυσικής σύλληψης (ΦΣ)

	Πρόωρα νεογνά	Median	IQR	p-value
Ur (mg/dl)	IVF	<b>18.50</b>	15.50	<b>0.021</b>
	ΦΣ	12.00	10.00	
Cr (mg/dl)	IVF	0.29	0.35	0.508
	ΦΣ	0.31	0.24	
SGOT (IU/L)	IVF	<b>30.50</b>	18.00	<b>0.041</b>
	ΦΣ	28.00	11.75	
SGPT (IU/L)	IVF	14.00	11.00	0.513
	ΦΣ	15.00	9.00	
Ca (mg/dl)	IVF	9.50	0.68	0.066
	ΦΣ	9.70	0.70	
P (mg/dl)	IVF	6.35	1.45	0.309
	ΦΣ	6.50	1.07	
ALP (IU/L)	IVF	<b>317.00</b>	121.75	<b>&lt;0.001</b>
	ΦΣ	258.50	127.25	

**Πίνακας 15.** Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων (Ur, Cr, SGOT, SGPT, Ca, P, ALP) μεταξύ τελειόμηνων IVF νεογνών και τελειόμηνων νεογνών φυσικής σύλληψης (ΦΣ)

	Τελειόμηνα νεογνά	Median	IQR	p-value
Ur (mg/dl)	IVF	12.50	11.25	0.999
	ΦΣ	12.00	8.00	
Cr (mg/dl)	IVF	0.28	0.27	0.621
	ΦΣ	0.31	0.23	
SGOT (IU/L)	IVF	30.00	15.00	0.856
	ΦΣ	29.00	11.75	
SGPT (IU/L)	IVF	17.50	11.50	0.645
	ΦΣ	18.00	14.00	
Ca (mg/dl)	IVF	9.95	0.78	0.145
	ΦΣ	9.80	0.77	
P (mg/dl)	IVF	<b>7.25</b>	0.92	<b>0.030</b>
	ΦΣ	6.70	0.98	
ALP (IU/L)	IVF	314.50	161.25	0.085
	ΦΣ	241.50	117.50	

**VII. Ευρήματα υπερηχογραφήματος σε IVF νεογνά και νεογνά φυσικής σύλληψης στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, καθώς και χωριστά σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά**

Στα πλαίσια της διερεύνησης της νεφρικής λειτουργίας των νεογνών μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα IVF και ομάδα από φυσική σύλληψη) καταγράφησαν τα ευρήματα υπερηχογραφήματος νεφρών (U/S NOK) τα οποία παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 16.** Ευρήματα U/S NOK σε IVF νεογνά και σε νεογνά φυσικής σύλληψης (controls) στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, καθώς και χωριστά σε πρόωρα και σε τελειόμηνα νεογνά

	IVF Total (N)	Control Total (N)	Πρόωρα IVF (N)	Πρόωρα Control (N)	Τελειόμηνα IVF (N)	Τελειόμηνα Control (N)
Χωρίς παθολογικά ευρήματα	81.6% (62)	95.6% (108)	80.8% (59)	95% (96)	18.4% (3)	4.4% (12)
Σοβαρή διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος	3.9% (3)	0.9% (1)	4.1% (3)	1% (1)	0% (0)	0% (0)
Διάταση + διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα	1.3% (1)	0% (0)	1.4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Ήπια διάταση πυελοκαλυκτικού	6.6% (5)	1.8% (2)	6.8% (5)	2% (2)	0% (0)	0% (0)
Νεφρασβέσωση 3 <sup>ου</sup> βαθμού	3.9% (3)	0.9% (1)	4.1% (3)	1% (1)	0% (0)	0% (0)
Αυξημένη ηχογένεια	1.3% (1)	0% (0)	1.4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Πλειοκυστικός νεφρός	1.3% (1)	0% (0)	1.4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Μικρό μέγεθος νεφρού	0% (0)	0.9% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)
Συνολικά	76	113	73	101	3	12

- Διαπιστώνουμε στον ανωτέρω πίνακα ότι από τα υπερηχογραφήματα νεφρών που ήταν καταγεγραμμένα στα νεογνικά ιστορικά και αφορούσαν συνολικά στα 189 από τα 324 νεογνά της μελέτης (76 νεογνά IVF και 113 από φυσική σύλληψη) διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα σε **14 IVF νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα (18.4%)** συγκριτικά με 5 νεογνά πρόωρα (4.4%) στην ομάδα μαρτύρων. Τα παθολογικά ευρήματα ήταν τα εξής: διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα, αυξημένη ηχογένεια νεφρικού παρεγχύματος, πλειοκυστικός νεφρός και νεφρασβέσωση. Ορισμένες εκ των νεφρικών αυτών ανωμαλιών, π.χ. η νεφρασβέσωση, έχουν σχέση με την προωρότητα και την ηλικία κύησης των νεογνών, ενώ αναμφίβολα τα συμπεράσματά μας θα ήταν περισσότερο ισχυρά εάν υπήρχε η δυνατότητα εύρεσης και καταγραφής του απεικονιστικού ελέγχου νεφρών στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

### **VIII. Σωματική αύξηση- νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών της μελέτης**

Στόχος της μελέτης μας αρχικά, ήταν να διερευνηθεί η σωματική και ψυχοκινητική-νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, όλων των νεογνών της μελέτης στις χρονολογικές ηλικίες των 3,6,9,12,18,24 και 36 μηνών, όπως αυτή κατεγράφη κατά την παρακολούθησή τους στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών των Μονάδων. Ωστόσο, λόγω ελλিপών στοιχείων, δεν κατέστη τελικά εφικτή η τακτική και ομοιόμορφη παρακολούθηση όλου του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με το παραπάνω χρονοδιάγραμμα, με αποτέλεσμα να περιοριστούμε στην καταγραφή της παρακολούθησης των νεογνών μέχρι τη χρονολογική ηλικία των 12 μηνών .

- a. Σωματομετρικά στοιχεία (βάρος, ύψος, ΠΚ, BMI) μεταξύ IVF νεογνών και νεογνών από φυσική σύλληψη στη μελέτη.
  - Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, ΠΚ, BMI) μεταξύ των IVF νεογνών και των νεογνών από φυσική σύλληψη στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης και ξεχωριστά στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, κατά την παρακολούθησή τους στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών των Μονάδων στις χρονολογικές ηλικίες 3,6,9 και 12 μηνών
- b. Ψυχοκινητική- νευροαναπτυξιακή εξέλιξη μεταξύ IVF νεογνών και νεογνών από φυσική σύλληψη στη μελέτη.
  - Η παρακολούθηση όλων των νεογνών περιελάμβανε την καταγραφή της ψυχοκινητικής και νευροαναπτυξιακής τους εξέλιξης, τη θεραπεία που ακολουθούσαν καθώς και τον έλεγχο όρασης και ακοής όπου αυτός ήταν απαραίτητος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ψυχοκινητική/νευροαναπτυξιακή εξέλιξη δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές μεταξύ των IVF νεογνών και των νεογνών από φυσική σύλληψη, πρόωρων ή τελειόμηνων.



## Συζήτηση-Συμπεράσματα

Οι ανησυχίες σχετικά με την υγεία και την απώτερη ανάπτυξη και εξέλιξη των παιδιών που προέρχονται από τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, αναμφίβολα παραμένουν υπαρκτές. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει όπως ειπώθηκε και αρχικά, αυξημένο κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών εκδηλώσεων στις ART τεχνικές, συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών διαταραχών (τοξιναιμίας- προεκλαμψίας-εκλαμψίας), σακχαρώδη διαβήτη κύησης, αιμορραγίας κατά την κύηση, προδρομικού πλακούντα ή αποκόλλησης πλακούντα, χοριοαμνιονίτιδας, πρόωρης ρήξης υμένων, πρόωρου τοκετού, πολύδυμων κήσεων, χαμηλού βάρους γέννησης και αυξημένων ποσοστών καισαρικών τομών. Επιπλέον οι τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής έχουν συσχετιστεί με συγγενείς και χρωμοσωμικές διαταραχές, επιγενετικές αλλαγές και διαταραχές αποτύπωσης, διάφορες μορφές καρκίνου, παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. εγκεφαλική παράλυση) καθώς και με απώτερα προβλήματα στη σωματική αύξηση και ψυχοκινητική εξέλιξη των παιδιών αυτών. Επίσης σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία τα παιδιά από εξωσωματική γονιμοποίηση πιθανόν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και άλλων ενδοκρινικών διαταραχών (διαταραχές θυρεοειδούς αδένα/ υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, διαταραχές στο προφίλ των λιπιδίων ορού, σακχαρώδης διαβήτης και διαταραχές άλλων ορμονών όπως DHEAS, LH κατά την εφηβεία κ.ά.) για τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί τόσο οι μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα στις κύσεις από ART, όσο και οι ίδιες οι τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης σε συνδυασμό με το ορμονικό περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται το έμβρυο.

Η μελέτη μας συνέκρινε τις μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές, τη νεογνική νοσηρότητα και την έκβαση των IVF νεογνών έως το τέλος του 1<sup>ου</sup> χρόνου ζωής συγκριτικά με τις αντίστοιχες παραμέτρους νεογνών από φυσική σύλληψη.

Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα των IVF περιείχε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό προώρων, SGA νεογνών (μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών) καθώς και νεογνών με χαμηλότερο βάρος γέννησης, όπως επίσης υψηλότερα ποσοστά πολύδυμων κήσεων και καισαρικών τομών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά στις μαιευτικές επιπλοκές, οι μητέρες της IVF ομάδας, παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ποσοστά Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης, αιμορραγίας κατά την κύηση και χορήγησης κορτικοστεροειδών προγεννητικά, ενώ δε βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την εμφάνιση Αρτηριακής Υπέρτασης, Προεκλαμψίας ή Εκλαμψίας, Θυρεοειδοπάθειας, Λοιμώξεων ή Χοριοαμνιονίτιδας και Θρομβοφιλίας.

Στα IVF νεογνά της μελέτης, διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ποσοστά γενετικών/χρωμοσωμικών ανωμαλιών και συγγενών διαμαρτιών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης/βαθμό προωρότητας, ή το μικρό βάρος γέννησης για τη διάρκεια κύησης (SGA). Οι συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες ήταν οι συγγενείς καρδιοπάθειες (ανοιχτός βοτάλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, περιφερική στένωση πνευμονικών αγγείων, κοινός αρτηριακός κορμός) συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη.

Επίσης τα IVF νεογνά της μελέτης, κατά τη νοσηλεία τους στη Μονάδα, παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), ανάγκη για επιφανειοδραστικό παράγοντα (ΕΠ), βρογχοπνευμονική δυσπλασία, άπνοιες, ανοιχτό βοτάλειο πόρο, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υπόταση, αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK), λοίμωξη, ίκτερο, μεταγγίσεις, χειρουργεία (λόγω ειλεοστομίας, ρήξης εντέρου, βουβωνοκήλης, εγκεφαλοκήλης κ.ά) και άλλα προβλήματα, όπως νεογνικοί σπασμοί συγκριτικά με τα νεογνά που προήλθαν από φυσική σύλληψη.

Ωστόσο, η συσχέτιση της νεογνικής νοσηρότητας με την IVF σύλληψη δεν ήταν ανεξάρτητη. Όταν μελετήθηκε με πολυπαραγοντική ανάλυση η επίδραση της ηλικίας κύησης, μόνη της ή σε συνδυασμό με την παράμετρο SGA, στη νεογνική νοσηρότητα, φάνηκε ότι η προωρότητα είναι ο ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νοσηρότητας, ανεξάρτητα από τον τρόπο σύλληψης. Η παράμετρος SGA (μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό) δεν είχε σημαντική επίδραση στη νεογνική νοσηρότητα στον πληθυσμό της μελέτης μας.

Αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με τη θυρεοειδική λειτουργία των νεογνών. Διαπιστώθηκε ότι νεογνά από IVF έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της θυρεοειδικής τους λειτουργίας, με συχνότερη την υπερθυρεοτροπιναιμία/υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την IVF μετά και από προσαρμογή για την ηλικία κύησης και το μικρό βάρος γέννησης για τη διάρκεια κύησης. Ο θυρεοειδής αδένας διαφοροποιείται νωρίς στο έμβρυο, την 3<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι δυνατόν να επηρεάσει το επιγονιδίωμα του εμβρύου, ιδιαίτερα κατά την προεμφυτευτική και πρώιμη εμβρυική περίοδο, κατά την οποία το έμβρυο συχνά εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα ορμονών της μητέρας. Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης έχουν συσχετιστεί με διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (αύξηση TSH, T4, FT4) παιδιών 3-10 χρονών από IVF [108]. Σε άλλη μελέτη, σε παιδιά 4-14 χρονών από IVF, διαπιστώθηκε αύξηση της TSH, αλλά φυσιολογικά επίπεδα T3 και T4 [109]. Μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί και παρακολουθηθεί η θυρεοειδική λειτουργία νεογνών από IVF σύλληψη.

Η Υπερθυρεοτροπιναιμία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης, SGA, μικρή ηλικία κύησης, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι παρατηρείται συχνότερα σε νεογνά τρίδυμων κυήσεων συγκριτικά με δίδυμες και μονήρεις κυήσεις [111]. Άλλη μελέτη έδειξε αυξημένη συχνότητα συγγενούς υποθυρεοειδισμού σε δίδυμες κυήσεις συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και πολύδυμων κυήσεων [110]. Ο υποθυρεοειδισμός σύμφωνα με άλλες μελέτες προδιαθέτει σε αυξημένη αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία και διαταραχές μεταβολισμού των υδατανθράκων [111] και είναι συχνότερος ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [112]. Πιθανή εξήγηση για τα ανωτέρω είναι οι επιγενετικές αλλοιώσεις και τροποποιήσεις στην έκφραση γονιδίων που μπορεί να συμβαίνουν κατά την προεμφυτευτική περίοδο. [113,114]

Από τη σύγκριση της νεφρικής, ηπατικής και οστικής λειτουργίας μεταξύ των IVF νεογνών και των νεογνών από φυσική σύλληψη, διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ουρίας και αλκαλικής φωσφατάσης στην IVF ομάδα νεογνών συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, και στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ουρίας, SGOT και αλκαλικής φωσφατάσης στα IVF νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με τα πρόωρα

νεογνά από φυσική σύλληψη. Η διάμεση τιμή φωσφόρου επίσης, ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στα τελειόμηνα IVF νεογνά συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά από φυσική σύλληψη. Για τις υπόλοιπες παραμέτρους δε σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Όταν μελετήθηκε με πολυπαραγοντική ανάλυση η επίδραση της ηλικίας κύησης, μόνη της ή σε συνδυασμό με την παράμετρο SGA, στη νεφρική, ηπατική και οστική λειτουργία, φάνηκε ότι η προωρότητα είναι ο ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου όσον αφορά στα επίπεδα της αλκαλική φωσφατάση και του φωσφόρου, ανεξάρτητα από τον τρόπο σύλληψης. Η παράμετρος SGA (μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό) δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών στα νεογνά της μελέτης συνολικά και χωριστά στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά.

Από τη σύγκριση των υπερηχογραφημάτων νεφρών (U/S NOK) στα πλαίσια της διερεύνησης της νεφρικής λειτουργίας των νεογνών μεταξύ των δύο ομάδων, διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα, όπως είναι η διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος, το διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα, η αυξημένη ηχογένεια νεφρικού παρεγχύματος, ο πλειοκυστικός νεφρός και η νεφρασβέστωση, σε περισσότερα IVF νεογνά συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη. Ορισμένες εκ των νεφρικών αυτών ανωμαλιών, π.χ. η νεφρασβέστωση, έχουν σχέση με την προωρότητα και την ηλικία κύησης των νεογνών και αναμφίβολα τα συμπεράσματά μας θα ήταν περισσότερο ισχυρά εάν υπήρχε η δυνατότητα εύρεσης και καταγραφής του απεικονιστικού ελέγχου νεφρών στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Όσον αφορά στην παρακολούθηση των νεογνών της μελέτης (κατά τις χρονολογικές ηλικίες 3,6,9 και 12 μηνών) στο ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης νεογνών των Μονάδων, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη σωματική αύξηση των νεογνών μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο είναι πιθανό τα νεογνά από εξωσωματική γονιμοποίηση να εμφανίσουν ταχεία αύξηση βάρους αργότερα στην παιδική ηλικία, συγκριτικά με νεογνά από φυσική σύλληψη και για αυτό είναι απαραίτητη η μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών αυτών.

Επίσης η ψυχοκινητική και νευροαναπτυξιακή εξέλιξη δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές μεταξύ των νεογνών των δύο ομάδων της μελέτης.

### Συμπερασματικά

1. Μεγαλύτερη είναι η συχνότητα μαιευτικών και περιγεννητικών επιπλοκών, συγγενών/χρωμοσωμικών ανωμαλιών, νεογνικής νοσηρότητας καθώς και διαταραχών θυρεοειδικής λειτουργίας στα νεογνά από εξωσωματική γονιμοποίηση συγκριτικά με τα νεογνά από φυσική σύλληψη.
2. Η συσχέτιση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με συγγενείς/χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τη θυρεοειδική λειτουργία είναι ανεξάρτητη.
3. Με εξαίρεση τις συγγενείς/χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τη θυρεοειδική λειτουργία, η μεγαλύτερη νοσηρότητα των IVF νεογνών συσχετίζεται με την ηλικία κύησης/προωρότητα.
4. Τα ευρήματα της μελέτης μας υπογραμμίζουν την ανάγκη παρακολούθησης των νεογνών από εξωσωματική γονιμοποίηση.

5. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος της υπογονιμότητας και κατά επέκταση των τεχνικών/ θεραπειών που εφαρμόζονται, επί του κινδύνου εμφάνισης όχι μόνο περιγεννητικών επιπλοκών και συγγενών/χρωμοσωμικών ανωμαλιών όσο και απώτερων διαταραχών στην υγεία των IVF παιδιών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adamson G.D, Tabangin ., Macaluso M, et al. The number of babies born globally after treatment with the assisted reproductive technologies (ART). *Fertil Steril*. 2013;100:142
2. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64(6):1-29
3. Abeydeera LR. In vitro production of embryos in swine. *Theriogenology*. 2002;57(1):256–273
4. Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. *Reproduction*. 2002;124(2):81-196
5. Kassebaum N.J., Bertozzi-Villa A, Coggeshall M.S., et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947): 980-1004
6. Creanga A.A, Berg C.J, Ko J.Y, et al. Maternal mortality and morbidity in the United States: where are we now? *J Womens Health*. 2014;23(1):3-9
7. Kilpatrick S.K, Ecker J.L. Severe maternal morbidity: screening and review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):17-22
8. Kilpatrick S.J. Next steps to reduce maternal morbidity and mortality in the USA. *Womens Health*. 2015;11(2):193-199
9. Robert C, Jigal H, Tzu-Bou H, et al. Recent advances in in vitro fertilization. *F1000 Research*. 2017;6:1616
10. Quinn MM, Cakmak H, Letourneau JM, et al. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Hum Reprod*. 2017;32(3):568-74
11. Norma OF. Assessment and treatment for people with fertility problems:NICE guideline. *British Journal of General Practice*. 2014;64(618):50-51
12. Michael HF, Mohamad ES, Julia S, et al. The AUGMENT Treatment: Physician Reported Outcomes of the Initial Global Patient Experience. *J Fertil In Vitro IVF World Reprod Med Genet Stem Cell Biol*. 2015;03:154
13. Barrie A, Homburg R, McDowell G, et al.Examining the efficacy of six published time-lapse imaging embryo selection algorithms to predict implantation to demonstrate the need for the development of specific, in-house morphokinetic selection algorithms. *Fertil Steril*. 2017;107(3): 613-21
14. Mai Q, Hu X, Yang G, et al. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(1):42
15. Siristatidis C, Sergeantanis T, Kanavidis N, et al. «Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis». *Human Reproduction Update*.2013;19(2):105-123
16. Goldrat O, Gervy C, Englert Y, et al.Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod*. 2015;30(9): 2184-9
17. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, et al. «Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60000 cycles». *Human Reproduction Update*.2013;19(5): 433-457
18. 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
19. Yuan A., Zhuangzhuang S, Linan L, et al. Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment:

- Psychological and neurohormonal assessment. *J Assist Reprod Genet.*2013;30(1): 35-41
20. Giovanni Vitale S, Lucia La Rosa V, Petrosino B, et al. The Impact of Lifestyle, Diet, and Psychological Stress on Female Fertility. *Oman Med J.* 2017;32(5):443-444
  21. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2015;64(11):1-25
  22. Adamson GD, Tabangin M, Macaluso M., et al. The number of babies born globally after treatment with the assisted reproductive technologies (ART).*Fertil Steril.*2013;100:42
  23. Sabban H, Zakhari A, Patenaude V, et al. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(1):107-113
  24. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2016;6:35141
  25. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485-503
  26. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406-416
  27. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:149-152
  28. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One.* 2014;9(1):80398
  29. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod.* 2003; 18(11):2478-2484
  30. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):485-503
  31. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, et al. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):863-871
  32. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1703-1708
  33. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli AC, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril.* 2016;105(3):590-598
  34. Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, et al. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod.* 2015;30(6):1473-80
  35. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:64-69

36. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:87-104
37. Talaulikar VS. In Vitro Fertilisation: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.2012;67(9):566-583
38. Feuer L, Camarano P.F. ART and health: clinical outcomes and insights on molecular mechanisms from rodent studies. *Basic science of reproductive medicine*. 2013;19(4):189-204
39. Kallen B, Finnström O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(3):162-169
40. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005;20(2):413-419
41. 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
42. Tararbit K, Lelong N, Thieulin AC, et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod*. 2013;28(2):367-374
43. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366 (19):1803-1813
44. Levi Setti PE, Muioli M, Smeraldi A, et al. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(6):711-717
45. Tandulwadkar S, Lodha P, Kharb V. Congenital malformations and assisted reproductive technique: Where is assisted reproductive technique taking us? *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(3): 244-247
46. Uyar A, Seli E. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*.2014;26(3):210-221.
47. Halliday J, Oke K, Breheny S, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):526–528
48. Strawn EY, Bick D, Swanson A. Is it the patient or the IVF? Beckwith-Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions. *Fertil Steril*. 2010;94(2): 751-752
49. Van Montfoort AP, Hanssen LL, Sutter P, et al. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update*.2012;18(2):171-197
50. Asli U, Emre S. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014; 26(3): 210-221
51. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, et al. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):350-9
52. Maymon R, Shulman A. A Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1081-5
53. Balayla J, Sheehy O, Fraser WD, et al. Neurodevelopmental outcomes after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol*. 2017;129(2):265-272

54. 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
55. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, et al. 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.* 2003;79(3):512-516
56. Zhu JL, Hvidtjørn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod.* 2010;25(12):3142-3145
57. Matson JL., Matheis M., Burns CO, et al. Examining cross-cultural differences in autism spectrum disorder: A multinational comparison from Greece, Italy, Japan, Poland, and the United States. *Eur Psychiatry.* 2017;42:70-76
58. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2016;65(3):1-23
59. Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LAJ, et al. Matched follow-up study of 5–8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life. *Hum Reprod.* 2007;22(12): 3098-3107
60. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod.* 2015; 30(2):454-465
61. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Comm Health.* 2011;65(6):497-502
62. 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
63. Jenkins TG, Aston KI, Pflueger C, et al. Age associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. *PLOS Genet.* 2014;10(7)
64. Lyall K, Baker A, Hertz-Picciotto I, et al. Infertility and Its Treatments in Association with Autism Spectrum Disorders: A Review and Results from the CHARGE Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(8): 3715-3734
65. Hammarberg K, Kirkman M. Infertility in resource-constrained settings: moving towards amelioration. *Fertility & Sterility.* 2013;26(2):189-95
66. Sakka D, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, et al. Euthyroid Hyperthyrotropinemia in Children Born after in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 1338-1341
67. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2791-8
68. Belva F, Roelants M, Painter R, et al. Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod.* 2012; 27(4):1156-61
69. Kosteria I, Tsangaris G, Gkourogianni A, et al. Proteomics of Children Born After Intracytoplasmic Sperm Injection Reveal Indices of an Adverse Cardiometabolic Profile. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):288-301
70. Harlev A, Wainstock T, Walfisch A, et al. Long term endocrine disorders in children following assisted reproductive technology (ART) among children born after in-vitro fertilization (IVF) and ovulation induction (OI) as compared with spontaneous. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017;216(1):349



71. Chen M, Wu L, Zhao J, et al. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes*.2014;63(10):3189-98
72. Guo XY, Liu XM, Jin L, et al. Insulin and branched-chain amino acid depletion and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*.2017;107:622-631
73. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed*.2010;20(1):144-149
74. Kai CM, Main KM, Andersen AN, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4352-360
75. Yue-hong L, Ning W, Fan J. Long-term follow up of children conceived through ART. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*.2013;14(5):359-71
76. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Is subfertility or fertility treatment associated with long-term growth in the offspring? *Fertil Steril*.2014;102(4):1117-23
77. La Bastide-Van Gemert S, Seggers J, Haadsma ML, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part II: an explorative causal inference approach. *Hum Reprod*. 2014;29(3):510-517
78. Belva F, Roelants M, De Schepper J, et al. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod*. 2012;27(10): 3100-3108
79. Sullivan-Pyke C, Senapati S, Monica A, et al. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Seminars in Perinatology*.2017;41(6):345-353
80. Meng Y, Lv PP, Ding GL, et al. High maternal serum estradiol levels induce dyslipidemia in human newborns via a hepatic HMGCR estrogen response element. *Sci Rep*. 2015;5:10086
81. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2791-8
82. Belva F, Roelants M, Painter R, et al. Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod*. 2012;27(4):1156-61
83. Källén B, FinNstrom O, Lindam A, et al. Cancer Risk in Children and Young Adults Conceived by In Vitro Fertilization, *Pediatrics*. 2010
84. Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer*.2012; 58(6):930-6
85. Williams C, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer Risk among Children Born after Assisted Conception. *N Engl Med*. 2013;369:1819-1827
86. Reigstad MM, Oldereid NB, Omland AK, et al. Risk of cancer in children conceived by ART. *American Academy of Pediatrics*. 2016
87. Reigstad MM, Oldereid NB, Omland AK, et al. Literature review on cancer risk in children born after fertility treatment. *Acta Paediatr*.2017;106(5):698-709
88. Wainstock T, Walfish A, Shoham-Vardi I, et al. Fertility treatment and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(3): 314
89. Lerner-Geva L, Boyko V, Ehrlich S, et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4)
90. Marchand L, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod*. 2012;27(7):2186-2192
91. Punamaki RL, Tiitinen A. Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type. *Human Reproduction*. 2015;31(1):100-107

92. Abdel-Mannan O, Sutcliffe A. I was born following ART:how will I get at school?. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*.2014;19(4):245-249
93. Wagenaar K, Huisman J, Cohen-Kettenis PT, et al. An overview of studies on early development, cognition, and psychological well-being in children born after in vitro fertilization. *J Dev Behav Pediatr*. 2008; 29(3): 219-230
94. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Behavior and socioemotional functioning in 9-18-year-old children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1907-1914
95. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, van Leeuwen FE, et al. Self-reported behavioral and socioemotional functioning of 11- to 18-year-old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(2):611-616
96. 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
97. Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, et al. Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1638-1646
98. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, et al. Psychological follow-up of 5-year-old ICSI children. *Hum Reprod*. 2004;19(12):2791-2797
99. Karama S, Colom R, Johnson W, et al. Brain Development Cooperative Group. Cortical thickness correlates of specific cognitive performance accounted for by the general factor of intelligence in healthy children aged 6 to 18. *Neuroimage*. 2011;55(4):1443-1453
- 100.Skeer MR, McCormick MC, Normand SL, et al. Gender differences in the association between family conflict and adolescent substance use disorders. *J Adolesc Health*. 2011;49(2):187-192
- 101.Weller EB, Kloos A, Kang J, Weller RA. Depression in children and adolescents: does gender make a difference? *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8(2):108-114
- 102.Zhan QT, Pan PP, Xu XR, et al. An overview of studies on psychological well-being in children born following assisted reproductive technologies. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(11): 947-960
- 103.Fisher J, Hammarber DK. IVF babies grow into healthy adults. *Fertility & Sterility*.2013;26(2):189-195
- 104.Ilioi EC, Golombok S. Psychological adjustment in adolescents conceived by assisted reproduction techniques: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(1):84-96
- 105.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
- 106.Carson C, Sacker A, Kelly Y, et al. Asthma in children born after infertility treatment. Findings from the UK millennium cohort study. *Hum Reprod*. 2013; 28(2):471-9
- 107.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
- 108.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
- 109.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
- 110.Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, et al. Euthyroid Hyperthyrotropinemia in Children Born after in Vitro Fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*.2009;94(4):1338-1341

111. Olivieri A, Medda A, De Angelis S, et al. Study Group for Congenital Hypothyroidism. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3141-3147
112. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12(4):287-293
113. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J.* 2007;54(1):71-76
114. Wilkins-Haug L. Assisted reproductive technology, congenital malformations, and epigenetic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51(1):96-105
115. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(3):293-296

## Παράρτημα

### 1) Η φόρμα καταγραφής στοιχείων από το ιατρικό ιστορικό & το ιατρείο follow-up των παιδιών της μελέτης

Ατομικά στοιχεία νεογνού	
Μονάδα Νεογνών	
Όνοματεπώνυμο	
Ημερομηνία γέννησης	
Μαιευτήριο	
Φύλο	
Αριθμός Μητρώου	
Εθνικότητα	
Όνομα πατρός	
Διεύθυνση	
Τηλέφωνο	
Ημερομηνία Εισόδου	
Αιτία εισόδου	
Ημερομηνία Εξόδου	
Διάγνωση εξόδου	
Διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) στην έξοδο	
Βάρος εισόδου	
Βάρος εξόδου	

#### ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

	ΠΑΤΕΡΑΣ	ΜΗΤΕΡΑ
Ηλικία (Ηλικία στη γέννηση)		
Επάγγελμα		
Καταγωγή		
Χρόνια νοσήματα	Ναι Όχι	Ναι Όχι
Εάν ναι, αναφέρατε το νόσημα		
Φαρμακευτική αγωγή		

#### ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ/ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

Τόκος				
Αποβολές	Αυτόματες	Προκλητές		
Κύηση	Μονήρης	Πολύδυμη		
Γονιμοποίηση	Φυσιολογική	Εξωσωματική (IVF)-Τύπος IVF:		
Διάρκεια Κύησης (σε εβδομάδες)				
Είδος τοκετού	Φυσιολογικός	Καισαρική τομή		
Εάν ο τοκετός φυσιολογικός	Χωρίς εμβρυουλκία	Με εμβρυουλκία		
	Κεφαλική προβολή	Ισχιακή προβολή		
Εάν ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή αναφέρετε το λόγο				
Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)	Όχι	Τύπου I	Τύπου II	Κύησης
Αντιμετώπιση ΣΔ κατά την κύηση	Καμία	Ειδική διαίτα		Ινσουλίνη
Θυρεοειδοπάθεια	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το είδος				
Αντιμετώπιση θυρεοειδοπάθειας κατά την κύηση				
Υπέρταση/Προεκλαμψία/Εκλαμψία	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το είδος				
Αντιμετώπιση υπέρτασης/προεκλαμψίας/εκλαμψίας κατά την κύηση				
Λοίμωξη κατά την κύηση	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε τρίμηνο	1°	2°	3°	
Είδος λοίμωξης				
Αντιμετώπιση				
Χοριοαμνιονίτιδα κατά την κύηση	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε τρίμηνο	1°	2°	3°	
Αιμορραγία κατά την κύηση	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε τρίμηνο	1°	2°	3°	
Αντιμετώπιση				
Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών	Ναι		Όχι	Άγνωστο

Εάν ναι, αναφέρετε τα σχήματα	Ένα σχήμα	Πολλαπλά σχήματα	
Θρομβοφιλία/λήψη αντιπηκτικών κατά την κύηση	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το είδος της αντιπηκτικής αγωγής			
Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR)	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρατε το τρίμηνο	1°	2°	3°
Κάπνισμα κατά την κύηση	Συστηματικά	Περιστασιακά	Όχι
Εάν ναι, αναφέρετε τρίμηνο	1°	2°	3°
Κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση	Συστηματικά	Περιστασιακά	Όχι
Κατανάλωση εθιστικών ουσιών κατά την κύηση	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το είδος			

#### ΑΤΟΜΙΚΟ ΝΕΟΓΝΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ- ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Βάρος γέννησης (σε gr)			
Μήκος σώματος στη γέννηση (σε cm)			
Περίμετρος κεφαλής στη γέννηση (σε cm)			
APGAR score κατά τη γέννηση	1°λεπτό	5°λεπτό	
Συγγενείς/ χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρατε ποια			
Χειρουργικές επεμβάσεις	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, τι ακριβώς?			

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS)	Ναι	Όχι	
Έλαβε επιφανειοδραστικό παράγοντα;	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρατε τις δόσεις			
Έλαβε μηχανικό αερισμό;	Ναι	Όχι	
Εάν ναι, αναφέρατε το είδος και το χρονικό διάστημα (σε ημέρες)	HFOV	nCPAP	IPPV
	Days:	Days:	Days:
Συνολική διάρκεια χορήγησης O <sub>2</sub> (σε ημέρες)			

Σύνδρομο βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BDP)	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το βαθμό	Ήπια (οξυγόνο $\geq 28$ η ημέρα ζωής αλλά όχι στις 36 εβδ)	Μέτρια (οξυγόνο $\leq 30\%$ στις 36 εβδ)	Βαριά (οξυγόνο $>30\%$ ή μηχανικός αερισμός στις 36 εβδ)	
Άπνοιες	Ναι		Όχι	
Ανοικτός βοτάλειος πόρος (PDA)	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε την αντιμετώπιση	Καμία θεραπεία	Φαρμακευτική αντιμετώπιση	Χειρουργική απολίνωση	
Άλλη καρδιολογική σημειολογία				
Υπόταση	Ναι		Όχι	
Χορηγήθηκαν ινóτροπα;	Ναι		Όχι	
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH)	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το βαθμό	I	II	III	IV
Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (PVL)- Εάν ναι, αναφέρατε τι?α)κύστεις, β)ηχογένεια	Ναι		Όχι	
Αναφέρετε άλλη παθολογία που διαπιστώθηκε στο u/s εγκεφάλου				
Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP)	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρετε το βαθμό				
Αντιμετώπιση	Καμία- Παρακολούθησ η	Φαρμακευτική αγωγή	Laser φωτοπηξία	
Ίκτερος	Ναι		Όχι	
Εάν ναι, αναφέρατε το είδος της υπερχολ/μίας	Έμμεση	Άμεση	Μεικτή	
Αναφέρατε τη μέγιστη τιμή χολερυθρίνης (Tbilmax)				
Αντιμετώπιση	Φωτοθεραπεία Days:		Αφαιμαζομετάγγιση	
Χολόσταση	Ναι		Όχι	

Εάν ναι, αναφέρατε τη μέγιστη τιμή άμεσης χολερυθρίνης (Dbil max)				
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK)	Ναι	Όχι		
Εάν ναι, αναφέρετε αντιμετώπιση	Συντηρητική	Χειρουργική		
Λοίμωξη	Ναι	Όχι		
Αριθμός λοιμώξεων				
Είδος λοίμωξης <ul style="list-style-type: none"> <li>Αποδειχθείσα (Θετική κ/α αίματος, ούρων, ENY, πνευμονία, αρθρίτιδα, κτλ)</li> <li>Μη αποδειχθείσα (κλινική εικόνα + ένας τουλάχιστον δείκτης)</li> </ul>				
Είδος μικροβίου				
Ημερομηνία λοίμωξης	1 <sup>η</sup> .../.../...	2 <sup>η</sup> .../.../...	3 <sup>η</sup> .../.../...	4 <sup>η</sup> .../.../...
Αντιμετώπιση και διάρκεια (σε ημέρες)	Days:			
Πραγματοποιήθηκε μετάγγιση αίματος;	Ναι	Όχι		
Αριθμός μεταγγίσεων που πραγματοποιήθηκαν				
Dates-Ελάχιστη τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb)				
Υπερηχογράφημα νεφρών- διαστάσεις νεφρών/πυέλου-Date	U/S NOK:			
Κάρτα Guthrie	.../.../...			
Θυρεοειδική λειτουργία	.../.../... TSH	FT4		
Επανάληψη θυρ. Λειτ.	.../.../... TSH	FT4		
Έγινε υποκατάσταση? Εάν ναι, μέχρι πότε?	Ναι	Όχι		
Παρακολούθηση θυρ/κής λειτουργίας-u/s θυρ/δούς				
Σίτιση κατά τη λήψη κάρτας Gutrie/αιμολ.για θυρ. Έλεγχο	A. Μητρικό γάλα A+B	B. Τροποποιημένο γάλα	Γ.	
E/E έλεγχος εξόδου	Ur P	Cr ALP	SGOT/SGPT	Ca



Διαχρονική παρακολούθηση του παιδιού (follow-up)						
Follow-up-ΔΗ ή ΧΗ	Ημερομηνία εξέτασης	Βάρος σώματος (σε gr) ΕΘ	Μήκος σώματος (σε cm) ΕΘ	Περίμετρος κεφαλής (σε cm) ΕΘ	BMI (σε kg/m <sup>2</sup> ) ΕΘ	Ευρήματα από την κλινική εξέταση
3 μηνών						
6 μηνών						
9 μηνών						
12μηνών						
18μηνών						
2 ετών						
3 ετών						

## 2) Κατηγορία λοιπής νοσηρότητας νεογνών

		ΣΥΛΛΗΨΗ	
		IVF	ΦΥΣΙΚΗ
ΝΕΟΓΝΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ	N	1	1
	%	20.0%	16.7%
ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟ ΓΑΛΑ	N	2	2
ΑΓΕΛΑΔΟΣ	%	40.0%	33.3%
ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ	N	1	0
	%	20.0%	0.0%
ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΤΙΚΗ	N	0	1
ΙΧΘΥΑΣΗ	%	0.0%	16.7%
ΣΥΝΔΡΟΜΟ	N	0	1
ΥΠΕΡΕΚΠΛΗΞΙΑΣ	%	0.0%	16.7%
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	N	0	1
	%	0.0%	16.7%

## 3) Κατηγορία χειρουργείου νεογνών

		ΣΥΛΛΗΨΗ	
		IVF	ΦΥΣΙΚΗ
ΕΙΛΕΟΣΤΟΜΙΑ	N	3	0
	%	25.0%	0.0%

<b>ΒΟΥΒΩΝΟΚΗΛΗ</b>	N	4	3
	%	33.3%	25.0%
<b>ΑΤΡΗΣΙΑ 12ΛΟΥ+ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΕΣ</b>	N	1	0
<b>ΠΑΓΚΡΕΑΣ+ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ</b>	%	8.3%	0.0%
<b>ΣΥΜΦΥΤΙΚΟΣ</b>	N	1	0
<b>ΕΙΛΕΟΣ+ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ</b>	%	8.3%	0.0%
<b>ΔΙΑΝΟΙΞΗ ΡΙΝΙΚΩΝ ΧΟΑΝΩΝ</b>	N	1	0
	%	8.3%	0.0%
<b>ΡΗΞΗ ΕΝΤΕΡΟΥ</b>	N	1	0
	%	8.3%	0.0%
<b>ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΚΗΛΗΣ</b>	N	1	0
	%	8.3%	0.0%
<b>ΠΥΛΩΡΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ</b>	N	0	2
	%	0.0%	16.7%
<b>ΕΞΩΜΦΑΛΟΣ</b>	N	0	2
	%	0.0%	16.7%
<b>ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ+ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ</b>	N	0	1
	%	0.0%	8.3%
<b>ΤΡΑΧΕΙΟΣΤΟΜΙΑ</b>	N	0	1
	%	0.0%	8.3%
<b>ΑΝΑΤΑΞΗ ΕΜΠΙΕΣΤΙΚΟΥ</b>	N	0	1
<b>ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΑΡ ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΥ</b>	%	0.0%	8.3%
<b>ΟΣΤΟΥ</b>			
<b>ΑΤΡΗΣΙΑ</b>	N	0	1
<b>ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ+ΤΡΑΧΕΙΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟ</b>	%	0.0%	8.3%
<b>ΣΥΡΙΓΓΙΟ</b>			
<b>ΓΑΣΤΡΟΣΧΙΣΗ+ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ</b>	N	0	1
	%	0.0%	8.3%

#### 4) Συγγενείς ανωμαλίες νεογνών

		ΣΥΛΛΗΨΗ	
		IVF	ΦΥΣΙΚΗ
<b>ΥΠΟΣΠΑΔΙΑΣ</b>	N	5	2
	%	6.8%	3.3%
<b>ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ</b>	N	3	1
	%	4%	1.7%
<b>ΧΕΙΛΕΟΣΧΙΣΤΙΑ</b>	N	2	1
	%	2.7%	1.7%
<b>ΑΤΡΗΣΙΑ ΡΙΝΙΚΩΝ ΧΟΑΝΩΝ</b>	N	1	0
	%	1.4%	0.0%

<b>ΑΙΜΑΓΓΕΙΩΜΑΤΑ ΗΠΑΤΟΣ</b>	N	1	0
	%	1.4%	0.0%
<b>ΡΑΙΒΟ ΜΕΤΑΤΑΡΣΙΟ</b>	N	1	0
	%	1.4%	0.0%
<b>ΥΠΕΡΩΪΟΣΧΙΣΤΙΑ</b>	N	2	0
	%	2.7%	0.0%
<b>ΜΕΤΩΠΙΑΙΑ ΗΘΜΟΗΛΟΚΗΛΗ</b>	N	1	0
	%	1.4%	0.0%
<b>ΜΙΚΡΟΓΝΑΘΙΑ</b>	N	0	1
	%	0.0%	1.7%
<b>ΟΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΡΑΝΙΟΥ</b>	N	0	1
	%	0.0%	1.7%
<b>ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ</b>	N	58	54
	%	78.4%	90%
<b>ΣΥΝΟΛΙΚΑ</b>	N	74	60

